(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112469412 A
(43)申请公布日 2021.03.09

(21)申请号 201980046621.4

(22)申请日 2019.05.10

(66)本国优先权数据
PCT/CN2018/087249 2018.05.17 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/062005 2019.05.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/219517 EN 2019.11.21

(71)申请人 拜耳公司
地址 德国勒沃库森
申请人 拜耳医药股份有限公司

(72)发明人 S·穆勒 R·舒赫-路普
N·奥特加赫尔南德斯
F·苏斯梅尔 E·希门尼斯努涅斯
T·布伦比 N·林德纳
C·格德斯 E·普克
A·布奇穆勒 F·Z·戈加兹
D·郎 S·齐默尔曼
A·H·M·埃尔曼 M·格瑞琪
L·莱曼 A·提默尔曼
M·沙弗尔 G·施密特
K-H·施尔默 M·福尔曼
E·克斯滕 王红萍 高祥
王亚峰

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 曲蕾 张广育

(51)Int.Cl.
A61K 31/4985(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)

权利要求书8页 说明书658页

(54)发明名称

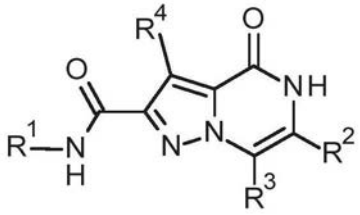
取代的二氢吡唑并吡嗪甲酰胺衍生物

(57)摘要

本发明涉及取代的二氢吡唑并吡嗪甲酰胺衍生物及其制备方法,以及涉及其用于制备用于治疗和/或预防疾病,特别是心血管疾病,优选血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病、和糖尿病、以及泌尿生殖器疾病和眼科疾病的药物的用途。

CN 112469412 A

1.式(I)的化合物,及其盐、N-氧化物、溶剂合物,以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物,



(I)

其中

R^1代表C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基或基团-L-R^E,

其中烷基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:羟基、氰基、环丙基、环丁基、氮杂环丁-1-基(其可被1或2个氟原子取代)、甲氧基、甲基磺酰基、氨基甲酰基、NR^aR^b(其中R^a和R^b独立地选自氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_6-卤代烷基或环丙基,或其中R^a和R^b与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环)和C_1-C_3-卤代烷氧基,其中卤代烷氧基被1至3个氟原子取代,并且

其中卤代烷基被1至6个氟原子取代,并且可被1或2个独立地选自以下的取代基进一步取代:羟基、甲氧基羰基、NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地选自氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_6-卤代烷基或环丙基,或其中R^c和R^d与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环),

并且

其中在环烷基环中,一个CH_2基团可被CR^eR^f、O、SO_2或NR^5替代,并且其中所述环烷基可被1个选自以下的取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、羟基、三氟甲基、二-(C_1-C_2-烷基)氨基甲基、氰基、苯基和吡啶基,或可被1或2个氟取代基取代,

其中苯基可被1或2个独立地选自氟、氯、甲氧基和氰基的取代基取代,

并且

其中吡啶基可被1个甲氧基取代基取代,

并且

R^e和R^f与它们键合的碳原子一起形成另一个C_3-C_6-环烷基,其中一个CH_2基团可再次被SO_2替代,

并且

R^5代表氢;C_1-C_4-烷基;被1至3个氟原子取代的C_1-C_2-卤代烷基;环丙基;甲基羰基;甲氧基羰基或叔丁氧基羰基,

并且

L代表键或C_1-C_6-烷烃二基,

其中烷烃二基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氯、羟基、甲氧基、甲氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、环丙基、1-羟基环丙基、氨基、二甲基氨基、(乙基)(2-羟乙基)氨基、叔丁氧基羰基氨基、N_3、氮杂环丁-1-基(其可被1或2个氟原子取代)、吡咯烷-1-基(其可被1或2个氟原子取代)、吗啉-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基和N-叔丁氧基氮杂环丁-3-基,以及可另外地被最高达3个氟原子取代,

R^E代表苯基、苯氧基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-三唑基、萘基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、喹啉基、苯并咪唑基、2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基、吲哚基、2,3-二氢-1-H-茚基、苯并二氧杂环戊烯基、2,

3-二氢苯并二氧杂环己烷基、3,4-二氢-2H-苯并吡喃-4-基、环己基、吗啉-4-基、氮杂环丁-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基或4-环丙基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基，

其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_4-烷基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、二甲基氨基甲基、甲基磺酰基、氨磺酰基或吡咯烷-1-基甲基，

其中苯氧基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯和甲基，

其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基，

其中嘧啶基可被1或2个甲基取代基取代，

其中吡嗪基可被一个2,2,2-三氟乙氧基取代基取代，

其中吡唑基可被1至3个独立地选自以下的取代基取代：氯、C_1-C_4-烷基和环丙基，

其中噁唑基可被1个甲基取代基取代，

其中咪唑基可被1个甲基取代基取代，

其中1,2,4-噁二唑可被1个甲基取代基取代，

其中1,2,3,4-四氢萘-1-基可被1个甲氧基取代基取代，

其中1,2,4-三唑基可被1个甲基或乙基取代基取代，

其中吲哚基可被1或2个甲基取代基取代，

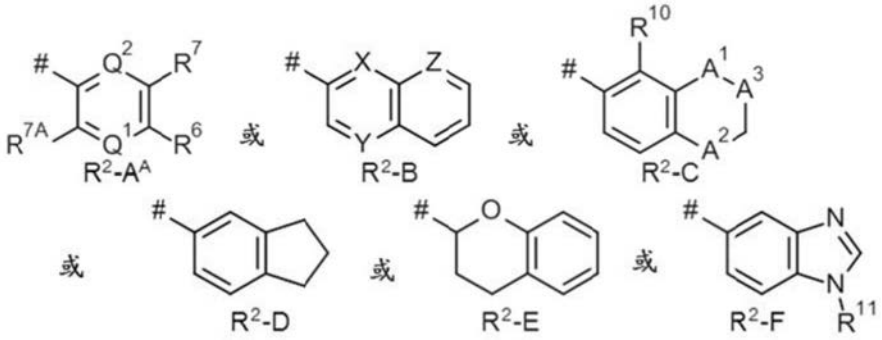
其中2,3-二氢-1-H-茚基可被1个羟基取代基取代，

其中3,4-二氢-2H-苯并吡喃-4-基可在2位被甲基双取代，并可另外被1个选自甲基和甲氧基的取代基取代，

其中氮杂环丁-1-基可被1个氟或羟基取代基取代，

其中吡咯烷-1-基可被1个氟或羟基取代基取代，

R^2代表下式的基团



其中#是与吡嗪酮环的连接点，

Q^1代表CR^{8A}或N，

Q^2代表CR^8或N，

R^6代表氢、卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或C_3-C_6-环烷基，

R^7代表氢、卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或C_3-C_6-环烷基，

条件是R^6和R^7中至少一个不为氢，

R^{7A}代表氢或卤素，

R^8代表氢或卤素，

R^{8A}代表氢或卤素，

X代表CH或N，

Y代表CH或N，

Z代表CR^9或N，

其中X、Y和Z中至多一个为N，

R^9代表氢、卤素或C_1-C_4-烷基，

A^1代表CH_2、O或NMe，

A^2代表CH_2、O或NMe，

A^3代表CH_2或O，

其中如果A^3为O，则A^1和A^2均不同于O，

R^{10}代表氢或卤素，

R^{11}代表氢或C_1-C_4-烷基，

R^3代表氢、卤素或C_1-C_4-烷基，

R^4代表氢、卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基、氰基或C_1-C_3-烷氧基甲基，

其中在环烷基环中，一个碳可被NR^{12}替代，并且其中所述环烷基可被1或2个氟原子取代，

R^{12}代表氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷基氨基羰基。

2.根据权利要求1所述的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其特征在于，

R^1代表C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基或基团-L-R^E，

其中烷基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氰基、环丙基、3-氟氮杂环丁-1-基、3,3-二氟氮杂环丁-1-基、NR^aR^b(其中R^a和R^b独立地选自氢、甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或环丙基，或其中R^a和R^b与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环)和C_1-C_2-卤代烷氧基，其中卤代烷氧基被1至3个氟原子取代，

并且

其中卤代烷基被1至6个氟原子取代，并且可被1或2个羟基取代基进一步取代，

并且

其中在环烷基环中，一个CH_2基团可被NR^5替代，并且其中所述环烷基可被1个选自以下的取代基取代：甲基、三氟甲基、二乙基氨基甲基、苯基和吡啶-3-基，

其中苯基可被1或2个独立地选自氟、氯和甲氧基的取代基取代，

并且

其中吡啶基可被1个甲氧基取代基取代，

并且

R^5代表氢、甲基、乙基、正丙基、2-甲基丙-1-基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二氟丙-2-基或环丙基，

并且

L代表键或C_1-C_5-烷烃二基，

其中烷烃二基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、环丙基、1-羟基环丙

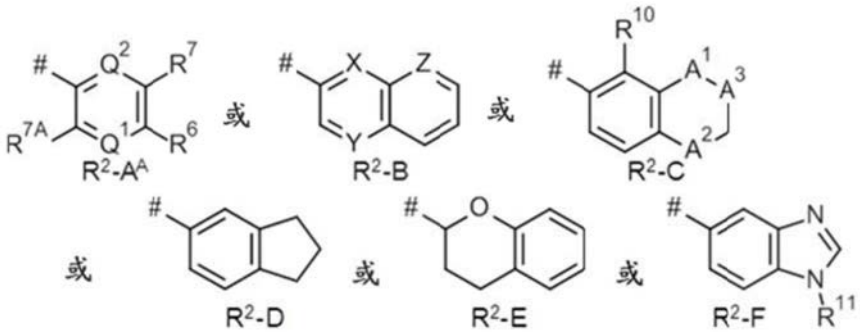
基、氨基、二甲基氨基、(乙基)(2-羟乙基)氨基、氮杂环丁-1-基、3-氟氮杂环丁-1-基、3-氟氮杂环丁-1-基、吡咯烷-1-基、3-氟吡咯烷-1-基、3,3-二氟吡咯烷-1-基、吗啉-4-基，以及可另外被最高达3个氟原子取代，R^E代表苯基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡唑-4-基、吡唑-1-基、吡唑-5-基或吡唑-3-基，

其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氟、氯、溴、甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基，

其中吡唑基可被1至3个独立地选自以下的取代基取代：氯、甲基、乙基、异丙基和环丙基，

R^2代表下式的基团



其中#是与吡嗪酮环的连接点，

Q^1代表CR^{8A}或N，

Q^2代表CR^8或N，

R^6代表氢、氟、氯、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或环丙基，

R^7代表氢、氟、氯、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或环丙基，

条件是R^6和R^7中至少一个不为氢，

R^{7A}代表氢、氟或氯，

R^8代表氢、氟或氯，

R^{8A}代表氢、氟或氯，

X代表CH或N，

Y代表CH或N，

Z代表CR^9或N，

其中X、Y和Z中至多一个为N，

R^9代表氢、氟、氯、甲基或乙基，

A^1代表CH_2、O或NMe，

A^2代表CH_2、O或NMe，

A^3代表CH_2或O，

其中如果A^3为O，则A^1和A^2均不同于O，

R^{10}代表氢或氟，

R^{11}代表甲基，

R^3代表氢、氟、氯、氰基、甲基或乙基，

R^4代表氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、环丙基、2,2-二氟环丙-1-基、环丁基、3,3-二氟环丁-1-基、哌啶-4-基、氰基或甲氧基甲基，

其中哌啶-4-基可在1位被甲基、甲基氨基羰基或乙基氨基羰基取代。

3.根据权利要求1或2所述的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其特征在于，

R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、丁-2-基、C_2-C_4-卤代烷基、环丙基、环丁基或基团-L-R^E，

其中乙基、丙基和丁基可被1个选自羟基和环丙基的取代基取代，

并且

其中卤代烷基被1至3个氟原子取代并且可被1个羟基取代基进一步取代，

并且

其中在环丁基环中，一个碳可被NR^5替代，并且其中环丙基或环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

其中苯基可被1或2个独立地选自氟和甲氧基的取代基取代，

并且

R^5代表氢、甲基、乙基、正丙基、2-甲基丙-1-基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二氟丙-2-基或环丙基，

并且

L代表C_1-C_4-烷烃二基，

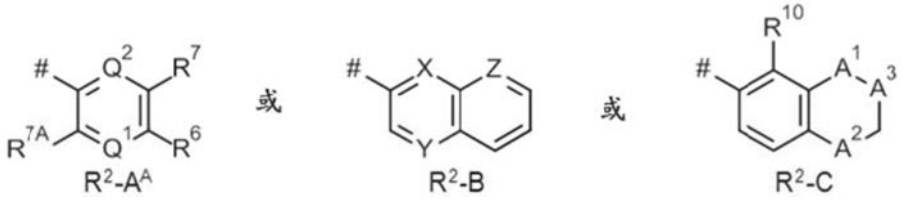
其中烷烃二基可被1个选自羟基、1-羟基环丙基、二甲基氨基的取代基取代，以及可另外被最高达3个氟原子取代，

R^E代表苯基、吡啶-3-基或吡啶-2-基，

其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氟、氯、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基和二氟甲氧基，

其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、三氟甲基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基，

R^2代表下式的基团



R^2-A^A　　R^2-B　　R^2-C

其中#是与吡嗪酮环的连接点，

Q^1代表CR^{8A}，

Q^2代表CR^8，

R^6代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

R^7代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

条件是R^6和R^7中至少一个不为氢，

R^{7A}代表氢、氟或氯，

R^8代表氢或氟，

R^{8A}代表氢或氟，

X代表CH或N，

Y代表CH或N，

Z代表CR^9，

其中X和Y中至多一个为N，

R^9代表氢或甲基，

A^1和A^2同时代表CH_2或O，或

A^1和A^2中的一个代表O，且另一个代表NMe，

A^3代表CH_2，

R^{10}代表氢，

R^3代表氢、氟、氯或甲基，

R^4代表氢、氯、甲基、异丙基、三氟甲基、五氟乙基、环丙基、2,2-二氟环丙-1-基、3,3-二氟环丁-1-基、氰基或甲氧基甲基。

4.根据权利要求1、2或3所述的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其特征在于，

R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、3,3,3-三氟丙-1-基、3,3-二氟丙-1-基、1,1,1-三氟丙-2-基、4,4,4-三氟丁-1-基、环丁基或基团-L-R^E，

其中乙基可被1个环丙基取代基取代，

并且

其中丙基可被1个羟基取代基取代，

并且

其中二氟丙基和三氟丙基以及三氟丁基可被1个羟基取代基进一步取代，

并且

其中在环丁基环中，一个碳被NR^5替代，并且其中环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

其中苯基可被1个选自氟和甲氧基的取代基取代，

并且

R^5代表氢或甲基，

并且

L代表C_1-C_4-烷烃二基，

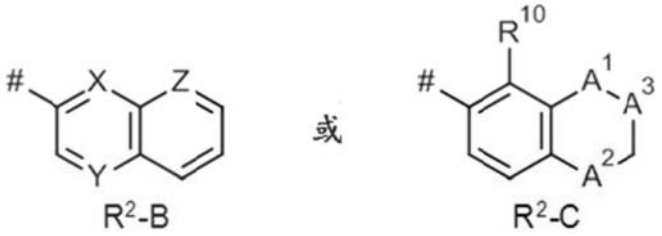
其中烷烃二基可被1个选自羟基和1-羟基环丙基的取代基取代，以及可另外被最高达3个氟原子取代，

R^E代表苯基，

其中苯基可被1或2个选自以下的取代基取代：氟、氯、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

R^2代表4-氯苯基、3-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氯-3-二氟甲基苯基、3-氯-4-二氟甲基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氯-3-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-

甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基、2,3-二氟-4-甲基苯基、2-氟-3,4-二甲基苯基、4-氯-3,5-二氟苯基、4-氯-2-氟-5-甲基、4,5-二氯-2-氟苯基、4-氯-2,5-二氟苯基，或代表下式的基团



R^2-B　　R^2-C

其中#是与吡嗪酮环的连接点，

X、Y和Z全部代表CH，或

X为CH，Y为N，Z为CR^9，且R^9为甲基，

A^1为O，A^2为O，A^3为CH_2，且R^{10}为氢，

R^3代表氢、氟或甲基，

R^4代表氢、甲基、异丙基、三氟甲基或环丙基。

5.根据权利要求1、2、3或4所述的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其特征在于，

R^1代表1-环丙基乙基、1-羟基丙-2-基、3,3,3-三氟-2-羟基丙-1-基、3,3-二氟-2-羟基丙-1-基、4,4,4-三氟-3-羟基丁-1-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基、3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基或基团-L-R^E，

其中

L代表选自以下的C_1-C_4-烷烃二基：1-羟基环丙基甲烷-1,1,-二基[-CH(1-羟基环丙基)-]、乙烷-1,1-二基[-CH(CH_3)-]、2-羟基乙烷-1,1-二基[-CH(CH_2OH)-]、3-羟基丙烷-1,1-二基{-CH[(CH_2)$_2$OH]-}、2-羟基-2-甲基丙烷-1,1-二基{-CH[C(CH_3)$_2$OH]-}和2,2-二氟-3-羟基丙烷-1,1-二基[-CH(CF_2CH_2OH)-]，

其中烷烃二基可被1个羟基取代基取代，

R^E代表苯基，

其中苯基可在4位被氟、羟基、甲氧基或三氟甲基取代，或其中苯基可在3位和4位被氟二取代，

R^2代表4-氯苯基、3-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基或4-氯-2,5-二氟苯基，

R^3代表氢，

R^4代表异丙基、三氟甲基或环丙基。

6.一种用于制备权利要求1至5中任一项所述的式(I)的化合物或其盐、其溶剂合物或其盐的溶剂合物之一的方法，其特征在于，

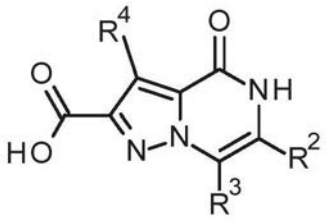
[A]使式(II)的化合物



(II)，

其中R^1如上文所定义，

与式(III)的化合物



(III)，

其中R^2、R^3和R^4如上文所定义，

在脱水剂的存在下反应，得到式(I)的化合物。

7.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其用于治疗和/或预防疾病。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其用于治疗和/或预防血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病、糖尿病、泌尿生殖器疾病和眼科疾病。

9.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物用于制备用于治疗和/或预防疾病的药物的用途。

10.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物用于制备用于治疗和/或预防血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病、糖尿病、泌尿生殖器疾病和眼科疾病的药物的用途。

11.药物，其包含权利要求1至5中任一项所述的化合物以及惰性、无毒、药学上合适的赋形剂。

12.根据权利要求11所述的药物，其用于治疗和/或预防血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病、糖尿病、泌尿生殖器疾病和眼科疾病。

13.治疗和/或预防人和动物中的血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病、糖尿病、泌尿生殖器疾病和眼科疾病的方法，其通过给予治疗有效量的至少一种权利要求1至5中任一项所述的化合物、权利要求11或12所述的药物或根据权利要求9或10获得的药物。

取代的二氢吡唑并吡嗪甲酰胺衍生物

[0001] 本发明涉及取代的二氢吡唑并吡嗪甲酰胺衍生物及其制备方法，以及涉及其用于制备用于治疗和/或预防疾病，特别是心血管疾病，优选血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病、和糖尿病、以及泌尿生殖器疾病和眼科疾病的药物的用途。

[0002] 动脉粥样硬化血栓形成是动脉粥样硬化的主要并发症，并且是最致命的几种人类疾病(如心肌梗塞(MI)、缺血性中风(IS)和外周动脉闭塞性疾病(PAOD))的基础。该过程由脂质的沉积及其随后在动脉壁中的氧化所引发，其诱导炎症细胞的募集和动脉粥样硬化斑块的形成。这些斑块被纤维帽覆盖，所述纤维帽保持斑块内容物与血流分离。在斑块内部，促炎机制驱动炎症细胞产生基质金属蛋白酶，其消化纤维帽的蛋白质。变薄的帽被称为“脆弱的”，这意指所述帽在响应于压力时可相对容易地破裂。当帽破裂或其内皮覆盖物被侵蚀时，斑块内容物与血液接触并通过激活血小板和血液凝固而引起血管内血栓的形成。在斑块上形成血栓的这一过程被称为动脉粥样硬化血栓形成。如果阻塞，则所产生的血管内血栓中断血流并导致具有显著临床后果的下游组织局部缺血，这代表世界上死亡和发病的主要原因。

[0003] 考虑到动脉粥样硬化血管阻塞的机制，当前的预防目标是血栓形成的机制，这是血管内栓塞的病理形成。血栓形成的机制包括两个相互交织的途径，凝血级联和血小板聚集，它们一旦被血管损伤激活，就会协同作用，导致阻塞血管腔的血管内凝块。用于预防动脉粥样硬化血栓形成的抗凝血剂和抗聚集药物已经显著降低了第二次心肌梗塞的发生率，并使长期死亡率从20世纪80年代之前的约30％降低到2000年之后的小于10％(Arch.Intern.Med.2002,162,2405-2410;Lancet 2011,377,2193-2204)。具体地，COX抑制剂阿司匹林和ADP受体P2Y12拮抗剂氯吡格雷(Clopidogrel)是双联抗血小板治疗的组分。普拉格雷(Prasugrel)和替格瑞洛(Ticagrelor)是已经证明减少心血管缺血性事件的可替代的P2Y12阻断剂(N.Engl.J.Med.2007,357,2001-2015;ibid.2009,361,1045-1057)。凝血因子Xa抑制剂利伐沙班(Rivaroxaban)也已显示出对患有稳定的动脉粥样硬化血管疾病患者的益处(N.Engl.J.Med.2017,377,1319-1330)。然而，血小板的活化和凝血对于止血以防止血管受损后的过多失血也是至关重要的。因此，当前市售的抗血小板药物和抗凝血剂是以增加出血率为代价实现其治疗效果。因此，安全的抗血栓形成的药物必须保持止血的能力。

[0004] 扩大抗血栓形成有效剂量和止血-抑制剂量(hemostasis-compromising dose)之间的治疗窗口期的一种方法是靶向限于动脉粥样硬化血管壁位点的机制。已经广泛地显示斑块寄存和维持炎症。由斑块内的炎性机制而非由健康血管壁产生的促血栓形成介质，将是仅在斑块的位点处影响动脉粥样硬化血栓形成而不影响全身止血的理想靶标。除其他因素外，由动脉血管壁中的花生四烯酸(AA)局部合成的前列腺素类可能在动脉粥样硬化中起重要作用。除TXA2以外，AA途径还产生几种其他介质，例如前列腺素E2(PGE2)。已经在小鼠和人类的动脉粥样硬化血管壁中测量了增加的PGE2浓度[Circulation 2001,104,921-927;J.Exp.Med.2007,204,311-320;Cardiovasc.Res.2014,101,482-491]。一旦在斑块破裂时释放，PGE2会结合在细胞膜上的四种特异性受体EP1、EP2、EP3和EP4上。已经显示PGE2

通过EP3和EP4受体干扰人类和鼠血小板功能(Eur.J.Pharmacol.1991,194,63-70)。EP3的刺激增强了由主要激动剂(如胶原蛋白或ADP)诱导的血小板活化和聚集,而EP4的刺激则抑制血小板活化。可以通过调节EP3或EP4受体来翻转血小板活化和抑制的这种PGE2依赖性平衡(Platelets 2010,21,329-342;Prostaglandins&Other Lipid Mediators 2015,121,4-16)。

[0005] 因此,通过特异性拮抗剂阻断EP3受体应当是一种通过局部消除血小板活化而不改变止血来预防和治疗动脉粥样硬化血栓形成的有益策略。

[0006] 在患有PAOD的患者中,慢性发炎的血管壁会产生PGE2,不仅血小板上而且在血管平滑肌细胞上激活EP3受体,从而防止微血管舒张并导致外周组织灌注不良。因此,可预期EP3受体拮抗剂特别地在PAOD中提供治疗益处。

[0007] 此外,已经显示源自炎性过程的PGE2通过EP3受体途径损害来自胰腺β细胞的葡萄糖刺激的胰岛素分泌(Diabetes 2013,62,1904-1912)。因此,EP3拮抗剂可能代表一种治疗II型糖尿病患者的有益策略。

[0008] 在肾脏和泌尿生殖道中,PGE2参与调节肾脏微循环、利尿和膀胱兴奋性。EP3受体拮抗剂可能有助于改善肾疾病、特别是解决膀胱机能亢进。

[0009] 此外,对于许多疾病,抗血栓形成和抗炎机理的组合对于防止凝血和血小板活化的相互增强也可能是特别有吸引力的。

[0010] 在眼科领域中,前列腺素衍生物参与眼内压和炎症的调节。因此,调节相应受体的化合物可能有益于预防和治疗眼部疾病。

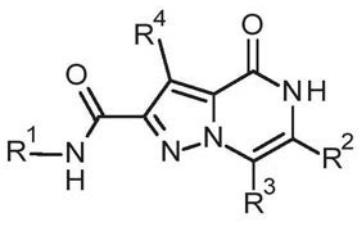
[0011] 已知某些吡唑并吡嗪衍生物具有不同的药物活性,并且可用作例如自分泌运动因子抑制剂或组蛋白脱甲基酶的抑制剂,或用于治疗癌症、心血管疾病、病毒感染和作为除草剂(参见WO 2015/129821、WO 2014/139326、WO 2013/143663、WO 2009/082687、WO 2009/023179、WO 2006/050803、WO 2005/120516和WO 2017/144995)。

[0012] WO 2015/052610和WO 2016/103097提供了具有吡啶酮取代的吲唑、吲哚或喹啉衍生物的前列腺素EP3受体的拮抗剂。基于酰胺或吡啶酮的EP3受体拮抗剂还记载于ACS Med.Chem.Lett.2010,1,316-320以及Bioorg.Med.Chem.Lett.2009,19,4292-4295、ibid.2011,21,2806-2811、ibid.2016,26,2670-2675。

[0013] 因此,本发明的一个目的是提供用于治疗人类和动物的心血管疾病,特别是血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病的新的化合物,该化合物具有宽的治疗窗口期,并且此外还具有良好的药代动力学性质。

[0014] 出人意料地,现已发现某些取代的二氢吡唑并吡嗪甲酰胺衍生物代表前列腺素EP3受体的高效拮抗剂。

[0015] 本发明提供式(I)的化合物,及其盐、N-氧化物、溶剂合物,以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物,

[0016] 

(I)

[0017] 其中

[0018] R^1代表C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基或基团-L-

[0019] R^E，

[0020] 其中烷基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氰基、环丙基、环丁基、氮杂环丁-1-基(azetidin-1-yl)(其可被1或2个氟原子取代)、甲氧基、甲基磺酰基、氨基甲酰基、NR^aR^b(其中R^a和R^b独立地选自氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_6-卤代烷基或环丙基，或其中R^a和R^b与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环)和C_1-C_3-卤代烷氧基，其中卤代烷氧基被1至3个氟原子取代，

[0021] 并且

[0022] 其中卤代烷基被1至6个氟原子取代，并且可被1或2个独立地选自以下的取代基进一步取代：羟基、甲氧基羰基、NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地选自氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_6-卤代烷基或环丙基，或其中R^c和R^d与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环)，

[0023] 并且

[0024] 其中在环烷基环中，一个CH_2基团可被CR^eR^f、O、SO_2或NR^5替代，并且其中所述环烷基可被1个选自以下的取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、羟基、三氟甲基、二-(C_1-C_2-烷基)氨基甲基、氰基、苯基和吡啶基，或可被1或2个氟取代基取代，

[0025] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟、氯、甲氧基和氰基的取代基取代，

[0026] 并且

[0027] 其中吡啶基可被1个甲氧基取代基取代，

[0028] 并且

[0029] R^e和R^f与它们键合的碳原子一起形成另一个C_3-C_6-环烷基，其中一个CH_2基团可再次被SO_2替代，

[0030] 并且

[0031] R^5代表氢；C_1-C_4-烷基；被1至3个氟原子取代的C_2-C_6-卤代烷基；环丙基；甲基羰基；甲氧基羰基或叔丁氧基羰基，

[0032] 并且

[0033] L代表键或C_1-C_6-烷烃二基，

[0034] 其中烷烃二基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、羟基、甲氧基、甲氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、环丙基、1-羟基环丙基、氨基、二甲基氨基、(乙基)(2-羟乙基)氨基、叔丁氧基羰基氨基、N_3、氮杂环丁-1-基(其可被1或2个氟原子取代)、吡咯烷-1-基(其可被1或2个氟原子取代)、吗啉-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基和N-叔丁氧基氮杂环丁-3-基，以及另外地可被最高达3个氟原子取代，

[0035] R^E代表苯基、苯氧基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-三唑基、萘基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、喹啉基、苯并咪唑基、2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基、吲哚基、2,3-二氢-1-H-茚基、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、2,3-二氢苯并二氧杂环己烷基、3,4-二氢-2H-苯并吡喃-4-基、环己基、吗啉-4-基、氮杂环丁-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基或4-环丙基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基，

[0036] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_4-烷基、羟基、甲氧

基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、二甲基氨基甲基、甲基磺酰基、氨磺酰基或吡咯烷-1-基甲基，

[0037] 其中苯氧基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯和甲基，

[0038] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基，

[0039] 其中嘧啶基可被1或2个甲基取代基取代，

[0040] 其中吡嗪基可被一个2,2,2-三氟乙氧基取代基取代，

[0041] 其中吡唑基可被1至3个独立地选自以下的取代基取代：氯、C_1-C_a-烷基和环丙基，

[0042] 其中噁唑基可被1个甲基取代基取代，

[0043] 其中咪唑基可被1个甲基取代基取代，

[0044] 其中1,2,4-噁二唑可被1个甲基取代基取代，

[0045] 其中1,2,3,4-四氢萘-1-基可被1个甲氧基取代基取代，

[0046] 其中1,2,4-三唑基可被1个甲基或乙基取代基取代，

[0047] 其中吲哚基可被1或2个甲基取代基取代，

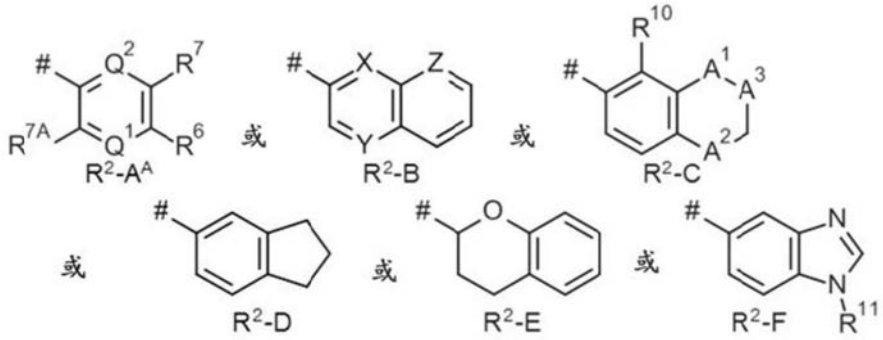
[0048] 其中2,3-二氢-1-H-茚基可被1个羟基取代基取代，

[0049] 其中3,4-二氢-2H-苯并吡喃-4-基可在2位被甲基双取代，并另外可被1个选自甲基和甲氧基的取代基取代，

[0050] 其中氮杂环丁-1-基可被1个氟或羟基取代基取代，

[0051] 其中吡咯烷-1-基可被1个氟或羟基取代基取代，

[0052] R^2代表下式的基团

[0053] 

[0054] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0055] Q^1代表CR^{8A}或N，

[0056] Q^2代表CR^8或N，

[0057] R^6代表氢、卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或C_3-C_6-环烷基，

[0058] R^7代表氢、卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基或C_3-C_6-环烷基，

[0059] 条件是R^6和R^7中至少一个不为氢，

[0060] R^{7A}代表氢或卤素，

[0061] R^8代表氢或卤素，

[0062] R^{8A}代表氢或卤素，

[0063] X代表CH或N，

[0064] Y代表CH或N，

[0065] Z代表CR^9或N，

[0066] 其中x、Y和Z中至多一个为N，

[0067] R^9代表氢、卤素或C_1-C_4-烷基，

[0068] A^1代表CH_2、O或NMe，

[0069] A^2代表CH_2、O或NMe，

[0070] A^3代表CH_2或O，

[0071] 其中如果A^3为O，则A^1和A^2均不同于O，

[0072] R^{10}代表氢或卤素，

[0073] R^{11}代表氢或C_1-C_4-烷基，

[0074] R^3代表氢、卤素、氰基、C_1-C_4-烷基或C_1-C_2-卤代烷基，

[0075] R^4代表氢、卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基、氰基或C_1-C_3-烷氧基甲基，

[0076] 其中在环烷基环中，一个碳可被NR^{12}替代，并且其中所述环烷基可被1或2个氟原子取代，

[0077] R^{12}代表氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷基氨基羰基。

[0078] 术语“取代的”意指在指定原子或基团上的一个或多个氢原子被选自指定基团的基团替代，条件是不超过指定原子在现有情况下的正常化合价。取代基和/或变量的组合是允许的。

[0079] 如本文中所用，例如在本发明通式(I)的化合物的取代基的定义中，术语“一个或多个”意指“指、2、3、4或5个，特别是1、2、3或4个，更特别是1、2或3个，甚至更特别是1或2个”。

[0080] 如果在本文中，任何项目被称为“如本文中所提及的”，则意指其可在本文中的任何地方被提及。

[0081] 除非另有说明，在本发明上下文中，取代基定义如下：

[0082] 术语“卤素”或“卤代”等在组合例如卤代烷基中意指氟、氯、溴或碘原子，特别是氟、氯或溴原子，甚至更特别是氟或氯。

[0083] 术语“C_1-C_4-烷基”、“C_1-C_5-烷基”和“C_1-C_6-烷基”意指具有1、2、3或4个碳原子，1、2、3、4或5个碳原子以及1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链的饱和单价烃基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基，或其异构体。特别地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C_1-C_4-烷基”)，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，更特别地为具有1、2或3个碳原子的直链或支链的饱和单价烃基(“C_1-C_3-烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0084] 术语“C_1-C_6-卤代烷基”、“C_2-C_6-卤代烷基”、“C_1-C_4-卤代烷基”、“C_1-C_3-卤代烷基”和“C_1-C_2-卤代烷基”代表直链或支链的饱和单价烃基，其中术语“烷基”如上文所定义，并且

其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地，所述卤素原子为氟原子。所述C_1-C_6-卤代烷基为，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙-1-基、1,1,1-三氟丙-2-基、1,3-二氟丙-2-基、3-氟丙-1-基、1,1,1-三氟丁-2-基和3,3,3-三氟-1-甲基丙-1-基。

[0085] 术语“C_1-C_3-卤代烷氧基”和“C_1-C_2-卤代烷氧基”代表直链或支链的饱和单价C_1-C_3-烷氧基或C_1-C_2-烷氧基(其中烷氧基代表具有1至3个或1至2个碳原子的直链或支链的饱和单价烷氧基基团，例如且优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基)，其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地，所述卤素原子为氟原子。所述C_1-C_3-卤代烷氧基为，例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

[0086] 术语“C_3-C_6-环烷基”意指含有3、4、5或6个碳原子的饱和的单价单环烃环。所述C_3-C_6-环烷基为例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0087] 术语“C_1-C_5-烷烃二基”、“C_1-C_4-烷烃二基”和“C_2-C_4-烷烃二基”代表具有1至5个、1至4个或2至4个碳原子的直链或支链的二价烷基基团，例如且优选亚甲基(-CH_2-)、乙烷-1,1-二基[-CH(CH_3)-]、乙烷-1,2-二基[-(CH_2)$_2$-]、丙烷-1,1-二基[-CH(CH_2CH_3)-]、丙烷-1,2-二基[-CH_2CH(CH_3)-]、2-甲基丙烷-1,1-二基{-CH[CH(CH_3)$_2$]-}、2-甲基丙烷-1,3-二基{-CH_2[CH(CH_3)]CH_2-}、丁烷-1,1-二基{-CH[(CH_2)$_2CH_3$]-}、丁烷-1,2-二基[-CH_2CH(CH_2CH_3)-]、3-甲基丁烷-1,1-二基[-(CH_2)$_2$CH(CH_3)$_2$-]、3-甲基丁烷-1,2-二基{-CH_2CH[CH(CH_3)$_2$]-}。

[0088] 通式(I)的化合物可作为同位素变体存在。因此，本发明包括一种或多种通式(I)的化合物的同位素变体，特别是通式(I)的含氘化合物。术语化合物或试剂的“同位素变体”定义为表现出构成这种化合物的一种或多种同位素的非天然比例的化合物。术语“通式(I)的化合物的同位素变体”定义为表现出构成这种化合物的一种或多种同位素的非天然比例的通式(I)的化合物。表述“非天然比例”意指这种同位素的高于其天然丰度的比例。在本文中应用的同位素的天然丰度记载于“Isotopic Compositions of the Elements 1997”，Pure Appl.Chem.1998,70(1),217-235,1998。这种同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的稳定和放射性的同位素，如为^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}p、^{33}p、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I和^{131}I。

[0089] 关于本文中指定的疾病的治疗和/或预防，通式(I)的化合物的同位素变体优选含有氘(“通式(I)的含有氘的化合物”)。通式(I)的化合物的同位素变体(其中引入了一种或多种放射性的同位素，如^{3}H或^{14}C)可用于例如药物和/或基质组织分布研究。这些同位素由于其易于引入和可检测性而特别优选。可将正电子放射性同位素如^{18}F或^{11}C引入到通式(I)的化合物中。通式(I)的化合物的这些同位素变体可用于体内成像应用。通式(I)的含氘和含^{13}C的化合物可用于临床前或临床研究中的质谱分析。

[0090] 通式(I)的化合物的同位素变体通常可通过本领域技术人员已知的方法制备，例如在本文中的方案和/或实施例中描述的那些，通过用试剂的同位素变体、优选含氘试剂替代所述试剂。根据所需的氘的位点，在一些情况下，可将D_2O的氘直接引入到化合物中，或引入到可用于合成这种化合物的试剂中。氘气也是一种将氘引入到分子中的有用试剂。烯键和炔键的催化氘化是一种引入氘的快速途径。在氘气的存在下，可使用金属催化剂(即Pd、Pt和Rh)将含烃官能团中的氢直接交换成氘。各种氘代试剂和合成结构单元可从以下公司商购获得：例如C/D/N Isotopes,Quebec,Canada;Cambridge Isotope Laboratories

Inc.,Andover,MA,USA;和CombiPhos Catalysts,Inc.,Princeton,NJ,USA。

[0091] 术语“通式(I)的含氘化合物”定义为通式(I)的化合物,其中一个或多个氢原子被一个或多个氘原子替代,并且其中在通式(I)的化合物的各氘代位置处,氘的丰度高于氘的天然丰度(其为约0.015%)。特别地,在通式(I)的含氘化合物中,在通式(I)的化合物的各氘代位置处,氘的丰度在所述位置处高于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%,优选高于90%、95%、96%或97%,甚至更优选高于98%或99%。应当理解,氘在各氘代位置处的丰度与氘在其他氘代位置处的丰度无关。

[0092] 将一种或多种氘原子选择性地引入到通式(I)的化合物中可改变分子的物理化学性质[例如酸度(J.Am.Chem.Soc.2007,129,4490-4497)、碱度(J.Am.Chem.Soc.2005,127,9641-9647)、亲油性(Int.J.Pharm.1984,19(3),271-281)]和/或代谢特征,并且可导致母体化合物与代谢物的比例变化,或所形成代谢物的量变化。这种变化可导致某些治疗优势,因此在一些情况下可能是优选的。已经报道了降低的代谢率和代谢转换(其中代谢物的比例改变了)(Toxicol.Appl.Pharmacol.2000,169,102-113)。暴露于母体药物和代谢物时的这些变化可能对通式(I)的含氘化合物的药效学、耐受性和功效产生重要影响。在一些情况下,氘取代减少或消除了不希望的或有毒的代谢物的形成,并提高了所需代谢物的形成(例如Nevirapine:Chem.Res.Toxi-col.2013,26,410-421;Efavirenz:Toxicol.Appl.Pharmacol.2000,169,102-113)。在其他情况下,氘代的主要作用是降低全身清除率。结果是,增加了化合物的生物半衰期。潜在的临床益处将包括在峰值水平降低且谷值水平增加的情况下维持类似的全身暴露的能力。取决于特定化合物的药代动力学/药效关系,这可以导致副作用降低和功效增强。ML-337(J.Med.Chem.2013,56,5208-5212)和Odanacatib(WO2012/112363)是这种氘效应的实例。还报道了其他案例,其中代谢率降低导致药物暴露增加,而不改变全身清除率(例如Rofecoxib:ArzneimForschDrugRes 2006,56,295-300;Telaprevir:J.Med.Chem.2009,52,7993-8001)。显示出这种作用的氘代药物可具有降低的剂量要求(例如降低的剂量数量或降低的剂量而实现了所需的作用)和/或可产生较低的代谢物负荷。

[0093] 通式(I)的化合物可具有多个潜在的代谢攻击位点。为优化上述对物理化学性质和代谢特征的作用,可选择具有一个或多个氘-氢交换的某种模式的通式(I)的含氘化合物。特别地,将通式(I)的含氘化合物的氘原子连接到碳原子和/或置于通式(I)的化合物的那些位置处,所述位置为代谢酶例如细胞色素P_{450}的攻击位点。

[0094] 取决于所需的各种取代基的位置和性质,本发明的化合物任选地含有一个或多个不对称中心。一个或多个不对称碳原子可存在于(R)或(S)构型中,在单不对称中心的情况下,这可得到外消旋混合物,而在多个不对称中心的情况下,可得到非对映混合物。在某些情况下,由于围绕给定键(例如邻接指定化合物的两个取代的芳环的中心键)的旋转受限,也可能存在不对称。

[0095] 优选的化合物是产生更理想的生物学活性的那些化合物。本发明化合物的分离的、纯的或部分纯化的异构体和立体异构体或外消旋混合物或非对映混合物也包括在本发明的范围内。这种物质的纯化和分离可通过本领域中已知的标准技术来完成。

[0096] 光学异构体可根据常规方法通过拆分外消旋混合物来获得,例如,通过使用光学活性的酸或碱形成非对映异构盐或形成共价非对映异构体。合适的酸的实例为酒石酸、二

乙酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可基于其物理和/或化学差异，通过本领域中已知的方法(例如通过色谱法或分步结晶法)分离成它们各自的非对映异构体。然后从分离的非对映异构盐中释放出光学活性碱或酸。用于分离光学异构体的不同方法涉及使用手性色谱法(例如使用手性相的HPLC柱)，使用或不使用常规衍生化，进行最佳选择以使对映异构体的分离最大化。使用手性相的合适HPLC柱是市售可得的，例如由Daicel制造的那些，例如Chiracel OD和Chiracel OJ，以及许多其他常规可选择的。使用或不使用衍生化的酶促分离也是有用的。本发明的光学活性化合物同样可利用光学活性起始物质通过手性合成而获得。

[0097] 为将不同类型的异构体彼此区分开，参考IUPAC规则部分E(Pure Appl.Chem.1976,45,11-30)。

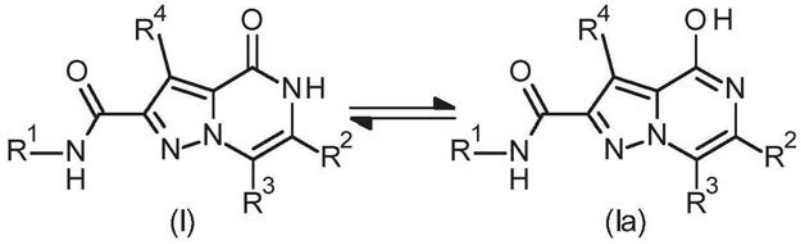
[0098] 在本发明的上下文中，术语“对映异构纯”应理解为关于手性中心的绝对构型的所述化合物以大于95％、优选大于97％的对映体过量存在。在本文中，对映体过量ee通过使用下式评估手性相上的相应的HPLC色谱图计算：

[0099] $$ee = \frac{E^A(\text{面积\%}) - E^B(\text{面积\%})}{E^A(\text{面积\%}) + E^B(\text{面积\%})} \times 100\%$$

[0100] (E^A:主要的对映异构体，E^B:次要的对映异构体)

[0101] 本发明包括本发明化合物的所有可能的立体异构体，以单一的立体异构体形式，或以所述立体异构体(例如(R)-异构体或(S)-异构体)的任意比例的任意混合物的形式。本发明化合物的单一立体异构体(例如单一的对映异构体或单一的非对映异构体)的分离可通过任何合适的现有技术方法(例如色谱法，尤其是手性色谱法)来实现。

[0102] 此外，本发明的化合物可以互变异构体形式存在。例如，式(I)的化合物包括式(Ia)的互变异构体

[0103] 

[0104] 在本说明书中，本发明的化合物以4-氧代形式绘制。

[0105] 本发明包括本发明化合物的所有可能的互变异构体，以单一互变异构体的形式，或以所述互变异构体的任意比例的任意混合物的形式。

[0106] 本发明的化合物可以水合物或溶剂合物的形式存在，其中本发明的化合物含有极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇作为化合物晶格的结构元素。极性溶剂，特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量的溶剂合物(例如水合物)的情况下，半溶剂合物或水合物、(半)溶剂合物或水合物、单溶剂合物或水合物、倍半溶剂合物或水合物、二溶剂合物或水合物、三溶剂合物或水合物、四溶剂合物或水合物、五溶剂合物或水合物等分别都是可能的。本发明包括所有这样的水合物或溶剂合物。

[0107] 此外，本发明的化合物可以游离形式存在，例如作为游离碱，或作为游离酸，或作为两性离子，或以盐的形式存在，特别是作为游离酸。所述盐可以是任意盐，有机加成盐或

无机加成盐，特别是任意药学上可接受的有机加成盐或无机加成盐，其通常用于药学中，或用于例如分离或纯化本发明的化合物。

[0108] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的无机加成盐或有机加成盐(参见J.Pharm.Sci.1977,66,1-19)。

[0109] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐可以为例如在链或环中含有氮原子的本发明化合物的酸加成盐，其例如具有足够的碱性，例如与以下无机酸或“矿物酸”的酸加成盐：如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、酸式硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸；或例如与以下有机酸的盐：例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘酸、烟酸、亚甲基双羟萘酸(pamoic acid)、果胶酯酸、3-羟基丙酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、己二酸、海藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸或硫氰酸。

[0110] 此外，本发明化合物的具有足够酸性的另一种合适的药学上可接受的盐为：碱金属盐，例如钠盐或钾盐；碱土金属盐，例如钙盐、镁盐或锶盐，或铝盐或锌盐；或由氨或由具有1至20个碳原子的有机伯胺、仲胺或叔胺衍生的铵盐，例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、二乙基氨基乙醇、三(羟甲基)氨基甲烷、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基葡糖胺、N,N-二甲基葡糖胺、N-乙基葡糖胺、1,6-己二胺、葡萄糖胺、肌氨酸、丝氨醇、2-氨基-1,3-丙二醇、3-氨基-1,2-丙二醇、4-氨基-1,2,3-丁三醇；或与具有1至20个碳原子的季铵离子的盐，例如四甲基铵、四乙基铵、四(正丙基)铵、四(正丁基)铵、N-苄基-N,N,N-三甲基铵、胆碱或苯甲烃铵。

[0111] 本领域技术人员将进一步认识到，可通过任意数量的已知方法使所述化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备所要求保护的化合物的酸加成盐。或者，可通过各种已知方法通过使本发明的化合物与适当的碱反应来制备本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐。

[0112] 本发明包括本发明化合物以单一盐的形式或以所述盐的任意比例的任意混合物的形式的所有可能的盐。

[0113] 在本文中，特别是在实验部分中，对于本发明的中间体和实施例的合成，当化合物以与相应的碱或酸的盐的形式被提及时，所述盐形式(通过各制备和/或纯化方法所获得的)的精确的化学计量组成在大多数情况下是未知的。

[0114] 除非另有说明，涉及盐的化学名称或结构式的后缀，例如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“×HCl”、“×CF_3COOH”、“×Na^+”，意指盐形式，该盐形式的化学计量未指定。

[0115] 这类似地适用于这样的情况，其中已经通过所述制备和/或纯化方法获得了具有(如果定义)未知化学计量组成的溶剂合物(如水合物)形式的合成中间体或实施例化合物或其盐。

[0116] 此外，本发明化合物可作为N-氧化物存在，其定义是以已知方式将本发明化合物的至少一个氮氧化。本发明包括所有这种可能的N-氧化物。

[0117] 此外，本发明还包括本发明化合物的前药。在本文中，术语“前药”是指本身可以是生物活性的或无活性的，但其在体内停留时间期间转化(例如代谢或水解)成本发明化合物的化合物。

[0118] 在本发明上下文中，术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括抑制(inhibition)、延迟、检查、减轻、减弱、限制、减少、压制(suppressing)、排斥或治愈疾病、病症、障碍、损伤或健康问题，或这种状态和/或这种状态的症状的发展、进程或进展。在本文中，术语“疗法(therapy)”与术语“治疗(treatment)”同义使用。

[0119] 在本发明上下文中，术语“预防(prevention)”、“预防(prophylaxis)”和“预防(preclusion)”同义使用，并且是指避免或降低以下风险：感染、经历、经受或患有疾病、病症、障碍、损伤或健康问题，或这种状态和/或这种状态的症状的发展或进展。

[0120] 对疾病、病症、障碍、损伤或健康问题的治疗或预防可以是部分的或彻底的。

[0121] 在一个实施方案中，优选式(I)的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其中

[0122] R^1代表C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基或基团-L-R^E，其中烷基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氰基、环丙基、3-氟氮杂环丁-1-基、3,3-二氟氮杂环丁-1-基、NR^aR^b(其中R^a和R^b独立地选自氢、甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或环丙基，或其中R^a和R^b与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环)和C_1-C_2-卤代烷氧基，其中卤代烷氧基被1至3个氟原子取代，

[0123] 并且

[0124] 其中卤代烷基被1至6个氟原子取代，并且可被1或2个羟基取代基进一步取代，

[0125] 并且

[0126] 其中在环烷基环中，一个CH_2基团可被NR^5替代，并且其中所述环烷基可被1个选自以下的取代基取代：甲基、三氟甲基、二乙基氨基甲基、苯基和吡啶-3-基，

[0127] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟、氯和甲氧基的取代基取代，

[0128] 并且

[0129] 其中吡啶基可被1个甲氧基取代基取代，

[0130] 并且

[0131] R^5代表氢、甲基、乙基、正丙基、2-甲基丙-1-基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二氟丙-2-基或环丙基，

[0132] 并且

[0133] L代表键或C_1-C_5-烷烃二基，

[0134] 其中烷烃二基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、环丙基、1-羟基环丙基、氨基、二甲基氨基、(乙基)(2-羟乙基)氨基、氮杂环丁-1-基、3-氟氮杂环丁-1-基、3-氟氮杂环丁-1-基、吡咯烷-1-基、3-氟吡咯烷-1-基、3,3-二氟吡咯烷-1-基、吗啉-4-基，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

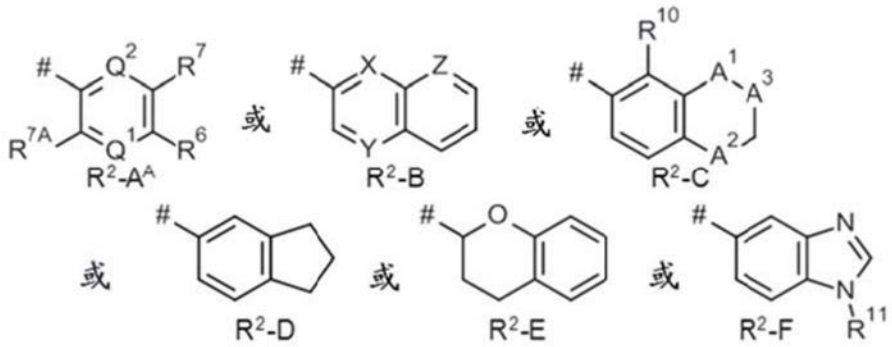
[0135] R^E代表苯基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡唑-4-基、吡唑-1-基、吡唑-5-基或吡唑-3-基，

[0136] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氟、氯、溴、甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0137] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基,

[0138] 其中吡唑基可被1至3个独立地选自以下的取代基取代:氯、甲基、乙基、异丙基和环丙基,

[0139] R^2代表下式的基团

[0140] 

[0141] 其中#是与吡嗪酮环的连接点,

[0142] Q^1代表CR^{8A}或N,

[0143] Q^2代表CR^8或N,

[0144] R^6代表氢、氟、氯、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或环丙基,

[0145] R^7代表氢、氟、氯、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或环丙基,

[0146] 条件是R^6和R^7中至少一个不为氢,

[0147] R^{7A}代表氢、氟或氯,

[0148] R^8代表氢、氟或氯,

[0149] R^{8A}代表氢、氟或氯,

[0150] X代表CH或N,

[0151] Y代表CH或N,

[0152] Z代表CR^9或N,

[0153] 其中X、Y和Z中至多一个为N,

[0154] R^9代表氢、氟、氯、甲基或乙基,

[0155] A^1代表CH_2、O或NMe,

[0156] A^2代表CH_2、O或NMe,

[0157] A^3代表CH_2或O,

[0158] 其中如果A^3为O,则A^1和A^2均不同于O,

[0159] R^{10}代表氢或氟,

[0160] R^{11}代表甲基,

[0161] R^3代表氢、氟、氯、氰基、甲基或乙基,

[0162] R^4代表氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、环丙基、2,2-二氟环丙-1-基、环丁基、3,3-二氟环丁-1-基、哌啶-4-基、氰基或甲氧基甲基,

[0163] 其中哌啶-4-基可在1位被甲基、甲基氨基羰基或乙基氨基羰基取代。

[0164] 还优选式(I)的化合物,及其盐、N-氧化物、溶剂合物,以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物,其中

[0165] R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、丁-2-基、C_2-C_4-卤代烷基、环丙基、环丁基或基团-L-R^E，

[0166] 其中乙基、丙基和丁基可被1个选自羟基和环丙基的取代基取代，

[0167] 并且

[0168] 其中卤代烷基被1至3个氟原子取代且可被1个羟基取代基进一步取代，

[0169] 并且

[0170] 其中在环丁基环中，一个碳可被NR^5替代，并且其中环丙基或环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

[0171] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟和甲氧基的取代基取代，

[0172] 并且

[0173] R^5代表氢、甲基、乙基、正丙基、2-甲基-丙-1-基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二氟丙-2-基或环丙基，

[0174] 并且

[0175] L代表C_1-C_4-烷烃二基，

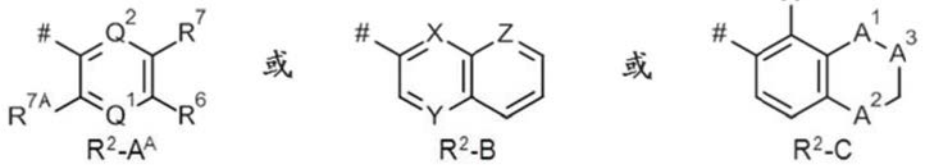
[0176] 其中烷烃二基可被1个选自羟基、1-羟基环丙基、二甲基氨基的取代基取代，以及另外地可被最高达3个氟原子取代，

[0177] R^E代表苯基、吡啶-3-基或吡啶-2-基，

[0178] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氟、氯、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0179] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、三氟甲基和2,2,2-三氟乙氧基，

[0180] R^2代表下式的基团

[0181] 

R^2-A^A R^2-B R^2-C

[0182] 其中#为与吡嗪酮环的连接点，

[0183] Q^1代表CR^{8A}，

[0184] Q^2代表CR^8，

[0185] R^6代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

[0186] R^7代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

[0187] 条件是R^6和R^7中的至少一个不为氢，

[0188] R^{7A}代表氢、氟或氯，

[0189] R^8代表氢或氟，

[0190] R^{8A}代表氢或氟，

[0191] X代表CH或N，

[0192] Y代表CH或N，

[0193] Z代表CR^9，

[0194] 其中X和Y中至多一个为N，

[0195] R^9代表氢或甲基，

[0196] A^1和A^2同时代表CH_2或O，或

[0197] A^1和A^2中的一个代表O，且另一个代表NMe，

[0198] A^3代表CH_2，

[0199] R^{10}代表氢，

[0200] R^3代表氢、氟、氯或甲基，

[0201] R^4代表氢、氯、甲基、异丙基、三氟甲基、五氟乙基、环丙基、2,2-二氟环丙-1-基、3,3-二氟环丁-1-基、氰基或甲氧基甲基。

[0202] 还优选式(I)的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其中

[0203] R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、3,3,3-三氟丙-1-基、3,3-二氟丙-1-基、1,1,1-三氟丙-2-基、4,4,4-三氟丁-1-基、环丁基或基团-L-R^E，

[0204] 其中乙基可被1个环丙基取代基取代，

[0205] 并且

[0206] 其中丙基可被1个羟基取代基取代，

[0207] 并且

[0208] 其中二氟丙基和三氟丙基以及三氟丁基可被1个羟基取代基进一步取代，

[0209] 并且

[0210] 其中在环丁基环中，一个碳被NR^5替代，并且其中环丁基可被

[0211] 1个选自甲基和苯基的取代基取代，

[0212] 其中苯基可被1个选自氟和甲氧基的取代基取代，

[0213] 并且

[0214] R^5代表氢或甲基，

[0215] 并且

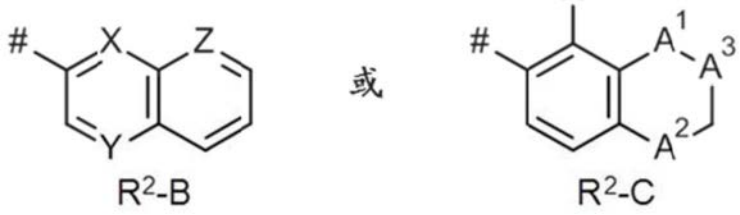
[0216] L代表C_1-C_4-烷烃二基，

[0217] 其中烷烃二基可被1个选自羟基和1-羟基环丙基的取代基取代，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

[0218] R^E代表苯基，

[0219] 其中苯基可被1或2个选自以下的取代基取代：氟、氯、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0220] R^2代表4-氯苯基、3-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氯-3-二氟甲基苯基、3-氯-4-二氟甲基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氯-3-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基、2,3-二氟-4-甲基苯基、2-氟-3,4-二甲基苯基、4-氯-3,5-二氟苯基、4-氯-2-氟-5-甲基、4,5-二氯-2-氟苯基、4-氯-2,5-二氟苯基，或代表下式的基团

[0221] 

R2-B R2-C

[0222] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0223] X、Y和Z全部代表CH，或

[0224] X为CH，Y为N，Z为CR^9，且R^9为甲基，

[0225] A^1为O，A^2为O，A^3为CH_2，且R^{10}为氢，

[0226] R^3代表氢、氟或甲基，

[0227] R^4代表氢、甲基、异丙基、三氟甲基或环丙基。

[0228] 还优选式(I)的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其中

[0229] R^1代表1-环丙基乙基、1-羟基丙-2-基、3,3,3-三氟-2-羟基丙-1-基、3,3-二氟-2-羟基丙-1-基、4,4,4-三氟-3-羟基丁-1-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基、3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基或基团-L-R^E，

[0230] 其中

[0231] L代表选自以下的C_1-C_4-烷烃二基：1-羟基环丙基甲烷-1,1,-二基[-CH(1-羟基环丙基)-]、乙烷-1,1-二基[-CH(CH_3)-]、2-羟基乙烷-1,1-二基[-CH(CH_2OH)-]、3-羟基丙烷-1,1-二基{-CH[$(CH_2)_2OH$]-}、2-羟基-2-甲基丙烷-1,1-二基{-CH[$C(CH_3)_2OH$]-}和2,2-二氟-3-羟基丙烷-1,1-二基[-CH(CF_2CH_2OH)-]，

[0232] R^E代表苯基，

[0233] 其中苯基可在4位被氟、羟基、甲氧基或三氟甲基取代，或其中苯基可在3位和4位被氟二取代，

[0234] R^2代表4-氯苯基、3-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基或4-氯-2,5-二氟苯基，

[0235] R^3代表氢，

[0236] R^4代表异丙基、三氟甲基或环丙基。

[0237] 在另一实施方案中，本发明提供式(I)的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其中

[0238] R^1代表C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基或基团-L-R^E，其中烷基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氰基、环丙基、甲氧基、甲基磺酰基、氨基甲酰基、NR^aR^b(其中R^a和R^b独立地选自氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_6-卤代烷基或环丙基，或其中R^a和R^b与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环)和C_1-C_3-卤代烷氧基，其中卤代烷氧基被1至3个氟原子取代，

[0239] 并且

[0240] 其中卤代烷基被1至6个氟原子取代，并且可被1或2个独立地选自以下的取代基进

一步取代:羟基、甲氧基羰基、NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地选自氢、C_1-C_4-烷基、C_2-C_6-卤代烷基或环丙基,或其中R^c和R^d与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环),

[0241] 并且

[0242] 其中在环烷基环中,一个CH_2基团可被CR^eR^f、O、SO_2或NR^5替代,并且其中所述环烷基可被1个选自以下的取代基取代:甲基、乙基、羟基、三氟甲基、二-(C_1-C_2-烷基)氨基甲基、氰基、苯基和吡啶基,

[0243] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟、氯、甲氧基和氰基的取代基取代,

[0244] 并且

[0245] 其中吡啶基可被1个甲氧基取代基取代,

[0246] 并且

[0247] R^e和R^f与它们键合的碳原子一起形成另一C_3-C_6-环烷基,

[0248] 其中一个CH_2基团可再次被SO_2替代,

[0249] 并且

[0250] R^5代表氢、C_1-C_4-烷基、被1至3个氟原子取代的C_2-C_6-卤代烷基、环丙基、甲基羰基、甲氧基羰基或叔丁氧基羰基,

[0251] 并且

[0252] L代表键或C_1-C_6-烷烃二基,

[0253] 其中烷烃二基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氯、羟基、甲氧基、甲氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、环丙基、1-羟基环丙基、氨基、二甲基氨基、(乙基)(2-羟乙基)氨基、叔丁氧基羰基氨基、N_3、3-氟氮杂环丁-1-基、吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、1H-1,2,4-三唑-1-基和N-叔丁氧基氮杂环丁-3-基,以及另外可被最高达3个氟原子取代,

[0254] R^E代表苯基、苯氧基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-三唑基、萘基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、喹啉基、苯并咪唑基、2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基、吲哚基、2,3-二氢-1-H-茚基、苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并二氧杂环己烷基、3,4-二氢-2H-苯并吡喃-4-基、环己基、吗啉-4-基、氮杂环丁-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基或4-环丙基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基,

[0255] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C_1-C_4-烷基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、二甲基氨基甲基、甲基磺酰基、氨磺酰基或吡咯烷-1-基甲基,

[0256] 其中苯氧基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氯和甲基,

[0257] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基,

[0258] 其中嘧啶基可被1或2个甲基取代基取代,

[0259] 其中吡嗪基可被一个2,2,2-三氟乙氧基取代基取代,

[0260] 其中吡唑基可被1至3个独立地选自以下的取代基取代:氯、C_1-C_4-烷基和环丙基,

[0261] 其中噁唑基可被1个甲基取代基取代,

[0262] 其中咪唑基可被1个甲基取代基取代,

[0263] 其中1,2,4-噁二唑可被1个甲基取代基取代,

[0264] 其中1,2,3,4-四氢萘-1-基可被1个甲氧基取代基取代,

[0265] 其中1,2,4-三唑基可被1个甲基或乙基取代基取代，

[0266] 其中吲哚基可被1或2个甲基取代基取代，

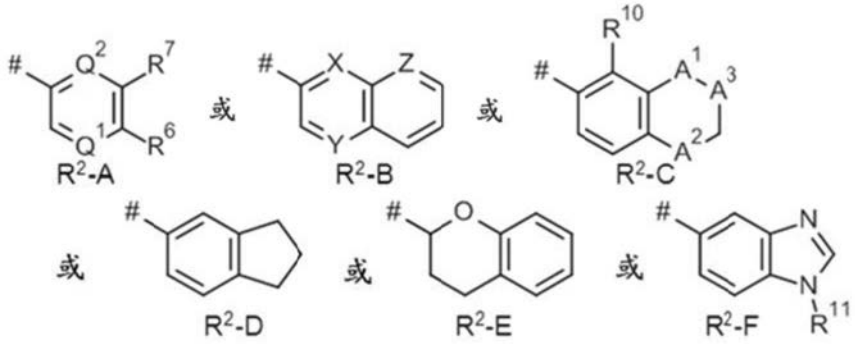
[0267] 其中2,3-二氢-1-H-茚基可被1个羟基取代基取代，

[0268] 其中3,4-二氢-2H-苯并吡喃-4-基可在2位被甲基二取代，并另外可被1个选自甲基和甲氧基的取代基取代，

[0269] 其中氮杂环丁-1-基可被1个氟或羟基取代基取代，

[0270] 其中吡咯烷-1-基可被1个氟或羟基取代基取代，

[0271] R^2代表下式的基团

[0272] 

[0273] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0274] Q^1代表CH或N，

[0275] Q^2代表CR^8或N，

[0276] R^6代表卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基，

[0277] R^7代表卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基或C_3-C_6-环烷基，

[0278] R^8代表氢或卤素，

[0279] X代表CH或N，

[0280] Y代表CH或N，

[0281] Z代表CR^9或N，

[0282] 其中X、Y和Z中至多一个为N，

[0283] R^9代表氢、卤素或C_1-C_4-烷基，

[0284] A^1代表CH_2、O或NMe，

[0285] A^2代表CH_2、O或NMe，

[0286] A^3代表CH_2或O，

[0287] 其中如果A^3为O，则A^1和A^2均不同于O，

[0288] R^{10}代表氢或卤素，

[0289] R^{11}代表氢或C_1-C_4-烷基，

[0290] R^3代表氢、卤素、氰基、C_1-C_4-烷基或C_1-C_2-卤代烷基，

[0291] R^4代表氢、卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基、氰基或C_1-C_3-烷氧基甲基，

[0292] 其中在所述环烷基环中，一个碳可被NR^{12}替代，

[0293] R^{12}代表氢、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷基氨基羰基。

[0294] 在另一个实施方案中，优选式(I)的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其

盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其中

[0295] R^1代表C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基或基团-L-R^E，其中烷基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氰基、环丙基、NR^aR^b（其中R^a和R^b独立地选自氢、甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或环丙基，或其中R^a和R^b与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环）和C_1-C_2-卤代烷氧基，其中卤代烷氧基被1至3个氟原子取代，

[0296] 并且

[0297] 其中卤代烷基被1至6个氟原子取代，并且可被1或2个羟基取代基进一步取代，

[0298] 并且

[0299] 其中在环烷基环中，一个CH_2基团可被NR^5替代，并且其中所述环烷基可被1个选自以下的取代基取代：甲基、三氟甲基、二乙基氨基甲基、苯基和吡啶-3-基，

[0300] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟、氯和甲氧基的取代基取代，

[0301] 并且

[0302] 其中吡啶基可被1个甲氧基取代基取代，

[0303] 并且

[0304] R^5代表氢、C_1-C_2-烷基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或环丙基，

[0305] 并且

[0306] L代表键或C_1-C_5-烷烃二基，

[0307] 其中烷烃二基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氨基、二甲基氨基、(乙基)(2-羟乙基)氨基、吗啉-4-基，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

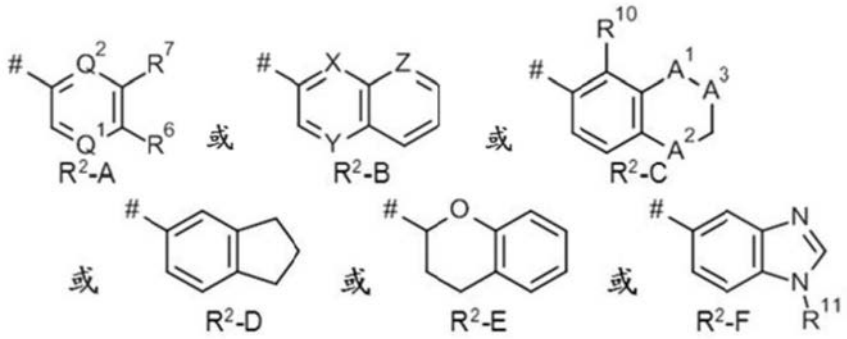
[0308] R^E代表苯基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡唑-4-基、吡唑-1-基、吡唑-5-基或吡唑-3-基，

[0309] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氟、氯、溴、甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0310] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基，

[0311] 其中吡唑基可被1至3个独立地选自以下的取代基取代：氯、甲基、乙基、异丙基和环丙基，

[0312] R^2代表下式的基团

[0313] 

[0314] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0315] Q^1代表CH或N，

[0316] Q^2代表CR^8或N，

[0317] R^6代表氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基或环丙基，

[0318] R^7代表氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基或环丙基，

[0319] R^8代表氢、氟或氯，

[0320] X代表CH或N，

[0321] Y代表CH或N，

[0322] Z代表CR^9或N，

[0323] 其中X、Y和Z中至多一个为N，

[0324] R^9代表氢、氟、氯、甲基或乙基，

[0325] A^1代表CH_2、O或NMe，

[0326] A^2代表CH_2、O或NMe，

[0327] A^3代表CH_2或O，

[0328] 其中如果A^3为O，则A^1和A^2均不同于O，

[0329] R^{10}代表氢或氟，

[0330] R^{11}代表甲基，

[0331] R^3代表氢、氟、氯、氰基、甲基或乙基，

[0332] R^4代表氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、哌啶-4-基、氰基或甲氧基甲基，

[0333] 其中哌啶-4-基可在1位被甲基、甲基氨基羰基或乙基氨基羰基取代。

[0334] 在另一实施方案中，还优选式(I)的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其中

[0335] R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、丁-2-基、C_1-C_3-卤代烷基、环丙基、环丁基或基团-L-R^E，

[0336] 其中乙基、丙基和丁基可被1个选自羟基和环丙基的取代基取代，

[0337] 并且

[0338] 其中卤代烷基被1至3个氟原子取代并且可被1个羟基取代基进一步取代，

[0339] 并且

[0340] 其中在环丁基环中，一个碳可被NR^5替代，并且其中环丙基或环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

[0341] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟和甲氧基的取代基取代，

[0342] 并且

[0343] R^5代表氢、甲基或乙基，

[0344] 并且

[0345] L代表C_2-C_4-烷烃二基，

[0346] 其中烷烃二基可被1个选自羟基、二甲基氨基的取代基取代，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

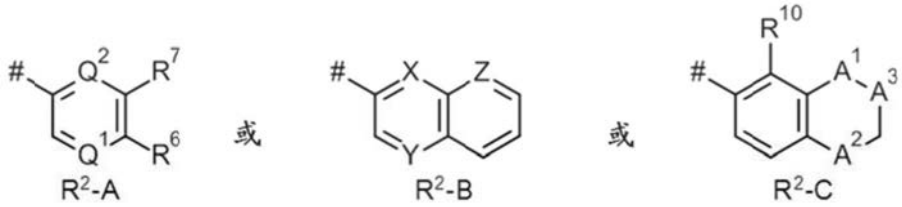
[0347] R^E代表苯基、吡啶-3-基或吡啶-2-基，

[0348] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氟、氯、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0349] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、三氟甲基和2,2,2-三

氟乙氧基，

[0350] R^2代表下式的基团

[0351] 

R^2-A R^2-B R^2-C

[0352] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0353] Q^1代表CH，

[0354] Q^2代表CR^8，

[0355] R^6代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

[0356] R^7代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

[0357] R^8代表氢或氟，

[0358] X代表CH或N，

[0359] Y代表CH或N，

[0360] Z代表CR^9，

[0361] 其中X和Y中至多一个为N，

[0362] R^9代表氢或甲基，

[0363] A^1和A^2同时代表CH_2或O，或

[0364] A^1和A^2中的一个代表O，且另一个代表NMe，

[0365] A^3代表CH_2，

[0366] R^{10}代表氢，

[0367] R^3代表氢、氟、氯或甲基，

[0368] R^4代表氢、氯、甲基、异丙基、三氟甲基、环丙基、氰基或甲氧基甲基。

[0369] 在另一个实施方案中，还优选式(I)的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其中

[0370] R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、3,3,3-三氟丙-1-基、1,1,1-三氟丙-2-基、环丁基或基团-L-R^E，

[0371] 其中乙基可被1个环丙基取代基取代，

[0372] 并且

[0373] 其中丙基可被1个羟基取代基取代，

[0374] 并且

[0375] 其中三氟丙基可被1个羟基取代基进一步取代，

[0376] 并且

[0377] 其中在环丁基环中，一个碳被NR^5替代，并且其中环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

[0378] 其中苯基可被1个选自氟和甲氧基的取代基取代，

[0379] 并且

[0380] R^5代表氢或甲基，

[0381] 并且

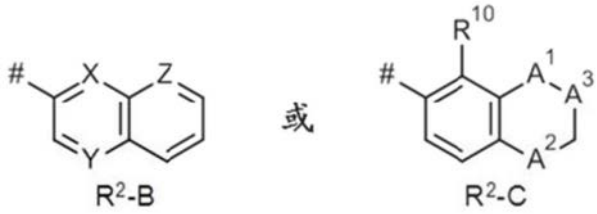
[0382] L代表C_2-C_4-烷烃二基，

[0383] 其中烷烃二基可被1个羟基取代基取代，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

[0384] R^E代表苯基，

[0385] 其中苯基可被1个选自以下的取代基取代：氟、氯、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0386] R^2代表4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基、2,3-二氟-4-甲基苯基、2-氟-3,4-二甲基苯基，或代表下式的基团

[0387] 

R^2-B R^2-C

[0388] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0389] X、Y和Z全部代表CH，或

[0390] X为CH，Y为N，Z为CR^9，且R^9为甲基，

[0391] A^1为O，A^2为O，A^3为CH_2，且R^{10}为氢，

[0392] R^3代表氢、氟或甲基，

[0393] R^4代表氢、甲基、三氟甲基或环丙基。

[0394] 在另一个实施方案中，还优选式(I)的化合物，及其盐、N-氧化物、溶剂合物，以及其盐的溶剂合物或其N-氧化物的溶剂合物，其中

[0395] R^1代表1-环丙基乙基、1-羟基丙-2-基、3,3,3-三氟-2-羟基丙-1-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基、3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基或基团-L-R^E，

[0396] 其中

[0397] L代表选自以下的C_2-C_4-烷烃二基：乙烷-1,1-二基[-$CH(CH_3)$-]、2-羟基乙烷-1,1-二基[-$CH(CH_2OH)$-]、3-羟基丙烷-1,1-二基{-$CH[(CH_2)_2OH]$-}、2-羟基-2-甲基丙烷-1,1-二基{-$CH[C(CH_3)_2OH]$-}和2,2-二氟-3-羟基丙烷-1,1-二基[-$CH(CF_2CH_2OH)$-]，

[0398] R^E代表苯基，

[0399] 其中苯基可在4位被氟、羟基、甲氧基或三氟甲基取代，

[0400] R^2代表4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基或3-甲基-4-三氟甲基苯基，

[0401] R^3代表氢，

[0402] R^4代表三氟甲基或环丙基。

[0403] 还有选式(I)的化合物，其中

[0404] R^1代表C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基或基团-L-R^E，其中烷基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氰基、环丙基、3-氟氮杂环丁-1-基、3,3-二氟氮杂环丁-1-基、NR^aR^b(其中R^a和R^b独立地选自氢、甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或环丙基，或其中R^a和R^b与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环)和C_1-C_2-卤代烷氧基，其中卤代

烷氧基被1至3个氟原子取代，

[0405] 并且

[0406] 其中卤代烷基被1至6个氟原子取代，并且可被1或2个羟基取代基进一步取代，

[0407] 并且

[0408] 其中在环烷基环中，一个CH_2基团可被NR^s替代，并且其中所述环烷基可被1个选自以下的取代基取代：甲基、三氟甲基、二乙基氨基甲基、苯基和吡啶-3-基，

[0409] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟、氯和甲氧基的取代基取代，

[0410] 并且

[0411] 其中吡啶基可被1个甲氧基取代基取代，

[0412] 并且

[0413] R^5代表氢、甲基、乙基、正丙基、2-甲基-丙-1-基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二氟丙-2-基或环丙基，

[0414] 并且

[0415] L代表键或C_1-C_5-烷烃二基，

[0416] 其中烷烃二基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、环丙基、1-羟基环丙基、氨基、二甲基氨基、(乙基)(2-羟乙基)氨基、氮杂环丁-1-基、3-氟氮杂环丁-1-基、3-氟氮杂环丁-1-基、吡咯烷-1-基、3-氟吡咯烷-1-基、3,3-二氟吡咯烷-1-基、吗啉-4-基，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

[0417] R^E代表苯基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡唑-4-基、吡唑-1-基、吡唑-5-基或吡唑-3-基，

[0418] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氟、氯、溴、甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0419] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基，

[0420] 其中吡唑基可被1至3个独立地选自以下的取代基取代：氯、甲基、乙基、异丙基和环丙基。

[0421] 还优选式(I)的化合物，其中

[0422] R^1代表C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-卤代烷基、C_3-C_4-环烷基或基团-L-R^E，其中烷基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：羟基、氰基、NR^aR^b(其中R^a和R^b独立地选自氢、甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或环丙基，或其中R^a和R^b与它们键合的氮原子一起可形成吗啉环)和C_1-C_2-卤代烷氧基，其中卤代烷氧基被1至3个氟原子取代，

[0423] 并且

[0424] 其中卤代烷基被1至6个氟原子取代，并且可被1或2个羟基取代基进一步取代，

[0425] 并且

[0426] 其中在环烷基环中，一个CH_2基团可被NR^5替代，并且其中所述环烷基可被1个选自以下的取代基取代：甲基、三氟甲基、二乙基氨基甲基、苯基和吡啶-3-基，

[0427] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟、氯和甲氧基的取代基取代，

[0428] 并且

[0429] 其中吡啶基可被1个甲氧基取代基取代，

[0430] 并且

[0431] R^5代表氢、C_1-C_2-烷基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或环丙基，

[0432] 并且

[0433] L代表键或C_1-C_5-烷烃二基，

[0434] 其中烷烃二基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:羟基、氨基、二甲基氨基、(乙基)(2-羟乙基)氨基、吗啉-4-基,以及另外可被最高达3个氟原子取代，

[0435] R^E代表苯基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡唑-4-基、吡唑-1-基、吡唑-5-基或吡唑-3-基，

[0436] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氟、氯、溴、甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0437] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基，

[0438] 其中吡唑基可被1至3个独立地选自以下的取代基取代:氯、甲基、乙基、异丙基和环丙基。

[0439] 还优选式(I)的化合物,其中

[0440] R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、丁-2-基、C_2-C_4-卤代烷基、环丙基、环丁基或基团-L-R^E，

[0441] 其中乙基、丙基和丁基可被1个选自羟基和环丙基的取代基取代，

[0442] 并且

[0443] 其中卤代烷基被1至3个氟原子取代并且可被1个羟基取代基进一步取代，

[0444] 并且

[0445] 其中在环丁基环中,一个碳可被NR^5替代,并且其中环丙基或环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

[0446] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟和甲氧基的取代基取代，

[0447] 并且

[0448] R^5代表氢、甲基、乙基、正丙基、2-甲基-丙-1-基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二氟丙-2-基或环丙基，

[0449] 并且

[0450] L代表C_1-C_4-烷烃二基，

[0451] 其中烷烃二基可被1个选自羟基、1-羟基环丙基、二甲基氨基的取代基取代,以及另外可被最高达3个氟原子取代，

[0452] R^E代表苯基、吡啶-3-基或吡啶-2-基，

[0453] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氟、氯、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0454] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代:氯、三氟甲基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0455] 还优选式(I)的化合物,其中

[0456] R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、丁-2-基、C_1-C_3-卤代烷基、环丙基、环丁基或基团-L-R^E，

[0457] 其中乙基、丙基和丁基可被1个选自羟基和环丙基的取代基取代，

[0458] 并且

[0459] 其中卤代烷基被1至3个氟原子取代并且可被1个羟基取代基进一步取代，

[0460] 并且

[0461] 其中在环丁基环中，一个碳可被NR^5替代，并且其中环丙基或环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

[0462] 其中苯基可被1或2个独立地选自氟和甲氧基的取代基取代，

[0463] 并且

[0464] R^5代表氢、甲基或乙基，

[0465] 并且

[0466] L代表C_2-C_4-烷烃二基，

[0467] 其中烷烃二基可被1个选自羟基、二甲基氨基的取代基取代，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

[0468] R^E代表苯基、吡啶-3-基或吡啶-2-基，

[0469] 其中苯基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氟、氯、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，

[0470] 其中吡啶基可被1或2个独立地选自以下的取代基取代：氯、三氟甲基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0471] 还优选式(I)的化合物，其中

[0472] R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、3,3,3-三氟丙-1-基、3,3-二氟丙-1-基、1,1,1-三氟丙-2-基、4,4,4-三氟丁-1-基、环丁基或基团-L-R^E，

[0473] 其中乙基可被1个环丙基取代基取代，

[0474] 并且

[0475] 其中丙基可被1个羟基取代基取代，

[0476] 并且

[0477] 其中二氟丙基和三氟丙基以及三氟丁基可被1个羟基取代基进一步取代，

[0478] 并且

[0479] 其中在环丁基环中，一个碳被NR^5替代，并且其中环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

[0480] 其中苯基可被1个选自氟和甲氧基的取代基取代，

[0481] 并且

[0482] R^5代表氢或甲基，

[0483] 并且

[0484] L代表C_1-C_4-烷烃二基，

[0485] 其中烷烃二基可被1个选自羟基和1-羟基环丙基的取代基取代，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

[0486] R^E代表苯基，

[0487] 其中苯基可被1或2个选自以下的取代基取代：氟、氯、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基。还优选式(I)的化合物，其中

[0488] R^1代表乙基、丙-1-基、丙-2-基、3,3,3-三氟丙-1-基、1,1,1-三氟丙-2-基、环丁基或基团-L-R^E，

[0489] 其中乙基可被1个环丙基取代基取代，

[0490] 并且

[0491] 其中丙基可被1个羟基取代基取代，

[0492] 并且

[0493] 其中三氟丙基可被1个羟基取代基进一步取代，

[0494] 并且

[0495] 其中在环丁基环中，一个碳被NR^5替代，并且其中环丁基可被1个选自甲基和苯基的取代基取代，

[0496] 其中苯基可被1个选自氟和甲氧基的取代基取代，

[0497] 并且

[0498] R^5代表氢或甲基，

[0499] 并且

[0500] L代表C_2-C_4-烷烃二基，

[0501] 其中烷烃二基可被1个羟基取代基取代，以及另外可被最高达3个氟原子取代，

[0502] R^E代表苯基，

[0503] 其中苯基可被1个选自以下的取代基取代：氟、氯、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基。

[0504] 还优选式(I)的化合物，其中

[0505] R^1代表1-环丙基乙基、1-羟基丙-2-基、3,3,3-三氟-2-羟基丙-1-基、3,3-二氟-2-羟基丙-1-基、4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基、3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基或基团-L-R^E，

[0506] 其中

[0507] L代表选自以下的C_1-C_4-烷烃二基：1-羟基环丙基甲烷-1,1,-二基[-CH(1-羟基环丙基)-]、乙烷-1,1-二基[-CH(CH_3)-]、2-羟基乙烷-1,1-二基[-CH(CH_2OH)-]、3-羟基丙烷-1,1-二基{-CH[(CH_2)$_2$OH]-}、2-羟基-2-甲基丙烷-1,1-二基{-CH[C(CH_3)$_2$OH]-}和2,2-二氟-3-羟基丙烷-1,1-二基[-CH(CF_2CH_2OH)-]，

[0508] R^E代表苯基，

[0509] 其中苯基可在4位被氟、羟基、甲氧基或三氟甲基取代，或其中苯基可在3位和4位被氟二取代。

[0510] 还优选式(I)的化合物，其中

[0511] R^1代表1-环丙基乙基、1-羟基丙-2-基、3,3,3-三氟-2-羟基丙-1-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基、3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基或基团-L-R^E，

[0512] 其中

[0513] L代表选自以下的C_2-C_4-烷烃二基：乙烷-1,1-二基[-CH(CH_3)-]、2-羟基乙烷-1,1-二基[-CH(CH_2OH)-]、3-羟基丙烷-1,1-二基{-CH[(CH_2)$_2$OH]-}、2-羟基-2-甲基丙烷-1,1-二基{-CH[C(CH_3)$_2$OH]-}和2,2-二氟-3-羟基丙烷-1,1-二基[-CH(CF_2CH_2OH)-]，

[0514] R^E代表苯基，

[0515] 其中苯基可在4位被氟、羟基、甲氧基或三氟甲基取代。

[0516] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-A^A或R^2-B或R^2-C或R^2-D或R^2-E或R^2-F，其中

[0517] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0518] Q^1代表CR^{8A}或N，

[0519] Q^2代表CR^8或N，

[0520] R^6代表氢、氟、氯、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或环丙基，

[0521] R^7代表氢、氟、氯、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或环丙基，

[0522] 条件是R^6和R^7中至少一个不为氢，

[0523] R^{7A}代表氢、氟或氯，

[0524] R^8代表氢、氟或氯，

[0525] R^{8A}代表氢、氟或氯，

[0526] X代表CH或N，

[0527] Y代表CH或N，

[0528] Z代表CR^9或N，

[0529] 其中X、Y和Z中至多一个为N，

[0530] R^9代表氢、氟、氯、甲基或乙基，

[0531] A^1代表CH_2、O或NMe，

[0532] A^2代表CH_2、O或NMe，

[0533] A^3代表CH_2或O，

[0534] 其中如果A^3为O，则A^1和A^2均不同于O，

[0535] R^{10}代表氢或氟，

[0536] R^{11}代表甲基。

[0537] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-A或R^2-B或R^2-C或R^2-D或R^2-E或R^2-F，其中

[0538] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0539] Q^1代表CH或N，

[0540] Q^2代表CR^8或N，

[0541] R^6代表氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基或环丙基，

[0542] R^7代表氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基或环丙基，

[0543] R^8代表氢、氟或氯，

[0544] X代表CH或N，

[0545] Y代表CH或N，

[0546] Z代表CR^9或N，

[0547] 其中X、Y和Z中至多一个为N，

[0548] R^9代表氢、氟、氯、甲基或乙基，

[0549] A^1代表CH_2、O或NMe，

[0550] A^2代表CH_2、O或NMe，

[0551] A^3代表CH_2或O，

[0552] 其中如果A^3为O,则A^1和A^2均不同于O,

[0553] R^{10}代表氢或氟,

[0554] R^{11}代表甲基。

[0555] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表基团R^2-A^A或R^2-B或R^2-C,其中

[0556] #是与吡嗪酮环的连接点,

[0557] Q^1代表CR^{8A},

[0558] Q^2代表CR^8,

[0559] R^6代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基,

[0560] R^7代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基,

[0561] 条件是R^6和R^7中至少一个不为氢,

[0562] R^{7A}代表氢、氟或氯,

[0563] R^8代表氢或氟,

[0564] R^{8A}代表氢或氟,

[0565] X代表CH或N,

[0566] Y代表CH或N,

[0567] Z代表CR^9,

[0568] 其中X和Y中至多一个为N,

[0569] R^9代表氢或甲基,

[0570] A^1和A^2同时代表CH_2或O,或

[0571] A^1和A^2中的一个代表O,且另一个代表NMe,

[0572] A^3代表CH_2,

[0573] R^{10}代表氢。

[0574] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表基团R^2-A或R^2-B或R^2-C,其中

[0575] #是与吡嗪酮环的连接点,

[0576] Q^1代表CH,

[0577] Q^2代表CR^8,

[0578] R^6代表氟、氯、甲基或三氟甲基,

[0579] R^7代表氟、氯、甲基或三氟甲基,

[0580] R^8代表氢或氟,

[0581] X代表CH或N,

[0582] Y代表CH或N,

[0583] Z代表CR^9,

[0584] 其中X和Y中至多一个为N,

[0585] R^9代表氢或甲基,

[0586] A^1和A^2同时代表CH_2或O,或

[0587] A^1和A^2中的一个代表O,且另一个代表NMe,

[0588] A^3代表CH_2,

[0589] R^{10}代表氢。

[0590] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表4-氯苯基、3-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-

氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氯-3-二氟甲基苯基、3-氯-4-二氟甲基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氯-3-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基、2,3-二氟-4-甲基苯基、2-氟-3,4-二甲基苯基、4-氯-3,5-二氟苯基、4-氯-2-氟-5-甲基、4,5-二氯-2-氟苯基、4-氯-2,5-二氟苯基;或代表基团R^2-B,其中#是与吡嗪酮环的连接点,并且X、Y和Z全部均代表CH,或其中X为CH,Y为N,Z为CR^9,且R^9为甲基;或代表基团R^2-C,其中A^1为O,A^2为O,A^3为CH_2,且R^{10}为氢。

[0591] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基、2,3-二氟-4-甲基苯基、2-氟-3,4-二甲基苯基;或代表基团R^2-B,其中#是与吡嗪酮环的连接点,并且其中X、Y和Z全部均代表CH,或其中X为CH,Y为N,Z为CR^9,且R^9为甲基;或代表基团R^2-C,其中A^1为O,A^2为O,A^3为CH_2,且R^{10}为氢。

[0592] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表4-氯苯基、3-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基或4-氯-2,5-二氟苯基。

[0593] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基或3-甲基-4-三氟甲基苯基。

[0594] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表基团R^2-A^A,其中

[0595] 其中#是与吡嗪酮环的连接点,

[0596] Q^1代表CR^{8A}或N,

[0597] Q^2代表CR^8或N,

[0598] R^6代表氢、氟、氯、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或环丙基,

[0599] R^7代表氢、氟、氯、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或环丙基,

[0600] 条件是R^6和R^7中至少一个不为氢,

[0601] R^{7A}代表氢、氟或氯,

[0602] R^8代表氢、氟或氯,

[0603] R^{8A}代表氢、氟或氯。

[0604] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表基团R^2-A,其中

[0605] 其中#是与吡嗪酮环的连接点,

[0606] Q^1代表CH,

[0607] Q^2代表CR^8,

[0608] R^6代表氟、氯、甲基、乙基或三氟甲基,

[0609] R^7代表氟、氯、甲基、乙基或三氟甲基,

[0610] R^8代表氢、氟或氯。

[0611] 还优选式(I)的化合物,其中R^2代表基团R^2-A^A,其中

[0612] 其中#是与吡嗪酮环的连接点,

[0613] Q^1代表CR^{8A},

[0614] Q^2代表CR^8,

[0615] R^6代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

[0616] R^7代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

[0617] 条件是R^6和R^7中至少一个不为氢，

[0618] R^{7A}代表氢、氟或氯，

[0619] R^8代表氢或氟，

[0620] R^{8A}代表氢或氟。

[0621] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-A，其中

[0622] 其中#是与吡嗪酮环的连接点，

[0623] Q^1代表CH，

[0624] Q^2代表CR^8，

[0625] R^6代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

[0626] R^7代表氟、氯、甲基或三氟甲基，

[0627] R^8代表氢或氟。

[0628] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表4-氯苯基、3-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氯-3-二氟甲基苯基、3-氯-4-二氟甲基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氯-3-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基、2,3-二氟-4-甲基苯基、2-氟-3,4-二甲基苯基、4-氯-3,5-二氟苯基、4-氯-2-氟-5-甲基、4,5-二氯-2-氟苯基、4-氯-2,5-二氟苯基。

[0629] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、3-甲基-4-三氟甲基苯基、2,3-二氟-4-甲基苯基、2-氟-3,4-二甲基苯基。

[0630] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-B，其中

[0631] #是与吡嗪酮环的连接点，

[0632] X代表CH或N，

[0633] Y代表CH或N，

[0634] Z代表CR^9或N，

[0635] 其中X、Y和Z中至多一个为N，

[0636] R^9代表氢、氟、氯、甲基或乙基。

[0637] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-B，其中

[0638] #是与吡嗪酮环的连接点，

[0639] X代表CH或N，

[0640] Y代表CH或N，

[0641] Z代表CR^9，

[0642] 其中X和Y中至多一个为N，

[0643] R^9代表氢或甲基。

[0644] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-B，其中#是与吡嗪酮环的连接点，并且其中X、Y和Z均代表CH，或其中X为CH，Y为N，Z为CR^9，且R^9为甲基。

[0645] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-C，其中

[0646] #是与吡嗪酮环的连接点，

[0647] A^1代表CH_2、O或NMe，

[0648] A^2代表CH_2、O或NMe，

[0649] A^3代表CH_2或O，

[0650] 其中如果A^3为O，则A^1和A^2均不同于O，

[0651] R^{10}代表氢或氟。

[0652] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-C，其中

[0653] #是与吡嗪酮环的连接点，

[0654] A^1和A^2同时代表CH_2或O，或

[0655] A^1和A^2中的一个代表O，且另一个代表NMe，

[0656] A^3代表CH_2，

[0657] R^{10}代表氢。

[0658] 还优选式(I)的化合物，其中R^2代表基团R^2-C，其中A^1为O，A^2为O，A^3为CH_2，且R^{10}为氢。

[0659] 还优选式(I)的化合物，其中R^3代表氢、氟、氯、氰基、甲基或乙基。

[0660] 还优选式(I)的化合物，其中R^3代表氢、氟、氯或甲基。

[0661] 还优选式(I)的化合物，其中R^3代表氢、氟或甲基。

[0662] 还优选式(I)的化合物，其中R^3代表氢。

[0663] 还优选式(I)的化合物，其中R^4代表氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、环丙基、2,2-二氟环丙-1-基、环丁基、3,3-二氟环丁-1-基、哌啶-4-基、氰基或甲氧基甲基。

[0664] 还优选式(I)的化合物，其中R^4代表氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、哌啶-4-基、氰基或甲氧基甲基。

[0665] 还优选式(I)的化合物，其中R^4代表氢、氯、甲基、异丙基、三氟甲基、五氟乙基、环丙基、2,2-二氟环丙-1-基、环丁基、3,3-二氟环丁-1-基、氰基或甲氧基甲基。

[0666] 还优选式(I)的化合物，其中R^4代表氢、氯、甲基、异丙基、三氟甲基、环丙基、氰基或甲氧基甲基。

[0667] 还优选式(I)的化合物，其中R^4代表氢、甲基、异丙基、三氟甲基或环丙基。

[0668] 还优选式(I)的化合物，其中R^4代表氢、甲基、三氟甲基或环丙基。

[0669] 还优选式(I)的化合物，其中R^4代表异丙基、三氟甲基或环丙基。

[0670] 还优选式(I)的化合物，其中R^4代表三氟甲基或环丙基。

[0671] 还优选式(I)的化合物，其中R^3代表氢、氟或甲基，且R^4代表氢、甲基、异丙基、三氟甲基或环丙基。

[0672] 还优选式(I)的化合物，其中R^3代表氢、氟或甲基，且R^4代表氢、甲基、三氟甲基或环丙基。

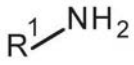
[0673] 还优选式(I)的化合物，其中R^3代表氢，且R^4代表异丙基、三氟甲基或环丙基。

[0674] 还优选式(I)的化合物，其中R^3代表氢，且R^4代表三氟甲基或环丙基。

[0675] 本发明还提供一种用于制备式(I)的化合物或其盐、其溶剂合物或其盐的溶剂合

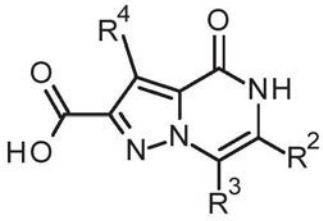
物的方法,其中

[0676] [A]使式(II)的化合物

[0677]  (II),

[0678] 其中R^1如上文所定义,

[0679] 与式(III)的化合物

[0680]  (III),

[0681] 其中R^2、R^3和R^4如上文所定义,

[0682] 在脱水剂的存在下反应,得到式(I)的化合物。

[0683] 反应[A]通常在惰性溶剂中进行,如果合适在碱的存在下,优选在大气压力下在0℃至50℃的温度范围内进行。

[0684] 或者,反应[A]还可在没有溶剂的情况下仅在一种碱——如果所述碱在室温下为液体——中进行。

[0685] 在本文中,合适的脱水剂为例如碳二亚胺,如N,N'-二乙基碳二亚胺、N,N'-二丙基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、N-(3-二甲基氨基异丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)(任选地在五氟苯酚(PFP)的存在下)、N-环己基碳二亚胺-N'-丙氧基甲基聚苯乙烯(PS-碳二亚胺);或羰基化合物,如羰基二咪唑(CDI);或1,2-噁唑鎓(oxazolium)化合物,如2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓3-硫酸盐或2-叔丁基-5-甲基异噁唑鎓高氯酸盐;酰胺基化合物,如2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉;或丙烷膦酸酐;或氯甲酸异丁酯;或双-(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰氯;或苯并三唑基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐;或O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、2-(2-氧代-1-(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TPTU)、(苯并三唑-1-基氧基)双二甲基氨基甲鎓氟硼酸盐(TBTU)或O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)或1-羟基苯并三唑(HOBt)或苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)、或氰基(羟基亚氨基)乙酸乙酯(OXyma)或(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)-二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐(COMU)或N-[(二甲基氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲鎓六氟磷酸盐或2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸-2,4,6-三氧化物(T3P);或它们与碱的混合物,优选与HATU、CDI或EDC的缩合。

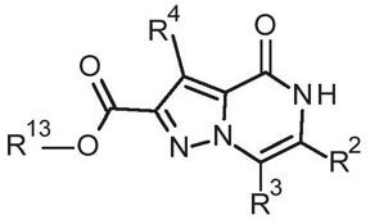
[0686] 碱为例如碱金属碳酸盐,如碳酸钠或碳酸钾,或碳酸氢钠或碳酸氢钾;或有机碱,如三烷基胺,例如三乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、4-甲基氨基吡啶或二异丙基乙胺或吡啶;优选与二异丙基乙胺、N-甲基吗啉或4-二甲基氨基吡啶的缩合。

[0687] 惰性溶剂为例如卤代烃,如二氯甲烷或三氯甲烷;烃,如苯或甲苯;或其他溶剂,如硝基甲烷、二氧杂环己烷、乙醚、四氢呋喃、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮或乙腈;或所述溶剂的混合物,优选二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮。

[0688] 式(II)的化合物是已知的或可由相应的起始化合物通过已知方法合成。

[0689] 式(III)的化合物是已知的或可通过以下方法制备：

[0690] [B]使式(IV)的化合物与碱反应

[0691] 

（IV），

[0692] 其中

[0693] R^2、R^3和R^4如上文所定义，并且

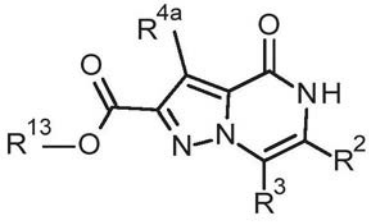
[0694] R^{13}代表甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或苄基。

[0695] 反应[B]通常在惰性溶剂中进行，优选在室温至最高达溶剂在大气压力下的回流温度的温度范围内进行。

[0696] 惰性溶剂为例如卤代烃，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷；醇，如甲醇或乙醇；醚，如乙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氧杂环己烷或四氢呋喃；或其他溶剂，如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈或吡啶；或溶剂的混合物，或溶剂与水的混合物，优选四氢呋喃和水或乙醇和水的混合物。

[0697] 碱为例如碱金属氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾；或碱金属碳酸盐，如碳酸铯、碳酸钠或碳酸钾；或醇盐，如叔丁醇钾或叔丁醇钠，优选氢氧化锂或氢氧化钠。

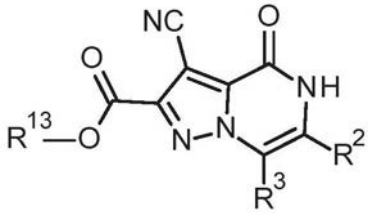
[0698] 在R^{4a}代表氯、溴或碘的情况下，使式(IV-a)的化合物

[0699] 

（IV-a），

[0700] 其中R^2、R^3和R^{13}如上文所定义，

[0701] [C]可与氰化亚铜(I)反应，获得式(IV-b)的化合物，

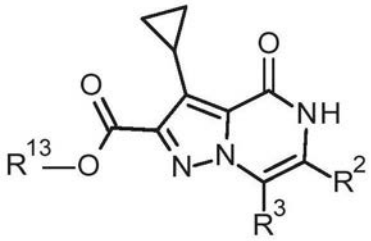
[0702] 

（IV-b），

[0703] 其中R^2、R^3和R^{13}如上文所定义，

[0704] 或

[0705] [D]可与环丙基溴化锌在钯源和合适的配体的存在下反应，获得式(IV-c)的化合物

[0706] 

（IV-c），

[0707] 其中R^2、R^3和R^{13}如上文所定义。

[0708] 反应[C]通常在惰性溶剂中进行，优选在室温至最高达溶剂在大气压力下的回流温度的温度范围内进行。优选的溶剂为二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和N-甲基吡咯烷酮。

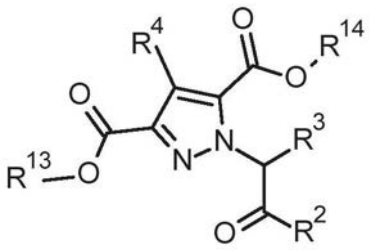
[0709] 反应[D]通常在惰性溶剂中进行，优选在室温至最高达溶剂在大气压力下的回流温度的温度范围内进行。

[0710] 优选的溶剂为四氢呋喃，并且优选的催化剂为[(2-二环己基膦-2′,6′-双(N,N-二甲基氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)甲磺酸盐(CPhos Pd G3)。

[0711] 在反应[C]和[D]中记载的方法可类似地适用于式(I)、(III)、(V)和(VI)的化合物。如果这些式中的R^4被R^{4a}替代，则可相应地进行所述的向氰基或环丙基的转化。

[0712] 式(IV)的化合物是已知的或可通过以下方法制备：

[0713] [E]使式(V)的化合物与氨等效物在酸的存在下反应

[0714] 

（V），

[0715] 其中

[0716] R^2、R^3和R^4各自如上文所定义，并且

[0717] R^{13}和R^{14}各自彼此独立地代表甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或苄基。

[0718] 反应[E]通常在惰性溶剂中进行，优选在室温至最高达溶剂在大气压力下的回流温度的温度范围内进行。

[0719] 或者，反应[E]还可在没有溶剂的情况下仅在一种酸——如果所述酸在室温下为液体——中进行。

[0720] 氨等效物为例如乙酸铵、甲酸铵、丙酸铵或氯化铵，优选乙酸铵。

[0721] 酸为例如有机酸，如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲苯磺酸、三氟甲磺酸；或无机酸，例如氯化氢或溴化氢，优选乙酸。

[0722] 式(V)的化合物是已知的或可通过以下方法制备：

[0723] [F]使下式的化合物

[0724] 

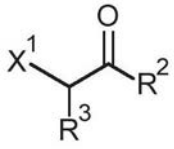
（VI），

[0725] 其中

[0726] R^4如上文所定义，并且

[0727] R^{13}和R^{14}各自彼此独立地代表甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或苄基，

[0728] 与下式的化合物在碱的存在下进行反应

[0729]  （VII），

[0730] 其中

[0731] R^2和R^3各自如上文所定义，并且

[0732] X^1代表氯、溴或碘、三氟甲磺酸酯(triflate)。

[0733] 反应[F]通常在惰性溶剂中进行，优选在室温至最高达溶剂在大气压力下的回流温度的温度范围内进行。

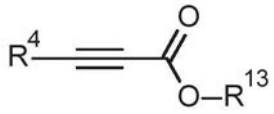
[0734] 惰性溶剂为例如卤代烃，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷；醇，如甲醇或乙醇；醚，如乙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氧杂环己烷或四氢呋喃；或其他溶剂，如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、乙腈、丙酮或吡啶；或溶剂的混合物；或溶剂与水的混合物，优选丙酮。

[0735] 碱为例如碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾，或碳酸氢钠或碳酸氢钾；或有机碱，如三烷基胺，例如三乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、4-甲基氨基吡啶或二异丙基乙胺或吡啶；或其他碱，如氢化钠或二异丙基氨基锂；优选碳酸钾。

[0736] 任选地可添加催化量的碘化物，例如碘化钠或四丁基碘化铵。

[0737] 式(VI)的化合物是已知的或可通过以下方法制备：

[0738] G]使下式的化合物

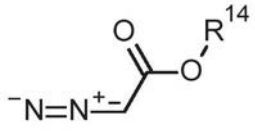
[0739]  （VIII），

[0740] 其中

[0741] R^4如上文所定义，并且

[0742] R^{13}代表甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或苄基，

[0743] 与下式的化合物反应

[0744]  （IX），

[0745] 其中R^{14}代表甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或苄基。

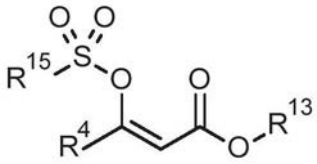
[0746] 反应[G]通常在惰性溶剂中进行，优选在0℃至最高达溶剂在大气压力下的回流温度的温度范围内进行。

[0747] 惰性溶剂为例如卤代烃，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷；醚，如乙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氧杂环己烷或四氢呋喃；或其他溶剂，如甲苯。

[0748] 反应[G]也可在没有溶剂的情况下进行。

[0749] 或者，式(VI)的化合物可通过以下方法制备：

[0750] [H]使下式的化合物

[0751]  (X)，

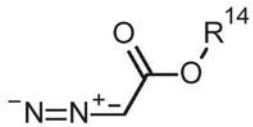
[0752] 其中

[0753] R^4如上文所定义，

[0754] R^{13}代表甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或苄基，并且

[0755] R^{15}代表甲基、三氟甲基或4-甲基苯基，

[0756] 与下式的化合物在钯源和合适的配体以及碱的存在下反应

[0757]  (IX)，

[0758] 其中R^{14}代表甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或苄基。

[0759] 反应[H]通常在惰性溶剂中进行，优选在室温至最高达溶剂在大气压力下的回流温度的温度范围内进行。

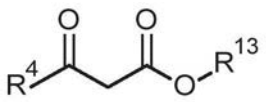
[0760] 优选的惰性溶剂为例如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺或乙腈。

[0761] 碱为例如有机碱，如三烷基胺，例如三乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、4-甲基氨基吡啶或二异丙基乙胺或吡啶，优选N-甲基吗啉。

[0762] 优选的催化剂为四(三苯基膦)钯(0)。

[0763] 式(X)的化合物是已知的或可通过以下方法制备：

[0764] [I]使式(XI)的化合物(其是已知的或市售可得的)

[0765]  (XI)，

[0766] 其中

[0767] R^4如上文所定义，并且

[0768] R^{13}代表甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或苄基，

[0769] 与磺酸酐(例如三氟甲磺酸酐)或磺酰氯(例如甲基磺酰氯、4-甲苯磺酰氯)在碱的存在下反应。

[0770] 反应[I]通常在惰性溶剂中进行，优选在0℃至最高达室温的温度范围进行。

[0771] 惰性溶剂为例如卤代烃，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷；醚，如乙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氧杂环己烷或四氢呋喃；或其他溶剂，如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷、二甲基乙酰胺、乙腈或甲苯；或溶剂的混合物；或溶剂与水的混合物，优选甲苯-水混合物。

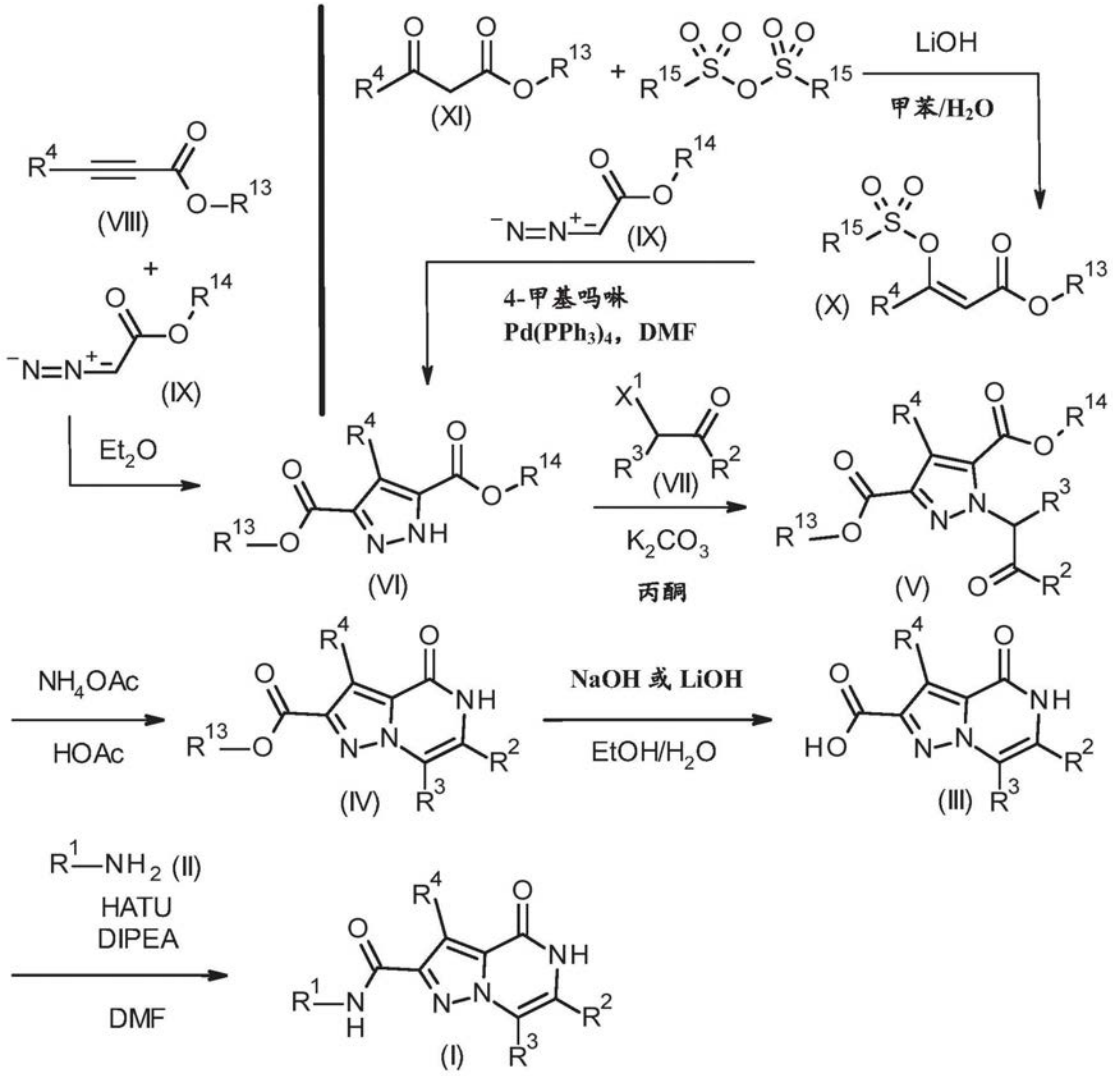
[0772] 磺酰氯为例如甲磺酰氯和对甲苯磺酰氯，磺酸酐为例如三氟甲磺酸酐，优选三氟甲磺酸酐。

[0773] 碱为例如碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾，或碳酸氢钠或碳酸氢钾；或碱金属氢氧化物，如氢氧化锂或氢氧化钠；或有机碱，如三烷基胺，例如三乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺或四甲基氢氧化铵或吡啶；或其他碱，如氢化钠或二异丙基氨基锂；优选氢氧化锂。

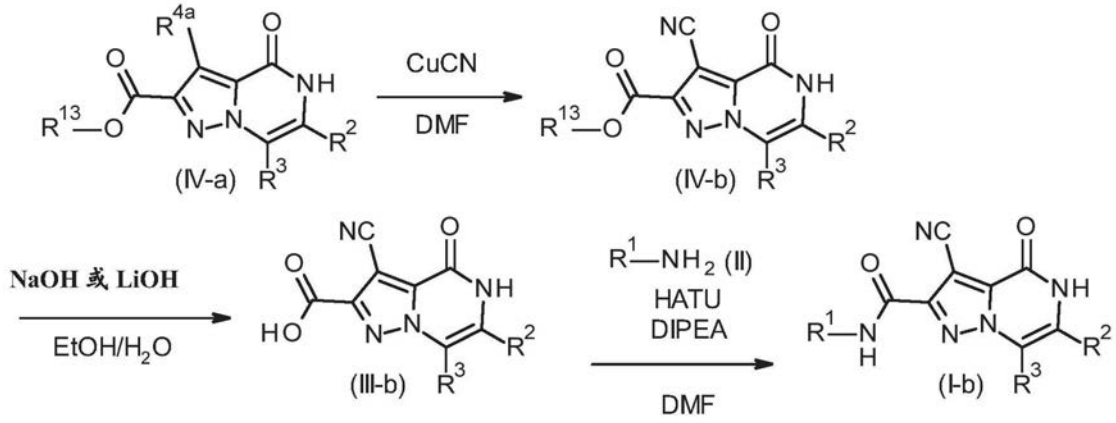
[0774] 式(VII)的化合物是已知的或可由相应的起始化合物通过已知方法合成。

[0775] 起始化合物和式(I)的化合物的制备可通过下文的合成方案进行说明。

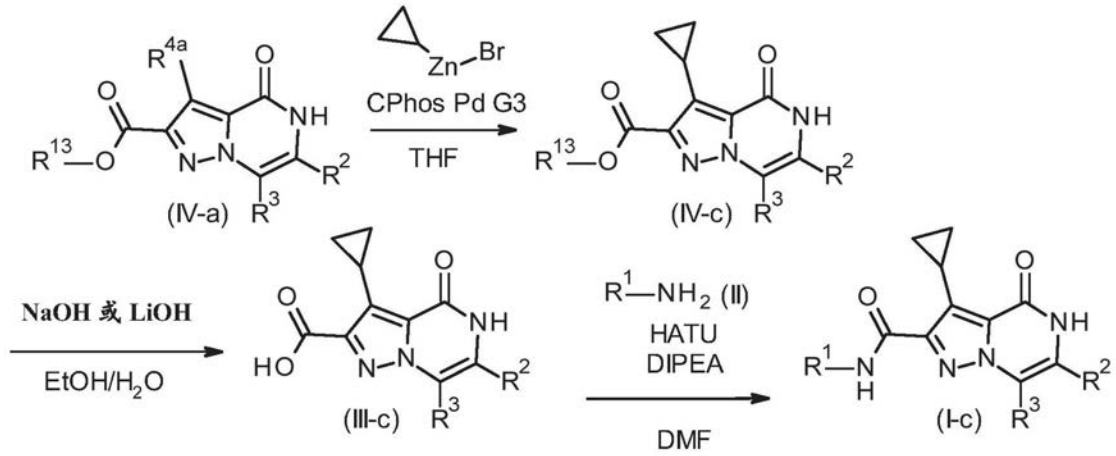
[0776] 方案1

[0777] 

[0778] 方案2

[0779] 

[0780] 方案3

[0781] 

[0782] 式(III-b)、(III-c)、(I-b)和(I-c)分别是通过转化式(IV-b)和(IV-c)的化合物而获得的式(III)和(I)的亚组。

[0783] 本发明的化合物具有有价值的药理学性质并且可用于预防和治疗人类和动物的疾病。

[0784] 本发明的化合物具有不可预见的有用的药理学活性谱和良好的药代动力学性质，特别是在口服给药后的给定给药间隔内，这种化合物在血液中有最低有效浓度以上的充分暴露。这样的分布导致在给定剂量给药间隔内改善的峰谷比(最大浓度与最小浓度的商)，这具有以下优点：化合物可以较低频率给药，并且以显著较低的剂量给药以实现效果。它们是通过其配体前列腺素E2(PGE2)抑制EP3受体活化的化合物。

[0785] 因此，它们适合于用作用于治疗和/或预防人类和动物中的疾病的药物。

[0786] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防疾病的用途，所述疾病特别是心脑血管疾病，优选血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病或血栓形成性并发症或血栓栓塞性并发症，如急性冠脉综合症或心肌梗塞或缺血性中风或外周动脉闭塞性疾病，和/或糖尿病，和/或眼科疾病和/或泌尿生殖器疾病，特别是与过量PGE2相关的那些疾病。

[0787] 已经在小鼠和人类的动脉粥样硬化血管壁中测量到PGE2浓度增加。一旦在斑块破裂时释放，PGE2就会与细胞膜上的四种特异性受体EP1、EP2、EP3和EP4结合。已经显示PGE2通过EP3和EP4受体干扰人和鼠的血小板功能。刺激EP3会增强由主要激动剂例如胶原蛋白或ADP诱导的血小板活化和聚集，而刺激EP4则抑制血小板活化。可通过调节EP3或EP4受体来翻转血小板活化和抑制的这种PGE2依赖性平衡。

[0788] 与已建立的血小板拮抗剂(例如COX抑制剂如乙酰水杨酸(Aspirin®)和P2Y12受体拮抗剂如氯吡格雷、普拉格雷或替格瑞洛)相反,通过EP3受体调节血小板活性不会干扰生理止血,因此预计不会诱发或增加出血的风险。

[0789] 因此,通过特异性拮抗剂来阻断EP3受体应当是通过局部消除血小板活化而不改变止血作用来预防和治疗动脉粥样硬化血栓形成的有益策略。

[0790] 在患有PAOD的患者中,慢性发炎的血管壁产生PGE2,不仅激活血小板上的EP3受体,还激活血管平滑肌细胞上的EP3受体,从而防止微血管松弛,并导致周围组织灌注不良。因此,可预期EP3受体的拮抗剂特别在PAOD中提供治疗益处。

[0791] 对于本发明的目的,"血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病"包括优选在动脉血管中发生并且可使用本发明化合物治疗的疾病,特别是导致周围动脉闭塞性疾病和心脏冠状动脉中的疾病,如急性冠状动脉综合症(ACS)、ST段抬高型心肌梗塞(STEMI)和非ST段抬高型心肌梗塞(非-STEMI)、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、在冠状动脉介入(如血管成形术、支架植入术或主动脉冠状动脉旁路术)之后的再闭塞和再狭窄,以及在导致缺血性中风和短暂性脑缺血发作的其他血管中的血栓形成性疾病和血栓栓塞性疾病。

[0792] 此外,本发明的化合物特别适于治疗和/或预防其中促炎组分也起重要作用的疾病。

[0793] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防疾病、特别是上述疾病的用途。

[0794] 本发明还提供本发明的化合物用于制备用于治疗和/或预防疾病、特别是上述疾病的药物的用途。

[0795] 本发明还提供一种使用治疗有效量的本发明化合物治疗和/或预防疾病、特别是上述疾病的方法。

[0796] 本发明还提供本发明的化合物,其用于使用治疗有效量的本发明化合物治疗和/或预防疾病、特别是上述疾病的方法。

[0797] 特别地,本发明提供本发明的化合物,其用于使用治疗有效量的本发明化合物治疗和/或预防血栓形成性疾病或栓塞形成性疾病、特别是动脉粥样化血栓形成性疾病的方法。

[0798] 本发明还提供包含本发明的化合物和一种或多种其他活性化合物的药物。

[0799] 此外,本发明的化合物还可用于体外预防凝血,例如用于保护待移植的器官免受由于凝块形成而引起的器官损害,以及用于保护器官接受者免受来自所移植器官的血栓性栓塞(thromboemboli),用于保存血液和血浆产品,用于清洁和/预处理导管和其他医疗辅助物和仪器,用于涂覆体内或离体使用的医疗辅助物和仪器的合成表面或用于可包含XIa因子或血浆激肽释放酶的生物样品。

[0800] 本发明还提供一种用于在体外防止血液凝结的方法,特别是在可包含XIa因子或血浆激肽释放酶或这两种酶的库存血液或生物样品中,该方法的特征在于添加有抗凝血有效量的本发明化合物。

[0801] 本发明还提供包含本发明化合物和一种或多种其他活性化合物的药物,特别是用于治疗和/或预防上述疾病。适合于组合的活性化合物的优选实例包括:

[0802] • 降脂物质,尤其是HMG-CoA(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A)还原酶抑制剂,例如洛伐他汀(lovastatin)(Mevacor)、辛伐他汀(simvastatin)(Zocor)、普伐他汀

(pravastatin)(Pravachol)、氟伐他汀(fluvastatin)(Lescol)和阿托伐他汀(atorvastatin)(Lipitor)；

[0803] • 冠状动脉治疗剂/血管舒张剂，尤其是ACE(血管紧张素转换酶)抑制剂，例如卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipril)、西拉普利(cilazapril)、贝那普利(benazepril)、福辛普利(fosinopril)、喹那普利(quinapril)和培哚普利(perindopril)；或AII(血管紧张素II)受体拮抗剂，例如恩布沙坦(embusartan)、氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普沙坦(eprosartan)和替米沙坦(temisartan)；或β-肾上腺素受体拮抗剂，例如卡维地洛(carvedilol)、阿普洛尔(alprenolol)、比索洛尔(bisoprolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、阿替洛尔(atenolol)、倍他洛尔(betaxolol)、卡替洛尔(carteolol)、美托洛尔(metoprolol)、纳多洛尔(nadolol)、喷布洛尔(penbutolol)、吲哚洛尔(pindolol)、普萘洛尔(propanolol)和噻吗洛尔(timolol)；或α-1-肾上腺素受体拮抗剂，例如哌唑嗪(prazosine)、布那唑嗪(bunazosine)、多沙唑嗪(doxazosine)和特拉唑嗪(terazosine)；或利尿剂，例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、吡咯他尼(piretanide)、托拉塞米(torasemide)、阿米洛利(amiloride)和双肼屈嗪(dihydralazine)；或钙通道阻断剂，例如维拉帕米(verapamil)和地尔硫卓(diltiazem)；或二氢吡啶衍生物，例如硝苯地平(nifedipin)(Adalat)和尼群地平(nitrendipine)(Bayotensin)；或硝基制剂，例如5-单硝酸异山梨醇酯、二硝酸异山梨醇酯和三硝酸甘油酯；或引起环单磷酸鸟苷(cyclic guano-sine monophosphate)(cGMP)增加的物质，例如可溶性鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase)的刺激剂，例如利奥西呱(riociguat)；

[0804] • 纤维酶原激活剂(溶栓剂/纤维蛋白溶解剂)和促进血栓溶解/纤维蛋白溶解的化合物，如纤溶酶原激活剂抑制剂的抑制剂(PAI抑制剂)或凝血酶激活的纤维蛋白溶解抑制剂的抑制剂(TAFI抑制剂)，例如组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(t-PA，例如**Actilyse®**)、链激酶、瑞替普酶和尿激酶或引起纤溶酶形成增加的血纤维蛋白溶酶原调节物质；

[0805] • 抗凝物质(抗凝剂)，例如肝素(UFH)、低分子量肝素(LMW)，例如亭扎肝素(tinzaparin)、舍托肝素(certoparin)、帕肝素(parnaparin)、那曲肝素(nadroparin)、阿地肝素(ardeparin)、依诺肝素(enoxaparin)、瑞维肝素(reviparin)、达肝素(dalteparin)、达那肝素(danaparoid)、semuloparin(AVE 5026)、adomiparin(M118)和EP-42675/ORG42675；

[0806] • 直接凝血酶抑制剂(DTI)，例如Pradaxa(达比加群酯)、atecegatran(AZD-0837)、DP-4088、SSR-182289A、阿加曲班(argatroban)、比伐卢定(bivalirudin)和tanogitran(BIBT-986和前药BIBT-1011)、水蛭素(hirudin)；

[0807] • 直接Xa因子抑制剂，例如利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)(DU-176b)、贝曲沙班(betrixaban)(PRT-54021)、R-1663、darexaban(YM-150)、奥米沙班(otamixaban)(FXV-673/RPR-130673)、letaxaban(TAK-442)、雷扎沙班(razaxaban)(DPC-906)、DX-9065a、LY-517717、tanogitran(BIBT-986，前药:BIBT-1011)、依达肝素(idraparinux)和磺达肝癸钠(fondaparinux)；

[0808] • 凝血因子XI和XIa的抑制剂，例如FXI ASO-LICA、BAY 121-3790、MAA868、

BMS986177、EP-7041、AB-022；

[0809] • 抑制血小板聚集的物质(血小板聚集抑制剂、凝血细胞聚集抑制剂)，例如乙酰水杨酸(例如阿司匹林)，P2Y12拮抗剂，例如噻氯匹定(ticlopidine)(Ticlid)、氯吡格雷(clopidogrel)(Plavix)、普拉格雷(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)、坎格瑞洛(cangrelor)、依利格雷(elinogrel)，PAR-1拮抗剂，例如沃拉帕沙(vorapaxar)，PAR-4拮抗剂；

[0810] • 血小板粘附抑制剂，如GPVI和/或GPIb拮抗剂，例如Revacept或caplacizumab；

[0811] • 纤维蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白-IIb/IIIa拮抗剂)，例如阿昔单抗(abciximab)、依替巴肽(eptifibatide)、替罗非班(tirofiban)、拉米非班(lamifiban)、来达非班(lefradafiban)和夫雷非班(fradafiban)；

[0812] • 重组人活化蛋白C，例如Xigris，或重组血栓调节蛋白；

[0813] • 以及抗心律失常药(antiarrhythmics)；

[0814] • VEGF和/或PDGF信号通路抑制剂，例如阿柏西普(aflibercept)、兰尼单抗(ranibizumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、KH-902、哌加他尼(pegaptanib)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、角鲨胺(squalamin)或贝伐西尼(bevasiranib)、阿帕替尼(apatinib)、阿昔替尼(axitinib)、布立尼布(brivanib)、西地尼布(cediranib)、多韦替尼(dovitinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、利尼伐尼(linifanib)、莫特沙尼(motesanib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞格拉非尼(regorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、tivozanib、凡德他尼(vandetanib)、瓦他拉尼(vatalanib)、尼达尼布(Vargatef)和E-10030；

[0815] • 血管生成素-Tie信号通路抑制剂，例如AMG386；

[0816] • Tie2受体酪氨酸激酶抑制剂；

[0817] • 整联蛋白信号通路抑制剂，例如伏洛昔单抗(volociximab)、西仑吉肽(cilengitide)和ALG1001；

[0818] • PI3K-Akt-mTor信号通路抑制剂，例如XL-147、哌立福辛(perifosine)、MK2206、西罗莫司(sirolimus)、西罗莫司脂化物(temsirolimus)和依维莫司(everolimus)；

[0819] • 皮质类固醇，例如阿奈可他(anecortave)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、氟羟氢化泼尼松(triamcinolone)、氟轻松(fluocinolone)和醋酸氟轻松(fluocinolone acetonide)；

[0820] • ALK1-Smad1/5信号通路抑制剂，例如ACE041；

[0821] • 环氧酶抑制剂，例如溴芬酸(bromfenac)和奈帕芬胺(nepafenac)；

[0822] • 激肽释放酶-激肽系统的抑制剂，例如safotibant和艾卡拉肽(ecallantide)；

[0823] • 1-磷酸鞘氨醇信号通路的抑制剂，例如sonepcizumab；

[0824] • 补体-C5a受体的抑制剂，例如依库丽单抗(eculizumab)；

[0825] • 5HT1a受体的抑制剂，例如坦度螺酮(tandospirone)；

[0826] • Ras-Raf-Mek-Erk信号通路的抑制剂；MAPK信号通路的抑制剂；FGF信号通路的抑制剂；内皮细胞增殖抑制剂；诱导细胞凋亡的活性化合物；

[0827] • 由活性化合物和光的作用组成的光动力疗法，所述活性化合物为例如维替泊芬(verteporfin)。

[0828] 用于本发明目的的“组合”不仅意指含有所有组分的剂型(所谓的固定组合)以及含有彼此分开的组分的组合包,还意指同时或依次给药的组分,条件是它们用于预防和/或治疗相同的疾病。同样可将两种或更多种活性成分彼此组合,这意味着它们因此各自为双组分或多组分组合。

[0829] 本发明的化合物可以全身地和/或局部地起作用。为此,它们可以以合适的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、口腔、直肠、皮肤、透皮、结膜或耳途径,或作为植入物或支架(stent)。

[0830] 对于这些给药途径,本发明的化合物可以以合适的给药形式给药。

[0831] 对于口服给药,可将本发明的化合物配制成本领域中已知的剂型,该剂型快速地和/或以改进的方式递送本发明的化合物,例如片剂(未包衣的或包衣的片剂,例如具有溶解延迟或不溶的肠溶包衣或控释包衣)、口腔崩解片剂、膜/薄片(wafer)、膜/冻干粉(lyophylisate),胶囊(例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬浮剂、气溶胶或溶液。可将本发明化合物以结晶和/或无定形(amorphised)和/或溶解形式引入到所述剂型中。

[0832] 肠胃外给药可通过避免吸收步骤(例如静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内(intralumbal))或包括吸收(例如肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)来进行。适用于肠胃外给药的给药形式尤其是溶液、悬浮液、乳液、冻干粉或无菌粉剂形式的注射和输注制剂。

[0833] 适用于眼外(外用)给药的是根据现有技术操作的给药形式,其快速地和/或以改进的或受控的方式释放活性化合物,并且其含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的活性化合物,例如滴眼剂、喷雾剂和洗剂(例如溶液、悬浮液、囊泡/胶体体系、乳液、气雾剂),用于滴眼剂、喷雾剂和洗剂的粉剂(例如研磨的活性化合物、混合物、冻干粉、沉淀的活性化合物),眼用半固体制剂(例如水凝胶、原位水凝胶、乳膏和软膏),眼用嵌入剂(固体和半固体制剂,例如生物粘合剂、膜/薄片、片剂、隐形眼镜)。

[0834] 眼内给药包括例如玻璃体内、视网膜下、巩膜下、脉络膜内、结膜下、眼球后和眼球筋膜囊下(subtenon)给药。适合用于眼内给药的是根据现有技术操作的给药形式,其快速地和/或以改进的或受控的防式释放活性化合物,并且其含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的活性化合物,例如用于注射的制剂和用于注射的制剂的浓缩剂(例如溶液、悬浮液、囊泡/胶体体系、乳液),用于注射的制剂的粉剂(例如研磨的活性化合物、混合物、冻干粉、沉淀的活性化合物),用于注射的制剂的凝胶(半固体制剂,例如水凝胶、原位水凝胶),以及植入物(固体制剂,例如可生物降解和不可生物降解的植入物,可植入泵)。

[0835] 优选口服给药,或者在眼科疾病的情况下,进行眼外给药和眼内给药。

[0836] 适合于其他给药途径的实例为用于吸入的药物形式[尤其是粉末吸入剂、喷雾剂]、滴鼻剂、鼻用溶液、鼻用喷雾剂;用于舌、舌下或口腔给药的片剂/膜/薄片/胶囊;栓剂;滴眼剂、眼膏剂、洗眼液(eye bath)、眼用嵌入剂(ocular inserts)、滴耳剂、耳喷雾剂、耳粉剂、洗耳剂(ear-rinse)、耳塞(ear tampon);阴道胶囊、水性悬浮剂(洗剂、振荡混合物(mixturae agitandae))、亲脂悬浮剂、乳剂、软膏、乳膏、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳液(milk)、糊剂、泡沫剂、撒布剂(dusting powder)、植入物或支架。

[0837] 可将本发明化合物引入到所述给药形式中。这可以本身已知的方式通过与药学上合适的赋形剂混合来进行。药学上合适的赋形剂尤其包括:

[0838] • 填料和载体(例如纤维素、微晶纤维素(例如Avicel®)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(例如Di-Cafos®));

[0839] • 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇);

[0840] • 用于栓剂的基质(例如聚乙二醇、可可脂、固体脂肪);

[0841] • 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链甘油三酯脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡);

[0842] • 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(例如Lanette®)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如Span®)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(例如Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(poloxamer)(例如Pluronic®);

[0843] • 缓冲剂、酸和碱(例如磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺);

[0844] • 等渗剂(例如葡萄糖、氯化钠);

[0845] • 吸附剂(例如高分散二氧化硅);

[0846] • 增粘剂、凝胶形成剂、增稠剂和/或粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(例如Carbopol®)、藻酸盐、明胶);

[0847] • 崩解剂(例如改性淀粉、羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠(例如Explotab®)、交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(例如AcDiSol®));

[0848] • 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高分散二氧化硅(例如Aerosil®));

[0849] • 包衣材料(例如糖、虫胶)和快速地或以改性方式溶解的膜或扩散膜的成膜剂(例如聚乙烯吡咯烷酮(例如Kollidon®)、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®));

[0850] • 胶囊材料(例如明胶、羟丙基甲基纤维素);

[0851] • 合成聚合物(例如聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®)、聚乙烯吡咯烷酮(例如Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚环氧乙烷、聚乙二醇及其共聚物和嵌段共聚物);

[0852] • 增塑剂(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋精、三乙酸柠檬酸酯、邻苯二甲酸二丁酯);

[0853] • 渗透促进剂;

[0854] • 稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯);

[0855] • 防腐剂(例如羟基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、醋酸氯己定、苯甲酸

钠)；

[0856] • 着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛)；

[0857] • 调味剂、甜味剂、味道掩蔽剂和/或气味掩蔽剂。

[0858] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含至少一种本发明的化合物——通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,以及涉及其根据本发明的用途。

[0859] 本发明的一个实施方案为药物组合物,其包含至少一种本发明式(I)的化合物——优选与至少一种惰性、无毒、药学上合适的赋形剂一起,以及涉及这些药物组合物用于上述目的的用途。

[0860] 根据另一个方面,本发明涵盖药物组合,特别是药剂,其包含至少一种本发明通式(I)的化合物和至少一种或多种其他活性成分,特别是用于治疗和/或预防心血管疾病,优选血栓形成性疾病或血栓栓塞性疾病、以及糖尿病、以及泌尿生殖器疾病和眼科疾病。

[0861] 本发明中的术语“组合”以本领域中技术人员已知的那样使用,所述组合可以是固定组合、非固定组合或试剂盒(kit-of-parts)。

[0862] 本发明中的“固定组合”如本领域技术人员已知的那样使用,并且定义为这样一种组合,其中例如第一种活性成分(如一种或多种本发明通式(I)的化合物)与另一种活性成分一起存在于单位剂量中或一个单一实体中。“固定组合”的一个实例是药物组合物,其中第一种活性成分和另一种活性成分以混合物的形式存在用于同时给药,例如存在于在制剂中。“固定组合”的另一个实例是药物组合,其中第一种活性成分和另一种活性成分存在于一个单元中,但不是以混合物的形式。

[0863] 本发明中的非固定组合或“试剂盒”如本领域技术人员已知的那样使用,并且定义为这样的组合,其中第一种活性成分和另一种活性成分存在于多于一个单元中。非固定组合或试剂盒的一个实例是其中第一种活性成分和其他活性成分分开存在的组合。非固定组合或试剂盒的组分可分开给药、依次给药、同时给药、并行给药或按时间顺序交错给药。

[0864] 本发明的化合物可单独使用,或者如果需要,与其他活性成分结合使用。本发明还提供包含至少一种本发明的化合物和一种或多种其他活性成分的药物,特别是用于治疗和/或预防上述疾病。合适的活性成分组合的优选实例包括：

[0865] • 有机硝酸盐和NO供体,例如硝普酸钠、硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1,以及吸入性NO；

[0866] • 抑制环单磷酸鸟苷(cGMP)分解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2和/或5的抑制剂,特别是PDE 5抑制剂,如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他达拉非(tadalafil)、乌地那非(udenafil)、desantafil、阿伐那非(avanafil)、米罗那非(mirodenafil)、lodenafil或PF-00489791；

[0867] • 抗血栓形成剂,例如且优选血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或纤溶酶原物质；

[0868] • 降血压活性成分,例如且优选钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、NEP抑制剂、血管肽酶(vasopeptidase)抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α-受体阻断剂、β-受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、rho激酶抑制剂和利尿剂；

[0869] • 抗心律失常剂,例如且优选钠通道阻断剂、β-受体阻断剂、钾通道阻断剂、钙拮抗剂、If通道阻断剂、洋地黄、副交感神经阻滞剂(parasympatholytic)(vagoliytics)、拟交感神经剂(sympathomimetic)和其他抗心律失常剂如腺苷、腺苷受体激动剂以及维那卡

兰(vernakalant)；

[0870] • 正性肌力剂，例如强心苷(Dogoxin)，β-肾上腺素能和多巴胺能激动剂，如isoprenalin、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺或多巴酚丁胺；

[0871] • 血管加压素受体拮抗剂，例如且优选选自：考尼伐坦(conivaptan)、托伐普坦(tolvaptan)、利伐普坦(lixivaptan)、莫扎伐普坦(mozavaptan)、沙他伐坦(satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070或BAY 86-8050，以及WO 2010/105770、WO2011/104322和WO 2016/071212中记载的化合物；

[0872] • 改变脂质代谢的活性成分，例如且优选甲状腺受体激动剂，胆固醇合成抑制剂，例如且优选HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR-α、PPAR-γ和/或PPAR-δ激动剂，胆固醇吸收抑制剂，脂肪酶抑制剂，聚合胆汁酸吸附剂，胆汁酸吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0873] • 支气管扩张剂，例如且优选β-肾上腺素能受体激动剂，例如且优选沙丁胺醇(albuterol)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、间丙肾上腺素(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、福莫特罗(formoterol)或沙美特罗(salmeterol)，或选自抗胆碱能剂(anticholinergic)，例如且优选异丙托溴胺(ipratropiumbromid)；

[0874] • 抗炎剂，例如且优选选自糖皮质激素，例如且优选地泼尼松(prednison)、泼尼松龙(prednisolon)、甲基泼尼松龙(methylprednisolon)、曲安西龙(triamcinolon)、地塞米松(dexamethason)、倍氯米松(beclomethason)、倍他米松(betamethason)、氟尼缩松(flunisolid)、布地奈德(budesonid)或氟替卡松(fluticason)，以及非甾体抗炎剂(NSAIDs)，例如且优选地，乙酰水杨酸(阿司匹林)、布洛芬(ibuprofen)和萘普生(naproxen)，5-氨基水杨酸衍生物，白三烯(leukotriene)拮抗剂、TNF-α抑制剂和化学因子受体拮抗剂，如CCR1、2和/或5抑制剂；

[0875] • 抑制信号转导级联的试剂，例如且优选选自激酶抑制剂，例如且优选地，选自酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂；

[0876] • 抑制细胞外基质降解和修饰的试剂，例如且优选地，选自基质金属蛋白酶(MMP)的抑制剂，例如且优选地，chymasee、stromelysine、胶原酶(collagenase)、明胶酶(gelatinase)和聚蛋白多糖酶(aggrecanase)的抑制剂(优选选自MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11和MMP-13)以及金属弹性蛋白酶(metallo-elastase)(MMP-12)和嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)，例如西维来司他(sivelestat)或DX-890；

[0877] • 阻断5-羟色胺(serotonin)与其受体结合的试剂，例如且优选5-HT2B受体的拮抗剂；

[0878] • 有机硝酸盐和NO供体，例如且优选硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯(isosorbid mononitrate)、二硝酸异山梨酯(isosorbid dinitrate)、吗多明(molsidomine)或SIN-1，以及吸入性NO；

[0879] • 可溶性鸟苷酸环化酶的NO非依赖性但血红素依赖性刺激剂，例如且优选在WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647和WO 2012/059549中记载的化合物；

[0880] • 可溶性鸟苷酸环化酶的NO非依赖性和血红素非依赖性激活剂，例如且优选在WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462和WO 02/070510中记载

的化合物；

[0881] • 刺激cGMP合成的试剂，例如且优选利奥西呱(riociguat)、西那西呱(cinaciguat)、维利西呱(vericiguat)或BAY 1101042；

[0882] • 前列环素类似物，例如且优选伊洛前列素(iloprost)、贝前列素(beraprost)、曲前列环素(treprostinil)或依前列醇(epoprostenol)；

[0883] • 抑制可溶环氧化物水解酶(sEH)的试剂，例如且优选N,N-二环己基脲、12-(3-金刚烷-1-基-脲基)-十二烷酸或1-金刚烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}-脲；

[0884] • 与葡萄糖代谢相互作用的试剂，例如且优选胰岛素、双胍(biguanide)、噻唑烷二酮(thiazolidinedione)、磺酰脲、阿卡波糖(acarbose)、DPP4抑制剂、GLP-1类似物或SGLT-1抑制剂；

[0885] • 利钠肽(natriuretic peptide)，例如且优选心房利钠肽(ANP)、B型利钠肽(BNP,Nesiritid)、C型利钠肽(CNP)或尿舒张肽(urodilatin)；

[0886] • 心肌肌球蛋白激活剂，例如且优选omecamtiv mecarbil(CK-1827452)；

[0887] • 钙敏化剂，例如且优选左西孟旦(levosimendan)；

[0888] • 影响心脏能量代谢的试剂，例如且优选乙莫克舍(etomoxir)、dichloroacetat、雷诺嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine)，完全或部分腺苷A1受体激动剂如GS-9667(以前称为CVT-3619)、卡帕诺生(capadenoson)、neladenoson和neladenoson bialanate；

[0889] • 影响心率的试剂，例如且优选伊伐布雷定(ivabradin)；

[0890] 抗血栓形成剂优选理解为意指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或纤溶酶原物质的化合物。

[0891] 在本发明的一个优选的实施方案中，将本发明化合物与血小板聚集抑制剂联合给药，所述血小板聚集抑制剂例如且优选阿司匹林、氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛、噻氯匹定或双嘧达莫(dipyridamole)。

[0892] 在本发明的一个优选的实施方案中，将本发明化合物与凝血酶抑制剂联合给药，所述凝血酶抑制剂例如且优选希美加群(ximelagatran)、达比加群酯(dabigatran)、美拉加群(melagatran)、比伐卢定(bivalirudin)或克赛(clexane)。

[0893] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂(例如且优选替罗非班或阿昔单抗)联合给药。

[0894] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与Xa因子抑制剂联合给药，所述Xa因子抑制剂例如且优选利伐沙班(BAY 59-7939)、DU-176b、阿哌沙班、贝曲沙班、奥米沙班、非德沙班(fidexaban)、雷扎沙班、letaxaban、eribaxaban、磺达肝癸钠、idraparinux、PMD-3112、darexaban(YM-150)、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0895] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与XI因子抑制剂或XIa因子抑制剂联合给药，所述抑制剂例如且优选FXI ASO-LICA、BAY 121-3790、MAA868、BMS986177、EP-7041或AB-022。

[0896] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与肝素或低分子量(LMW)肝

素衍生物联合给药。

[0897] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与维生素K拮抗剂(例如且优选香豆素)联合给药。

[0898] 降血压剂优选理解为意指选自以下的化合物:钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、α受体阻断剂、β受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、rho激酶抑制剂和利尿剂。

[0899] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂联合给药,所述钙拮抗剂例如且优选硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、异搏定(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[0900] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与α-1-受体阻断剂(例如且优选哌唑嗪(prazosin))联合给药。

[0901] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与β-受体阻断剂联合给药,所述β-受体阻断剂例如且优选普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布拉洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲吲洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazalol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、西利洛尔(celiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carteolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈比洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[0902] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂(例如且优选氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embusartan))或双重血管紧张素AII拮抗剂/脑啡肽酶抑制剂(例如且优选LCZ696(缬沙坦/沙库必曲(sacubitril)))联合给药。

[0903] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂联合给药,所述ACE抑制剂例如且优选依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、喹诺普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或群多普利(trandopril)。

[0904] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与内皮素拮抗剂联合给药,所述内皮素拮抗剂例如且优选波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安贝生坦(ambrisentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

[0905] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂(例如且优选阿利吉仑(aliskiren)、SPP-600或SPP-800)联合给药。

[0906] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂(例如且优选螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone))联合给药。

[0907] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与环利尿剂(例如呋塞米、托拉塞米、布美他尼和吡咯他尼)、保钾利尿剂(例如阿米洛利和氨苯喋啶)、醛固酮拮抗剂(例如螺内酯、坎利酸钾(potassium canrenoate)和依普利酮)以及噻嗪类利尿剂(例如氢氯噻嗪、氯噻酮(chlorthalidone)、利多速尿(xipamide)和吲达帕胺(indapamide))联合给药。

[0908] 脂质代谢调节剂优选理解为意指选自以下的化合物:CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂(如HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂)、ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR-α、PPAR-γ和/或PPAR-δ激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸重吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0909] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与CETP抑制剂联合给药,所述CETP抑制剂例如且优选达塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib)、托塞曲匹(torcetrapib)(CP-529414)、JJT-705或CETP疫苗(Avant)。

[0910] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与甲状腺受体激动剂联合给药,所述甲状腺受体激动剂例如且优选D-甲状腺素、3,5,3′-三碘代甲状腺原氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS 26214)。

[0911] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与选自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂联合给药,所述他汀类例如且优选洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0912] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂(例如且优选BMS-188494或TAK-475)联合给药。

[0913] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与ACAT抑制剂联合给药,所述ACAT抑制剂例如且优选阿伐麦布(avasimibe)、美林那胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP-797。

[0914] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂联合给药,所述MTP抑制剂例如且优选英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0915] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与PPAR-γ激动剂(例如且优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone))联合给药。

[0916] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与PPAR-δ激动剂(例如且优选GW 501516或BAY 68-5042)联合给药。

[0917] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂(例如且优选依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马苷(pamaqueside))联合给药。

[0918] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与脂肪酶抑制剂(一个优选的实例为奥利司他(orlistat))联合给药。

[0919] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂联合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如且优选消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来维仑(colesolvam)、考来胶(CholestaGel)或colestimide。

[0920] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与胆汁酸重吸收抑制剂联合给药,所述胆汁酸重吸收抑制剂例如且优选ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0921] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂(例如且优选gemcabene钙(CI-1027)或烟酸)联合给药。

[0922] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂(例如且优选gemcabene钙(CI-1027)或烟酸)联合给药。

[0923] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与sGC调节剂(例如且优选利奥西呱、利奥西呱或维利西呱(vericiguat))联合给药。

[0924] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与影响葡萄糖代谢的试剂(例如且优选胰岛素、磺酰脲、阿卡波糖(acarbose)、DPP4抑制剂、GLP-1类似物或SGLT-1抑制剂)联合给药。

[0925] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与TGFβ拮抗剂(例如且优选吡非尼酮(pirfenidone)或fresolimumab)联合给药。

[0926] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与CCR2拮抗剂(例如且优选CCX-140)联合给药。

[0927] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与TNFα拮抗剂(例如且优选阿达木单抗(adalimumab))联合给药。

[0928] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与半乳凝素-3抑制剂(例如且优选GCS-100)联合给药。

[0929] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与Nrf-2抑制剂(例如且优选bardoxolone)联合给药。

[0930] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与BMP-7激动剂(例如且优选THR-184)联合给药。

[0931] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与NOX1/4抑制剂(例如且优选GKT-137831)联合给药。

[0932] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与影响维生素D代谢的药物联合给药，所述药物例如且优选骨化三醇(calcitriol)、阿法骨化醇(alfacalcidol)、度骨化醇(doxercalciferol)、马沙骨化醇(maxacalcitol)、帕立骨化醇(paricalcitol)、胆骨化醇(cholecalciferol)或旁卡西醇(paracalcitol)。

[0933] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与细胞生长抑制剂(例如且优选环磷酰胺)联合给药。

[0934] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与免疫抑制剂(例如且优选环孢素(ciclosporin))联合给药。

[0935] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与磷酸盐结合剂联合给药，所述磷酸盐结合剂例如且优选考来替兰(colestilan)、盐酸司维拉姆(盐酸司维拉姆(sevelamer hydrochloride))和碳酸司维拉姆(sevelamer carbonate)、镧和碳酸镧。

[0936] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与肾近端小管磷酸钠协同转运蛋白(例如且优选烟酸或烟酰胺)联合给药。

[0937] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与用于治疗甲状旁腺功能亢进的拟钙剂(calcimimetic)联合给药。

[0938] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与用于治疗铁缺乏的试剂(例如且优选铁产品)联合给药。

[0939] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与用于治疗高尿酸血症(hyperurikaemia)的试剂(例如且优选别嘌呤醇(allopurinol)或拉布立酶(rasburicase))联合给药。

[0940] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与用于治疗贫血症的糖蛋白激素(例如且优选促红细胞生成素(erythropoietin))联合给药。

[0941] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与用于免疫治疗的生物制剂(例如且优选阿巴西普(abatacept)、利妥昔单抗(rituximab)、依库丽单抗或贝利单抗(belimumab))联合给药。

[0942] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与用于治疗心力衰竭的血管加压素拮抗剂(vaptane组)(例如且优选托伐普坦、考尼伐坦、利伐普坦、莫扎伐普坦(mozavaptan)、萨特普坦(satavaptan)或瑞考伐普坦(relcovaptan))联合给药。

[0943] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与Jak抑制剂联合给药，所述Jak抑制剂例如且优选鲁索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、CYT387、GSK2586184、来他替尼(lestaurtinib)、帕瑞替尼(pacritinib)(SB1518)或TG101348。

[0944] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与用于治疗微血栓的前列环素类似物联合给药。

[0945] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与碱疗法(例如且优选碳酸氢钠)联合给药。

[0946] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与mTOR抑制剂(例如且优选依维莫司或雷帕霉素(rapamycin))联合给药。

[0947] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与NHE3抑制剂(例如且优选AZD1722或坦帕诺(tenapanor))联合给药，。

[0948] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与eNOS调节剂(例如且优选沙丙蝶呤(sapropterin))联合给药。

[0949] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与CTGF抑制剂(例如且优选FG-3019)联合给药。

[0950] 待施用的活性成分的总量通常为约0.001mg/kg至约200mg/kg体重/天，并且优选约0.01mg/kg至约50mg/kg体重/天，并且更优选约0.01mg/kg至约10mg/kg体重/天。临床上有用的给药方案为每天给药1至3次至每4周给药1次。此外，其中患者在一定时间内未服用药物的“休药期(drug holiday)”可能有益于药理作用和耐受性之间的总体平衡。单位剂量可含有约0.5mg至约1500mg活性成分，并且可每天给药一次或多次或每天少于一次。用于通过注射(包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射)和使用输注技术给药的平均日剂量将优选为0.01至200mg/kg总体重。平均每日直肠剂量方案将优选为0.01至200mg/kg总体重。平均每日阴道剂量方案将优选为0.01至200mg/kg总体重。平均每日局部剂量方案将优选为0.1至200mg，每日给药1至4次。透皮浓度将优选为维持0.01至200mg/kg的日剂量所需的浓度。平均每日吸入剂量方案将优选为0.01至100mg/kg总体重。

[0951] 当然，每个患者具体的初始剂量方案和连续剂量方案将根据主诊医生确定的病症的性质和严重程度、所使用的具体化合物的活性、患者的年龄和总体状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物组合等而变化。本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯或组合物的所需治疗方式和剂量数量可由本领域技术人员使用常规治疗测试来确定。

[0952] 然而，可能任选地有必要偏离所述量，即取决于体重、给药途径、对活性物质的个

体反应、制剂类型以及给药时的时间点或间隔。因此，在一些情况下，使用少于上述最小量可能是足够的，而在其他情况下，必须超过所述上限。当施用较大量时，建议可在一天中以几个单独的剂量分配它们。

[0953] 根据另一个实施方案，将本发明式(I)的化合物每天口服给药一次或两次或三次。根据另一个实施方案，将本发明式(I)的化合物每天口服给药一次或两次。根据另一个实施方案，将本发明式(I)的化合物每天口服给药一次。对于口服给药，可使用快速释放剂型或缓释剂型。

[0954] 除非另有说明，在下文的试验和实施例中的百分比为重量百分比；份数为重量份。液体/液体溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据在每种情况下基于体积计。“w/v”意指“重量/体积”。例如，“10％w/v”意指100ml溶液或悬浮液包含10g物质。

[0955] 实验部分

[0956] 缩写和首字母缩略词：

[0957]	aq.	水(溶液)
[0958]	Boc	叔丁氧基羰基
[0959]	br.	宽峰(NMR中的信号)
[0960]	CDI	1,1′-羰基二咪唑
[0961]	d	天；双重峰(在NMR中)
[0962]	DCI	直接化学电离(在MS中)
[0963]	DCM	二氯甲烷
[0964]	Dd	双二重峰(在NMR中)
[0965]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0966]	DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
[0967]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0968]	DMSO	二甲基亚砜
[0969]	dppp	1,3-双(二苯基膦)丙烷
[0970]	EDC	N-乙基-N′-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
[0971]	eq	当量
[0972]	ESI	电喷雾电离(MS中)
[0973]	h	小时
[0974]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐
[0975]	HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
[0976]	HOBt	1-羟基-1H-苯并三唑水合物
[0977]	HPLC	高压/高效液相色谱
[0978]	HV	高真空
[0979]	LC/MS	液相色谱-质谱联用
[0980]	M	多重峰(在NMR中)
[0981]	Min	分钟
[0982]	MS	质谱
[0983]	MTBE	甲基叔丁基醚

[0984] NMP N-甲基吡咯烷酮

[0985] NMR 核磁共振光谱

[0986] PTSA 对甲苯磺酸

[0987] q 四重峰(quartet或quadruplet)(在NMR中)

[0988] quant. 定量的(产率)

[0989] quin 五重峰(在NMR中)

[0990] RP 反相(在HPLC中)

[0991] RT或rt 室温

[0992] R_t 保留时间(在HPLC、LC/MS中)

[0993] s 单峰(在NMR中)

[0994] sext 六重峰(在NMR中)

[0995] SFC 超临界流体色谱

[0996] t 三重峰(在NMR中)

[0997] TFA 三氟乙酸

[0998] THF 四氢呋喃

[0999] TLC 薄层色谱

[1000] **T3P®** 丙基膦酸酐(2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦烷2,4,6-三氧化物)

[1001] 本文中未指定的其他缩写具有技术人员惯用的含义。

[1002] 本申请中记载的本发明的各方面通过以下实施例说明,所述实施例并不意味着以任何方式限制本发明。

[1003] 本文中记载的实施例测试实验用于说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[1004] 实验部分-通用部分

[1005] 在实验部分中未记载合成的所有试剂是市售可得的,或者是已知化合物,或者可由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。

[1006] 根据本发明方法制备的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员已知的,并且可能有几种纯化相同化合物的方法。在一些情况下,可能不需要纯化。在一些情况下,化合物可通过结晶纯化。在一些情况下,可使用合适的溶剂将杂质搅拌出来。在一些情况下,可通过色谱法,特别是快速柱色谱法纯化化合物,使用例如预填充的硅胶柱,例如Biotage SNAP柱**KP-Sil®**或**KP-NH®**,结合Biotage自动纯化系统(**SP4®**或Isolera**Four®**)和洗脱液如梯度的己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇;或来自Separtis的如**Isolute®**快速硅胶柱或**Isolute®**快速NH2硅胶柱,结合Isolera自动纯化器(Biotage)和洗脱液例如梯度的如己烷/EE或二氯甲烷/甲醇。在一些情况下,化合物可通过制备型HPLC纯化,使用例如配备有二极管阵列检测器和/或在线电喷雾电离质谱仪的Waters自动纯化器,结合合适的预填充的反相柱和洗脱液如梯度的水和乙腈(其可含有添加剂如三氟乙酸、甲酸或氨水)。

[1007] 在一些情况中,如上所述的纯化方法可以盐的形式提供具有足够的碱性或酸性官能度的本发明的那些化合物,例如在具有足够碱性的本发明化合物的情况下,例如三氟乙

酸盐或甲酸盐;或在具有足够酸性的本发明化合物的情况下,例如铵盐。这种类型的盐可通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化成其游离碱或游离酸的形式,或在随后的生物学分析中用作盐。应当理解,分离的和本文中记载的本发明化合物的具体形式(例如盐、游离碱等)不一定是其中所述化合物可应用于生物学分析以量化具体的生物活性的唯一形式。

[1008] NMR峰形式是以它们出现在谱图中表示,尚未考虑可能的更高阶的效应。

[1009] 所选化合物的^{1}H-NMR数据以^{1}H-NMR峰列表的形式列出。对于每个信号峰,给出了以ppm计的δ值,然后在圆括号中记录了信号强度。不同峰的δ值-信号强度数对通过逗号分隔。因此,峰列表通过以下一般形式描述:δ_1(强度$_1$),δ_2(强度$_2$),……,δ_i(强度$_i$),……,δ_n(强度$_n$)。

[1010] 尖峰信号的强度与打印的NMR谱中的信号高度(以cm计)有关。当与其他信号比较时,该数据可以与信号强度的真实比例相关联。在宽信号的情况下,显示多于一个峰或信号中心以及它们与谱图中显示的最强信号相比的相对强度。^{1}H-NMR峰列表类似于经典的^{1}H-NMR读数,并因此通常含有在经典的NMR说明中列出的所有峰。此外,类似于经典的^{1}H-NMR打印件,峰列表可以显示溶剂信号、来自目标化合物的立体异构体(也是本发明的主题)和/或杂质峰的信号。与目标化合物(例如纯度>90%)的峰相比,立体异构体的峰和/或杂质的峰通常显示较低的强度。此类立体异构体和/或杂质可以是特定的制备方法所特有的,因此,它们的峰可以有助于基于"副产物指纹(by-product fin-gerprints)"识别我们的制备方法的再现。通过已知方法(MestreC、ACD模拟或使用经验估算的预期值)计算目标化合物的峰的专业人员可根据需要任选地使用额外的强度过滤器来分离目标化合物的峰。这种操作与在常规^{1}H-NMR说明中的峰挑选类似。可在出版物"Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications"(参见Research Dis-closure Database Number 605005,2014,2014年8月1日或http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures)中找到峰列表形式的NMR数据报告的详细说明。在挑选峰例行程序中,如Research Disclosure Database Number 605005中所述,参数"最小高度(MinimumHeight)"可以在1%和4%之间调节。根据化学结构和/或所测量化合物的浓度,设置参数"最小高度"<1%可能是合理的。

[1011] 使用ACD/Name软件(批次版本14.00;Advanced Chemistry Development,Inc.)或在BIOVIA Draw软件(版本4.2 SP1;Dassault Systèmes SE)中的命名工具产生以下中间体和实施例化合物的IUPAC名称。

[1012] 使用微波辐射的反应可以使用任选地配备有机械单元的Biotage**Initator®**微波炉进行。所记录的使用微波加热的反应时间应理解为在达到指定的反应温度后的固定反应时间。

[1013] 为更好地理解本发明,阐述了以下实施例。这些实施例仅用于说明的目的,而不应理解为以任何方式限制本发明的范围。本文中提及的所有出版物均通过引证的方式将其全部内容纳入本说明书中。

[1014] 分析HPLC、LC/MS和GC/MS方法

[1015] 方法1:

[1016] 柱:Kinetex EVO-C18(Phenomenex),2.6μm,3.0×50mm;流动相A:5mM甲酸铵水溶

液,流动相B:乙腈;梯度:0.0分钟10%B→1.2分钟95%B→2.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.3ml/分钟。

[1017] 方法2:

[1018] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→3.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1019] 方法3:

[1020] MS仪器:Thermo Scientific FT-MS;仪器UHPLC+:Thermo Scientific UltiMate 3000;柱:Waters HSS T3,2.1×75mm,C18 1.8μm;洗脱液A:1L水+0.01%甲酸,洗脱液B:1L乙腈+0.01%甲酸;梯度:0.0分钟10%B→2.5分钟95%B→3.5分钟95%B;箱温:50℃;流速:0.90ml/分钟;UV检测:210nm/最佳积分路径210-300nm。

[1021] 方法4:

[1022] MS仪器:Waters Single Quad MS System;Waters UPLC Acqui-ty;柱:Waters BEH C18,1.7μm,50×2.1mm;洗脱液A:1L+1.0ml氢氧化铵水溶液(25%氨),洗脱液B:1L乙腈;梯度:0.0分钟92%A→0.1分钟92%A→1.8分钟5%A→3.5分钟5%A;柱温箱:50℃;流速:0.45ml/分钟;UV检测:210nm(208-400nm)。

[1023] 方法5:

[1024] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.2分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1025] 方法6:

[1026] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.2分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1027] 方法7:

[1028] 仪器:Waters Acquity SQD UPLC System;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μm,50×1mm;洗脱液A:1L水+0.25ml甲酸,洗脱液B:1L乙腈+0.25ml甲酸;梯度:0.0分钟90%A→1.2分钟5%A→2.0分钟5%A;柱温箱:50℃;流速:0.40ml/分钟;UV检测:208-400nm。

[1029] 方法8:

[1030] 柱:Shim-pack XR-ODS(Shimadzu),2.2μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.2分钟100%B→2.6分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1031] 方法9:

[1032] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→3.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1033] 方法10:

[1034] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.1分钟100%B→2.0分钟

100%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1035] 方法11:

[1036] 仪器:Waters Acquity SQD UPLC System;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μm,50×1mm;洗脱液A:1L水+0.25ml甲酸,洗脱液B:1L乙腈+0.25ml甲酸;梯度:0.0分钟95%A→6.0分钟5%A→7.5分钟5%A;柱温箱:50℃;流速:0.35ml/分钟;UV检测:210-400nm。

[1037] 方法12:

[1038] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.2分钟95%B→2.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1039] 方法13:

[1040] 柱:Shim-pack XR-ODS(Shimadzu),2.2μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.2分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.2ml/分钟。

[1041] 方法14:

[1042] 柱:Kinetex EVO-C18(Phenomenex),2.6μm,3.0×50mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%的甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟10%B→1.1分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1043] 方法15:

[1044] 柱:Kinetex EVO-C18(Phenomenex),2.6μm,4.6×50mm;流动相A:5mM碳酸铵水溶液,流动相B:乙腈;梯度:0.0分钟10%B→1.45分钟95%B→2.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.8ml/分钟。

[1045] 方法16:

[1046] 柱:Kinetex EVO-C18(Phenomenex),2.6μm,2.1×50mm;流动相A:5mM碳酸铵水溶液,流动相B:乙腈;梯度:0.0分钟10%B→2.0分钟95%B→3.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.2ml/分钟。

[1047] 方法17:

[1048] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→4.0分钟95%B→5.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1049] 方法18:

[1050] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.2分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1051] 方法19:

[1052] 柱:Kinetex EVO-C18(Phenomenex),2.6μm,3.0×50mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟10%B→3.5分钟95%B→5.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1053] 方法20:

[1054] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50mm;流动相A:0.1%的甲酸

水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟10%B→1.1分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1055] 方法21:

[1056] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟10%B→2.1分钟95%B→3.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1057] 方法22:

[1058] 柱:XBridge Shield RP18(Waters),3.5μm,4.6×50mm;流动相A:5mM的碳酸铵水溶液,流动相B:乙腈;梯度:0.0分钟10%B→2.2分钟95%B→3.6分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1059] 方法23:

[1060] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟10%B→1.1分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1061] 方法24:

[1062] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→3.5分钟50%B→4.2分钟95%B→5.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1063] 方法25:

[1064] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.1分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1065] 方法26:

[1066] 柱:Shim-pack XR-ODS(Shimadzu),2.2μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.2分钟100%B→3.6分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1067] 方法27:

[1068] 柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μm,50×2.1mm;流动相A:1L水+0.25ml甲酸,流动相B:1L乙腈+0.25ml甲酸;梯度:0.0分钟90%A→0.3分钟90%A→1.7分钟5%A→3.0分钟5%A;柱温箱:50℃;流速:1.20ml/分钟;UV检测:205-305nm。

[1069] 方法28:

[1070] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.3分钟95%B→2.6分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1071] 方法29:

[1072] 柱:Kinetex XB-C18(Phenomenex),2.6μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.1分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:45℃;流速:1.5ml/分钟。

[1073] 方法30:

[1074] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→3.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1075] 方法31:

[1076] 柱:Zorbax SB-Aq(Agilent),50×2.1mm,1.8μm;洗脱液A:水+0.025%甲酸,洗脱液B:乙腈(ULC)+0.025%甲酸;梯度:0.0分钟98%A→0.9分钟25%A→1.0分钟5%A→1.4分钟5%A→1.41分钟98%A→1.5分钟98%A;柱温箱:40℃;流速:0.60ml/分钟;UV检测:DAD,210nm。

[1077] 方法32:

[1078] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.7分钟95%B→3.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1079] 方法33:

[1080] 仪器:Waters Acquity UPLC MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50×2.1mm;洗脱液A:水+0.2%氨水(32%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6分钟1-99%B,1.6-2.0分钟99%B;流速:0.8ml/分钟;柱温箱:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[1081] 方法34:

[1082] 仪器:Waters Acquity UPLC MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50×2.1mm;洗脱液A:水+0.1%甲酸(99%),洗脱液B:乙腈,梯度:0-1.6分钟1-99%B,1.6-2.0分钟99%B;流速:0.8ml/分钟;柱温箱:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[1083] 方法35:

[1084] 仪器:Thermo Scientific DSQII,Thermo Scientific Trace GC Ul-tra;柱:Restek RTX-35MS,15m×200μm×0.33μm;恒定的氦气流量:1.20ml/分钟;箱温:60℃;入口:220℃;梯度:60℃,30℃/分钟→300℃(保持3.33分钟)。

[1085] 方法36:

[1086] 仪器:Agilent 1290 UPLC MS 6230 TOF;柱:BEH C18 1.7μm,50×2.1mm;洗脱液A:水+0.05%甲酸(99%),洗脱液B:乙腈0.05%甲酸(99%);梯度:0-1.7分钟2-90%B,1.7-2.0分钟90%B;流速:1.2ml/分钟;柱温箱:60℃;DAD扫描:190-400nm。

[1087] 方法37:

[1088] 柱:XBridge Shield RP18(Waters),3.5μm,4.6×50mm;流动相A:5mM碳酸氢铵的水溶液,流动相B:甲醇;梯度:0.0分钟5%B→7.0分钟95%B→10.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.2ml/分钟。

[1089] 方法38:

[1090] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→3.0分钟40%B→4.0分钟95%B→5.0分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1091] 方法39:

[1092] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%的甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟10%B→2.1分钟95%B→3.0分钟

95%B;柱温箱:45℃;流速:1.0ml/分钟。

[1093] 方法40:

[1094] 柱:Kinetex XB-C18(Phenomenex),2.6μm,3.0×50mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.1分钟100%B→1.7分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.2ml/分钟。

[1095] 方法41:

[1096] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→2.7分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1097] 方法42:

[1098] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.1分钟100%B→1.6分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:0.8ml/分钟。

[1099] 方法43:

[1100] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm,流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→2.6分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:0.8ml/分钟。

[1101] 方法44:

[1102] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→1.1分钟100%B→2.0分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.0ml/分钟。

[1103] 方法45:

[1104] 柱:Omega,3.0μm,2.1×30mm;流动相A:0.1%的甲酸水溶液,流动相B:0.1%的甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→2.6分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.2ml/分钟。

[1105] 方法46:

[1106] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.1分钟100%B→2.8分钟100%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1107] 方法47:

[1108] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,3.0×50m;流动相A:0.05%TFA的水溶液,流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→3.0分钟100%B→4.5分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1109] 方法48:

[1110] 柱:Kinetex EVO-C18(Phenomenex),2.6μm,3.0×50mm;流动相A:5mM碳酸氢铵的水溶液,流动相B:乙腈;梯度:0.0分钟10%B→2.0分钟95%B→2.6分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.2ml/分钟。

[1111] 方法49:

[1112] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.1%甲酸的水溶液,流动

相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→2.6分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.2ml/分钟。

[1113] 方法50:

[1114] 柱:Shim-pack XR-ODS(Shimadzu),2.2μm,3.0×50mm;流动相A:0.05%三氟乙酸的水溶液,流动相B:0.05%三氟乙酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→2.7分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1115] 方法51:

[1116] 柱:CORTECS C18(Waters),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.1%甲酸的水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟30%B→3.5分钟95%B→4.1分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:0.8ml/分钟。

[1117] 方法52:

[1118] 柱:Ascentis Express C18(Supelco),2.7μm,2.1×50mm;流动相A:0.05%三氟乙酸的水溶液,流动相B:0.05%三氟乙酸的乙腈溶液;梯度:0.0分钟5%B→2.0分钟95%B→2.7分钟95%B;柱温箱:40℃;流速:1.5ml/分钟。

[1119] 方法53:

[1120] 仪器:Waters MS SQ Detektor2,GC Agilent A7890;柱:Restek RTX-35MS,15m×200μm×0.33μm;恒定氦气流速:1.20ml/分钟;箱温:60℃;入口:240℃;梯度:60℃,30℃/分钟→300℃/分钟(保持3.33分钟)。

[1121] 制备型HPLC方法:

[1122] 方法P1:

[1123] 柱:Chromatorex C-18,125×30mm;洗脱液A:水+0.1%甲酸,洗脱液B:乙腈;梯度:90:10→5:95;流速:75ml/分钟;UV检测:210nm。

[1124] 方法P2:

[1125] 柱:Chromatorex C-18,125×30mm;洗脱液A:水+0.1%TFA,洗脱液B:乙腈;梯度:90:10→5:95;流速:75ml/分钟;UV检测:210nm。

[1126] 方法P3:

[1127] 仪器:Waters Prep LC/MS System;柱:XBridge C18 5μm,100×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈;流速:65ml/分钟+5.0ml氨水(2%的氨水溶液);拟柱上进样(at-column injection);梯度:0.0-2.0分钟30%B,2.0-2.2分钟30%B→50%B,2.2-7.0分钟50%B→90%B,7.0-7.5分钟90%B→92%B,7.5-9.0分钟92%B;柱温箱:室温;UV检测:200-400nm。

[1128] 方法P4:

[1129] 柱:XBridge C18 5μm,75×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈/水80:20+1%氢氧化铵溶液,洗脱液C:乙腈;梯度:0.0分钟95%A+5%B→1.0分钟95%A+5%B→6.5分钟67.6%A+5%B+27.4%C→6.84分钟5%B+95%C→7.85分钟5%B+95%C→8.12分钟95%A+5%B;流速:80ml/分钟;UV检测:210nm。

[1130] 方法P5:

[1131] 柱:Chromatorex C-18,10μm,250×40mm;洗脱液A:水+0.1%甲酸,洗脱液B:乙腈;梯度:0-2.5分钟10%B,2.5-14.5分钟10%B→95%B,14.5-20分钟95%B;流速:150ml/分钟;UV检测:210nm。

[1132] 方法P6：

[1133] 仪器:Waters Prep LC/MS System;柱:XBridge C18 5μm,100×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈;流速:65ml/分钟+5.0ml氨水(2%的氨水溶液);拟柱上进样;梯度:0.0-2.0分钟50%B,2.0-2.2分钟50%B→70%B,2.2-7.0分钟70%B→92%B,7.0-9.0分钟92%B;柱温箱:室温;UV检测:200-400nm。

[1134] 方法P7：

[1135] 仪器:Waters Prep LC/MS System;柱:XBridge C18 5μm,100×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈;流速:65ml/分钟+5.0ml氨水(2%的氨水溶液);拟柱上进样;梯度:0.0-2.0分钟10%B,2.0-2.2分钟10%B→30%B,2.2-7.0分钟30%B→70%B,7.0-7.5分钟70%→92%B,7.5-9.0分钟92%B;柱温箱:室温;UV检测:200-400nm。

[1136] 方法P8：

[1137] 仪器:Waters Prep LC/MS System;柱:XBridge C18 5μm,100×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈;流速:65ml/分钟+5.0ml氨水(2%的氨水溶液);拟柱上进样;梯度:0.0-2.0分钟30%B,2.0-2.2分钟30%B→50%B,2.2-7.0分钟50%B→90%B,7.0-7.5分钟90%B→92%B,7.5-9.0分钟92%B;柱温箱:室温;UV检测:200-400nm。

[1138] 方法P9：

[1139] 仪器:Waters Prep LC/MS System;柱:XBridge C18 5μm,100×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈;流速:65ml/分钟+5.0ml氨水(2%的氨水溶液);拟柱上进样;梯度:0.0-2.0分钟10%B,2.0-2.2分钟10%B→20%B,2.2-7.0分钟20%B→60%B,7.0-7.5分钟60%B→92%B,7.5-9.0分钟92%B;柱温箱:室温;UV检测:200-400nm。

[1140] 方法P10：

[1141] 仪器:Waters Prep LC/MS System;柱:Phenomenex Kinetex C18 5μm,100×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈;流速:65ml/分钟+5.0ml 2%的甲酸水溶液;拟柱上进样;梯度:0.0-2.0分钟10%B,2.0-2.2分钟10%B→30%B,2.2-7.0分钟30%B→70%B,7.0-7.5分钟70%B→92%B,7.5-9.0分钟92%B;柱温箱:室温;UV检测:200-400nm。

[1142] 方法P11：

[1143] 柱:Chromatorex C-18,125×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈;梯度:0.0-2.5分钟10%B,2.5-14.5分钟10%B→95%B,14.5-20.0分钟95%B;流速:75ml/分钟;UV检测:210nm。

[1144] 方法P12：

[1145] 柱:Chromatorex RP C-18 10μm,125×30mm;洗脱液A:水+0.1%氨水,洗脱液B:乙腈;手动注射:Rheodyne 3725i038;柱温箱:室温;UV检测:208-400nm。

[1146] 方法P13：

[1147] 柱:Chromatorex RP C-18 10μm,125×30mm;洗脱液A:水,洗脱液B:1L乙腈+5ml甲酸(2%的水溶液);手动注射:Rheodyne 3725i038;柱温箱:室温;UV检测:208-400nm。

[1148] 方法P14：

[1149] 柱:Reprosil C-18,205×50mm;洗脱液A:水+0.1%甲酸;洗脱液B:乙腈;梯度:0.0-5.0分钟10%B,5.0-17.5分钟10%B至95%B,17.5-21.0分钟95%B;流速:150ml/分钟;UV检测:210nm。

[1150] 方法P15：

[1151] 柱:Phenomenex Gemini C18 250x50mm x 10um;洗脱液A:水+0.05％氨水;洗脱液B:乙腈;梯度:0-28分钟10％B→35％B。

[1152] 方法P16：

[1153] 柱:Chromatorex C18,10μm,125mm x 30mm;洗脱液A:水+0.1％甲酸,洗脱液B:乙腈。梯度:0.00-4.88分钟80％A;4.88-20.03分钟梯度,从80％至5％A;20.03-23.00分钟梯度,从5％至80％A;23.00-24.99分钟80％A;柱温:室温;流速:75mL/分钟;UV检测:210nm。

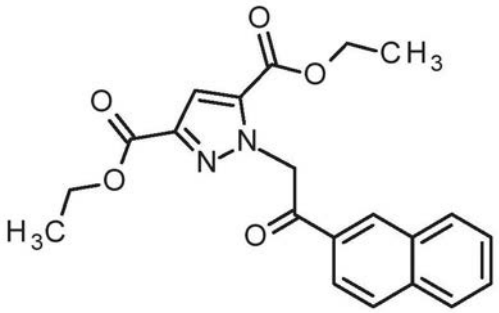
[1154] 在手性固定相上的制备型色谱

[1155] 将外消旋化合物溶于适当的溶剂中,并在手性固定相上进行制备型色谱。所述固定相是市售可得的。基于分析测试运行,用于对映异构体分离的合适柱选自以下Daicel Phases:AD-H、AS-H、AY-H、AZ-H、OJ-H、OD-H、OZ-H、OX-H、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、IH。所述对映异构体通过液相色谱或超临界流体色谱分离。对于液相色谱,使用正庚烷和乙醇或正庚烷和2-丙醇的混合物作为流动相,根据情况,分别向其中加入二乙胺或三乙胺作为碱性改性剂,或加入三氟乙酸或甲酸作为酸性改性剂。对于超临界液体色谱,使用相同的固定相,使用超临界二氧化碳与甲醇、乙醇或2-丙醇中任一项的混合物作为流动相。在适当时,向醇溶剂中加入二乙胺作为碱性改性剂。通常,将首先洗脱的对映异构体称为“对映异构体1”,而将其次洗脱的对映异构体称为“对映异构体2”。

[1156] 起始化合物和中间体

[1157] 中间体1A

[1158] 1-[2-(萘-2-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1159] 

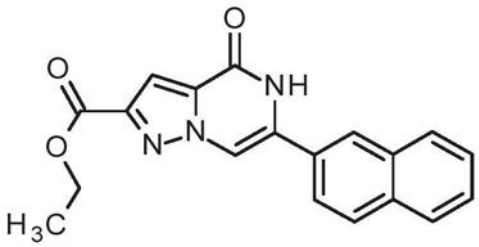
[1160] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(5.00g,23.6mmol)在丙酮(60ml)中的溶液中加入2-溴-1-(2-萘基)乙酮(5.87g,23.6mmol)和碳酸钾(4.23g,30.6mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发,得到8.60g(理论值的93％,纯度97％)标题化合物。

[1161] LC/MS[方法1]:R_t＝2.13分钟;MS(ESIpos):m/z＝381$[M+H]^+$。

[1162] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]＝8.53(s,1H),7.92-8.04(m,4H),7.59-7.70(m,2H),7.51(s,1H),6.28(s,2H),4.46(q,2H),4.31(q,2H),1.44(t,3H),1.34(t,3H)。

[1163] 中间体2A

[1164] 6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1165] 

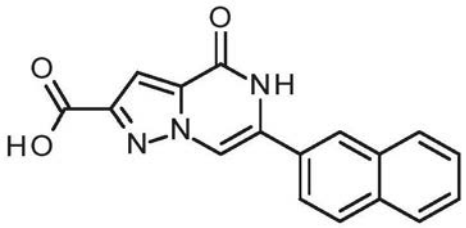
[1166] 向1-[2-(萘-2-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体1A,2.00g,5.3mmol)在乙酸(20ml)中的溶液中加入乙酸铵(10.10g,131.4mmol)。在回流过夜后,将反应混合物冷却至室温,并在减压下浓缩。将残余物用水稀释,并用氢氧化钠中和。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并在真空中干燥,得到1.50g(理论值的81%,纯度92%)标题化合物。

[1167] LC/MS[方法1]:R_t=1.80分钟;MS(ESIpos):m/z=334$[M+H]^+$。

[1168] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.47(s,1H),8.34(s,1H),7.94-8.05(m,4H),7.55-7.60(m,2H),7.27(s,1H),4.35(q,2H),1.35(t,3H)。

[1169] 中间体3A

[1170] 6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1171] 

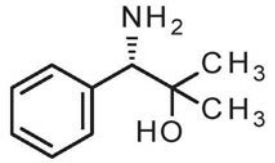
[1172] 向6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体2A,25.00g,75.0mmol)在水(500ml)和乙醇(500ml)中的悬浮液中加入2M氢氧化钠溶液(300ml,600.0mmol)。在室温下搅拌2小时后,将所得混合物用水稀释,然后在冰浴冷却下用浓盐酸调节至1-2。固体通过过滤收集,并在真空中干燥,得到17.00g(理论值的73%,纯度98%)的标题化合物。

[1173] LC/MS[方法2]:R_t=1.17分钟;MS(ESIpos):m/z=306$[M+H]^+$。

[1174] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.30(s,1H),11.90(s,1H),8.40(s,1H),8.33(s,1H),7.98-8.06(m,3H),7.88-7.92(m,1H),7.59-7.63(m,2H),7.40(s,1H)。

[1175] 中间体4A

[1176] (1S)-1-氨基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇

[1177] 

[1178] 在0℃下,向(2S)-氨基(苯基)乙酸甲酯盐酸盐(500mg,2.48mmol)在THF(10ml)中的溶液中滴加溴(甲基)镁(18.0ml,1.0M的THF溶液,18.0mmol)。在滴加完全后,将反应混合物温热至室温,并搅拌过夜。然后用1.0M盐酸将反应淬灭,并将水层用甲基叔丁基醚洗涤。丢弃有机层。将水层用1.0M氢氧化钠水溶液碱化,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并在真空中除去挥发物。通过在碱性硅胶上进行的柱色谱法(洗脱液:于二氯甲

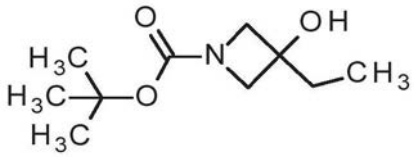
烷中的梯度甲醇)纯化残余物。产量:243mg(理论值的59%)。

[1179] LC/MS[方法4]:R_t=1.01分钟;MS(ESIpos):m/z=166$[M+H]^+$。

[1180] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.38-7.31(m,2H),7.28-7.22(m,2H),7.22-7.16(m,1H),4.35(s,1H),3.67(s,1H),1.84(br.s,2H),1.01(s,3H),0.95(s,3H)。

[1181] 中间体5A

[1182] 3-乙基-3-羟基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

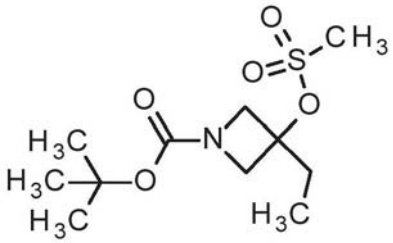
[1183] 

[1184] 在氮气气氛和0℃下,在搅拌下向3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(50.00g,292.1mmol)在THF(500ml)中的溶液中滴加乙基溴化镁(350.5ml,350.5mmol,1M的THF溶液)。在室温下搅拌5小时后,将反应混合物冷却至0℃,倒入300ml氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发,得到58.00g(理论值的98%)标题化合物。

[1185] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=5.48(s,1H),3.55-3.66(m,4H),1.60(q,2H),1.38(s,9H),0.85(t,3H)。

[1186] 中间体6A

[1187] 3-乙基-3-[(甲基磺酰基)氧基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

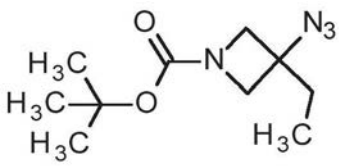
[1188] 

[1189] 向3-乙基-3-羟基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体5A,45.00g,223.6mmol)和三乙胺(46.75ml。335.4mmol)在无水二氯甲烷(500ml)中的冰冷却的溶液中滴加甲基磺酰氯(30.73g,268.3mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发,得到70.00g(理论值的95%,纯度85%)标题化合物。

[1190] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=4.09-4.12(m,2H),3.87-3.90(m,2H),3.28(s,3H),2.02(q,2H),1.37(s,9H),0.94(t,3H)。

[1191] 中间体7A

[1192] 3-叠氮基-3-乙基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1193] 

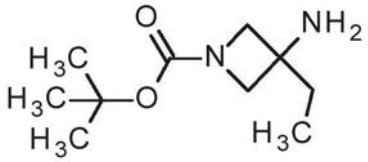
[1194] 分批向3-乙基-3-[(甲基磺酰基)氧基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体6A,65.00g,197.8mmol,纯度85%)在N,N-二甲基甲酰胺(300ml)的溶液中加入叠氮化钠

(25.72g,395.6mmol)。将所得混合物加热至100℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到600ml水中,并用乙酸乙酯(3x600ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发,得到35.37g(理论值的19%,纯度25%)标题化合物。

[1195] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.95-4.10(m,2H),3.65-3.70(m,2H),1.80(q,2H),1.40(s,9H),0.88(t,3H)。

[1196] 中间体8A

[1197] 3-氨基-3-乙基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

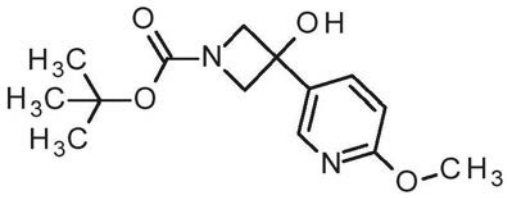
[1198] 

[1199] 向3-叠氮基-3-乙基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体7A,3.20g,3.5mmol,纯度25%)在甲醇(50ml)中的溶液中加入10%活性炭载钯(3.00g)。将所得混合物在环境温度下在氢气气氛(2-3atm)下剧烈搅拌过夜,然后通过硅藻土(Celite)过滤。将滤液在减压下蒸发,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物,得到551.7mg(理论值的77%)标题化合物。

[1200] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.48-3.59(m,4H),2.00(br.s,2H),1.54(q,2H),1.38(s,9H),0.85(t,3H)。

[1201] 中间体9A

[1202] 3-羟基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1203] 

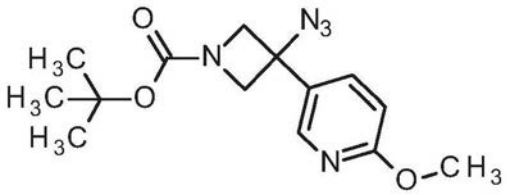
[1204] 在-78℃和氮气气氛下,向5-溴-2-甲氧基吡啶(30.00g,159.6mmol)在THF(500ml)中的溶液中滴加正丁基锂(70.2ml,175.5mmol,2.5M的己烷溶液)。在-78℃下搅拌30分钟后,在-78℃下滴加3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(24.83g,145.0mmol)的THF(100ml)溶液。将所得混合物在-78℃下再搅拌2小时,然后用冰水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到40.00g(理论值的92%,纯度94%)标题化合物。

[1205] LC/MS[方法5]:R_t=0.90分钟;MS(ESIpos):m/z=281$[M+H]^+$。

[1206] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.27(s,1H),7.76-7.79(m,1H),6.83(d,1H),6.39(s,1H),4.00-4.08(m,4H),3.85(s,3H),1.39(s,9H)。

[1207] 中间体10A

[1208] 3-叠氮基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1209] 

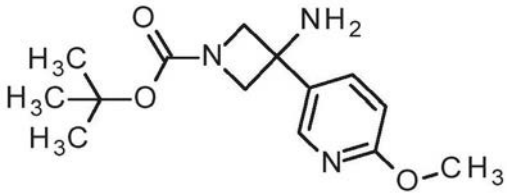
[1210] 在氮气气氛下,将3-羟基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体9A,20g,71.3mmol)和三苯基膦(32.7g,124.9mmol)溶于300ml THF中。加入叠氮磷酸二苯酯(24.6ml,114.2mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(20.5ml,128.4mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后用水(250ml)将反应淬灭,并用乙酸乙酯(3x200ml)萃取。将合并的萃取液用水(2x200ml)和盐水(2x200ml)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩并在硅胶上进行柱色谱法(660g硅胶;洗脱液:0-30%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到标题化合物。产量:7.4g(理论值的32%,纯度94%)。

[1211] LC/MS[方法6]:R_t=1.18分钟;MS(ESIpos):m/z=306$[M+H]^+$。

[1212] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.31(s,1H),7.82(d,1H),6.91(d,1H),4.37(d,2H),4.17(d,2H),3.87(s,3H),1.39(s,9H)。

[1213] 中间体11A

[1214] 3-氨基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1215] 

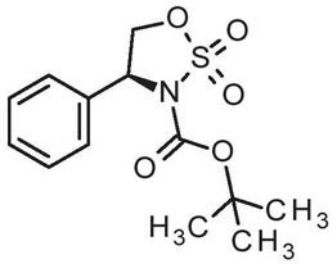
[1216] 向3-叠氮基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体10A,5.00g,纯度86%,14.0mmol)在甲醇(100ml)中的溶液中加入10%的活性炭载钯(1.00g,940μmol Pd),并将混合物在室温下在氢气气氛(2-3atm)下搅拌。在搅拌过夜后,过滤出催化剂,并在减压下除去溶剂。通过硅胶快速色谱(洗脱剂:0-70%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到2.50g(理论值的60%,纯度93%)标题化合物。

[1217] LC/MS[方法1]:R_t=1.24分钟;MS(ESIpos):m/z=280$[M+H]^+$。

[1218] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.25(s,1H),7.77(d,1H),6.79(d,1H),4.01(d,2H),3.87(d,2H),3.82(s,3H),1.38(s,9H)。

[1219] 中间体12A

[1220] (4S)-4-苯基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物

[1221] 

[1222] 向亚硫酰氯(1.4ml,19mmol)在二氯甲烷(60.0ml)中的溶液中加入三乙胺(5.2ml,37mmol),并将混合物冷却至-60℃。滴加[(1S)-2-羟基-1-苯乙基]氨基甲酸叔丁酯(4.00g,

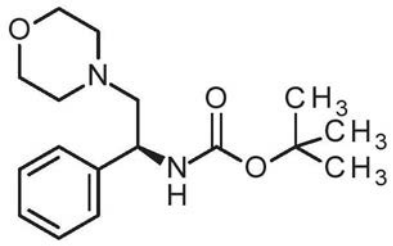
16.9mmol)在二氯甲烷(100ml)中的溶液,并将反应在-60℃下搅拌2小时。在温热至室温后,加入水,并分离水层。将有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并蒸发至干。将残余物溶于乙腈(40ml)中,并在0℃下加入高碘酸钠(3.97g,18.5mmol)和氯化钌(III)三水合物(441mg,1.69mmol)。将混合物在0℃下搅拌过夜,并在室温下搅拌1天。然后加入水和乙酸乙酯,并通过过滤除去不溶物。分离层,并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并蒸发至干,得到标题化合物(4.20g,理论值的73%,纯度88%)。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1223] LC/MS[方法3]:R_t=1.91分钟;MS(ESIneg):m/z=344$[M-H+HCO_2H]^-$。

[1224] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.48-7.28(m,5H),5.53(dd,1H),5.04(dd,1H),4.61(dd,1H),1.33(s,9H)。

[1225] 中间体13A

[1226] [(1S)-2-(吗啉-4-基)-1-苯乙基]氨基甲酸叔丁酯

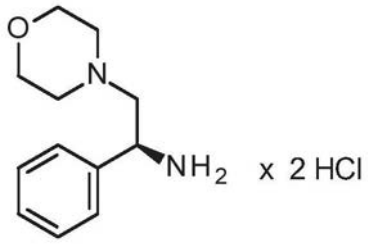
[1227] 

[1228] 将(4S)-4-苯基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(中间体12A,986mg,纯度58%,1.91mmol)的THF(16.0ml)溶液冷却至0℃,并加入吗啉(670µl,7.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,之后加入碳酸铵水溶液(1.0M,5.0ml)。再次将混合物在室温下搅拌过夜,之后将pH调节至5,并在室温下继续搅拌3天。然后将反应混合物蒸发至干,得到标题化合物。产量:660mg(理论值的61%,纯度54%)。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1229] LC/MS[方法3]:R_t=1.01分钟;MS(ESIpos):m/z=307$[M+H]^+$。

[1230] 中间体14A

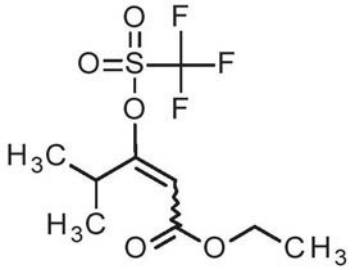
[1231] (1S)-2-(吗啉-4-基)-1-苯乙胺二盐酸盐

[1232] 

[1233] 在室温下,用苯甲醚(630µl,5.8mmol)和盐酸(2.9ml,4.0M的二氧杂环己烷溶液,12mmol)处理[(1S)-2-(吗啉-4-基)-1-苯乙基]氨基甲酸叔丁酯(中间体13A,660mg,纯度54%,1.16mmol)在二氯甲烷(4.0ml)中的溶液。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物蒸发至干,得到标题化合物。产量:453mg(理论值的98%,纯度70%)。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1234] 中间体15A

[1235] 4-甲基-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}戊-2-烯酸乙酯

[1236] 

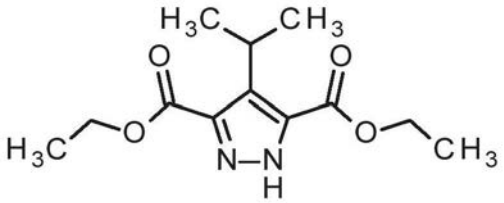
[1237] 在10℃下,向10.0g 4-甲基-3-氧代戊酸乙酯(63.2mmol)的甲苯(400ml)溶液中加入氢氧化锂(11.4g,474.1mmol)的水(120ml)溶液。在10℃下搅拌5分钟后,缓慢向保持温度低于25℃的反应混合物中加入三氟甲磺酸酐(21.5ml,126.4mmol)。在搅拌2小时后,将反应混合物倒入到400ml水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤并蒸发,得到16.5g(理论值的73%,纯度81%)标题化合物。

[1238] LC/MS[方法8]:R_t=1.43分钟;MS(ESIpos):m/z=291$[M+H]^+$。

[1239] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=6.12(d,1H),4.17(q,2H),2.57(sept,1H),1.23(t,3H),1.15(d,6H)。

[1240] 中间体16A

[1241] 4-异丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1242] 

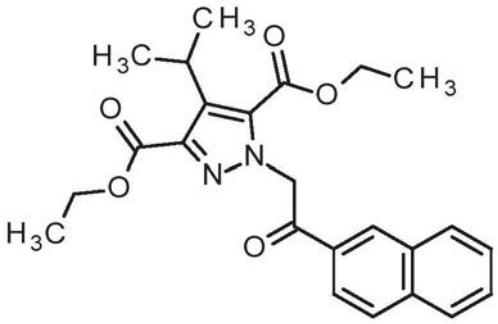
[1243] 依次向4-甲基-3-[(三氟甲基)磺酰基]戊-2-烯酸乙酯(中间体15A,16.50g,48.9mmol,纯度81%)在N,N-二甲基甲酰胺(170ml)中的溶液中加入2-二偶氮乙酸乙酯(8.45g,73.4mmol)、四(三苯基膦)钯(2.83g,2.4mmol)和4-甲基吗啉(12.6ml,97.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时,然后在60℃下加热过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用水(500ml)稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(660g硅胶;洗脱液:20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到7.66g(理论值的61%)标题化合物。

[1244] LC/MS[方法9]:R_t=1.43分钟;MS(ESIpos):m/z=255$[M+H]^+$。

[1245] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.20(s,1H),4.32(br.s,4H),3.83-3.92(m,1H),1.25-1.32(m,12H)。

[1246] 中间体17A

[1247] 1-[2-(萘-2-基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

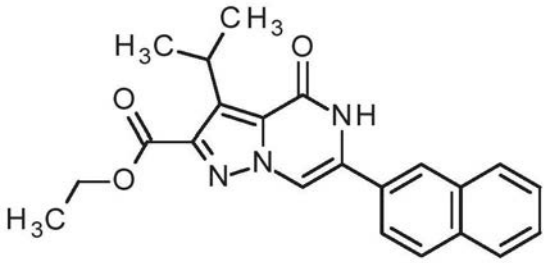
[1248] 

[1249] 将细粉末状的碳酸钾(982mg,7.11mmol)和2-溴-1-(萘-2-基)乙酮(1.64g,6.46mmol)加入到4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体16A,1.66g,6.46mmol)在丙酮(28ml)中的溶液中。加入3滴水,并将混合物在室温下搅拌过夜。加入另外的2-溴-1-(萘-2-基)乙酮(328mg,1.29mmol),并在室温下继续搅拌4小时。然后过滤出不溶物,并将滤液蒸发至干。将残余物溶于水和二氯甲烷中,并分离层。将水层用二氯甲烷萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经疏水相分离滤纸过滤,并蒸发至干,得到标题化合物。产量:3.50g(理论值的59%,纯度46%)。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1250] LC/MS[方法34]:R_t=1.47分钟;MS(ESIpos):m/z=423$[M+H]^+$。

[1251] 中间体18A

[1252] 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1253] 

[1254] 将1-[2-(萘-2-基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体17A,3.50g,纯度46%,3.81mmol)和乙酸铵(5.87g,76.2mmol)在乙酸(34ml)中的溶液在回流下加热过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到冰水中,并通过加入氢氧化钠水溶液中和混合物。过滤出沉淀物,并用水洗涤。将收集的固体溶于二氯甲烷中,加入水,并分离层。将水层用二氯甲烷萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经疏水相分离滤纸过滤,并蒸发至干,得到粗标题化合物。产量:2.48g(定量)。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1255] LC/MS[方法34]:R_t=1.37分钟;MS(ESIpos):m/z=376$[M+H]^+$。

[1256] 中间体19A

[1257] 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1258] 

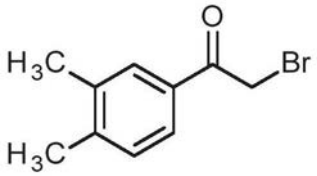
[1259] 向6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

(中间体18A,1.40g,3.73mmol)在乙醇(48ml)和水(48ml)中的悬浮液中加入氢氧化钠水溶液(30.0ml,1.0M,30.0mmol)。将混合物超声处理50分钟,然后在室温下搅拌过夜。蒸馏出乙醇,并将剩余的水相用浓盐酸酸化直至pH 2。将沉淀物过滤出,用水洗涤,并在减压下在100℃下干燥,得到标题化合物。产量:1.21g(理论值的79%,纯度84%)。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1260] LC/MS[方法34]:R_t=1.08分钟;MS(ESIpos):m/z=348$[M+H]^+$。

[1261] 中间体20A

[1262] 2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙酮

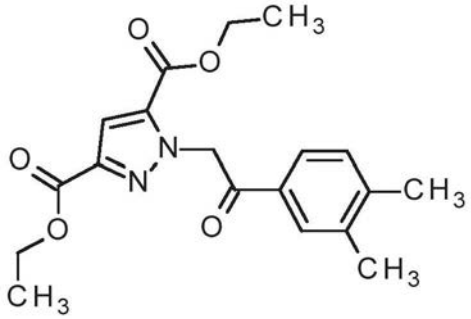
[1263] 

[1264] 将1-(3,4-二甲基苯基)乙酮(20.0g,135mmol)和苯基三甲基三溴化铵(50.7g,135mmol)在二氯甲烷(200ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。过滤出铵盐,将滤饼用乙酸乙酯洗涤。将滤液在减压下蒸发,得到34.40g(理论值的79%,纯度70%)标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[1265] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.74(s,1H),7.70(d,1H),7.23(d,1H),4.42(s,2H),2.32(s,3H),2.31(s,3H)。

[1266] 中间体21A

[1267] 1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1268] 

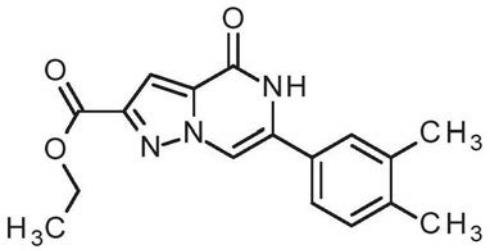
[1269] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(20.0g,94.3mmol)、2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙酮(中间体20A,33.6g,104mmol,纯度70%)和碳酸钾(14.3g,104mmol)在丙酮(250ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤出固体,并浓缩滤液,然后在二氯甲烷和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 7:3)纯化残余物,得到35.0g(理论值的91%,纯度88%)标题化合物。

[1270] LC/MS[方法10]:R_t=1.21分钟;MS(ESIpos):m/z=359$[M+H]^+$。

[1271] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.72(s,1H),7.69(d,1H),7.45(s,1H),7.25(d,1H),6.07(s,2H),4.42(q,2H),4.13(q,2H),2.32(s,6H),1.40(t,3H),1.30(t,3H)。

[1272] 中间体22A

[1273] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

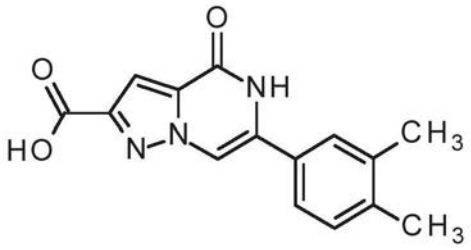
[1274] 

[1275] 向1-[2-(3,4-二甲基甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体21A,35.0g,86.3mmol,纯度88%)在乙酸(200ml)中的溶液中加入乙酸铵(133g,1.73mol)。将所得混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并真空干燥,得到25.0g(理论值的93%)标题化合物。

[1276] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.68(s,1H),8.13(s,1H),7.57(s,1H),7.48(d,1H),7.40(s,1H),7.25(d,1H),4.34(q,2H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),1.33(t,3H)。

[1277] 中间体23A

[1278] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1279] 

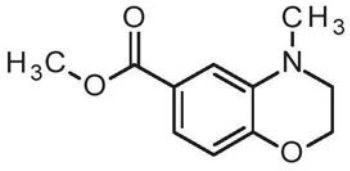
[1280] 向6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体22A,8.30g,26.7mmol)在乙醇(40ml)中的悬浮液中加入氢氧化钠水溶液(20ml,3.0M)。在室温下搅拌4小时后,用3M的盐酸将pH值调节至6。固体通过过滤收集,用水洗涤,并真空干燥,得到6.00g(理论值的76%,纯度96%)标题化合物。

[1281] LC/MS[方法2]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=284$[M+H]^+$。

[1282] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.24(s,1H),11.68(s,1H),8.09(s,1H),7.57(s,1H),7.48(d,1H),7.35(s,1H),7.25(d,1H),2.28(s,3H),2.27(s,3H)。

[1283] 中间体24A

[1284] 4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯

[1285] 

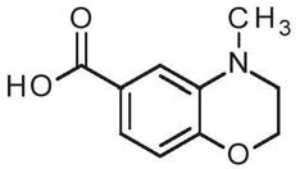
[1286] 向3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯(5.00g,25.9mmol)和碳酸钾(3.93g,28.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(75ml)中的混合物中滴加碘甲烷(2.1ml,33.6mmol)。在室温下搅拌6小时后,再次加入碘甲烷(2.1ml,33.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤液用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 1:1)纯化残余物,得到2.60g(理论值的46%)标题化合物。

[1287] LC/MS[方法12]:R_t=1.03分钟;MS(ESIpos):m/z=208$[M+H]^+$。

[1288] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.17-7.22(m,2H),6.72(d,1H),4.25-4.28(m,2H),3.75(s,3H),3.21-3.24(m,2H),2.83(s,3H)。

[1289] 中间体25A

[1290] 4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸

[1291] 

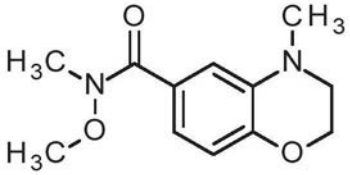
[1292] 向4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸甲酯(中间体24A,2.60g,12.5mmol)在甲醇(50ml)和水(30ml)中的溶液中加入氢氧化钠(2.51g,62.7mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用水(50ml)稀释,并用1.0M的盐酸调节至pH 3。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并真空干燥,得到2.10g(理论值的86%,纯度94%)标题化合物。

[1293] LC/MS[方法12]:R_t=0.81分钟;MS(ESIpos):m/z=194[M+H]$^+$。

[1294] ^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD):δ[ppm]=7.33-7.36(m,2H),6.72-6.76(m,1H),4.33-4.36(m,2H),3.27-3.30(m,2H),2.93(s,3H)。

[1295] 中间体26A

[1296] N-甲氧基-N,4-二甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酰胺

[1297] 

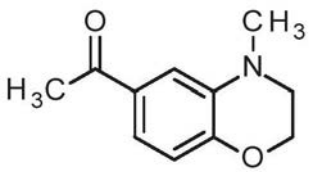
[1298] 向4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酸(中间体25A,2.10g,10.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30ml)中的溶液中加入1-羟基苯并三唑(2.33g,15.2mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.92g,15.2mmol)和三乙胺(6.1ml,43.5mmol)。在室温下搅拌5分钟后,加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(1.27g,13.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后倒入到水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,并过滤。减压浓缩滤液。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:2)纯化残余物,得到2.50g(理论值的93%,纯度96%)标题化合物。

[1299] LC/MS[方法12]:R_t=0.83分钟;MS(ESIpos):m/z=237[M+H]$^+$。

[1300] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.06-7.15(m,2H),6.74-6.78(m,1H),4.33-4.36(m,2H),3.62(s,3H),3.35(s,3H),3.27-3.30(m,2H),2.92(s,3H)。

[1301] 中间体27A

[1302] 1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)乙酮

[1303] 

[1304] 在-78℃和氮气气氛下,向N-甲氧基-N,4-二甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-甲酰胺(中间体26A,2.50g,10.6mmol)在THF(25ml)中的溶液中加入甲基溴化镁(10.6ml,

31.8mmol,3.0M的乙醚溶液)。将所得溶液温热至室温,并在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物用盐水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸发滤液,得到1.80g(理论值的82%,纯度92%)标题化合物。

[1305] LC/MS[方法13]:R_t=1.08分钟;MS(ESIpos):m/z=192$[M+H]^+$。

[1306] ^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD):δ[ppm]=7.30-7.37(m,2H),6.77(d,1H),4.33-4.36(m,2H),3.27-3.30(m,2H),2.93(s,3H),2.54(s,3H)。

[1307] 中间体28A

[1308] 2-溴-1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)乙酮氢溴酸盐

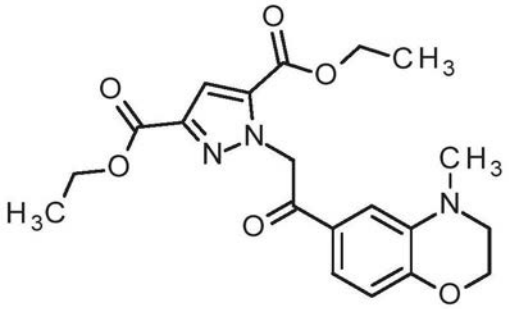
[1309] 

[1310] 向1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)乙酮(中间体27A,1.60g,8.4mmol)在溴化氢(20ml,33%的乙酸溶液)中的溶液中加入溴(7.5ml,7.5mmol,1.0M的乙酸溶液)。将所得混合物在60℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,减压蒸发反应混合物,得到1.77g(理论值的38%,纯度63%)粗标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[1311] LC/MS[方法14]:R_t=1.11分钟;MS(ESIpos):m/z=270/272$[M+H]^+$。

[1312] 中间体29A

[1313] 1-[2-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1314] 

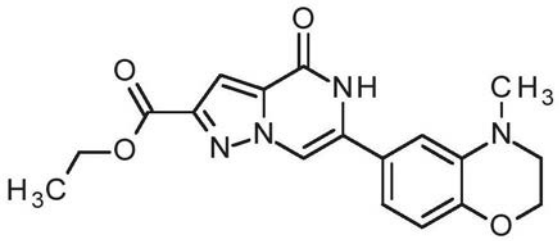
[1315] 将2-溴-1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)乙酮氢溴酸盐(中间体28A,1.77g,3.2mmol,纯度63%)、1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(642mg,3.0mmol)和碳酸钾(2.09g,15.1mmol)在丙酮(40ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 2:1)纯化残余物,得到1.18g(理论值的96%)标题化合物。

[1316] LC/MS[方法14]:R_t=1.21分钟;MS(ESIpos):m/z=402$[M+H]^+$。

[1317] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.44(s,1H),7.28-7.33(m,2H),6.83(d,1H),6.06(s,2H),4.36-4.45(m,4H),4.28(q,2H),3.28-3.31(m,2H),2.92(s,3H),1.40(t,3H),1.31(t,3H)。

[1318] 中间体30A

[1319] 6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1320] 

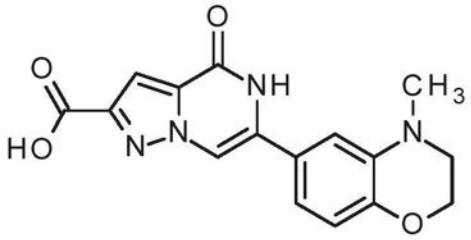
[1321] 向1-[2-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体29A,700mg,1.7mmol)在乙酸(20ml)中的溶液中加入乙酸铵(2.69g,34.9mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在130℃下搅拌10小时。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中。固体通过过滤收集,然后通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 1:8)纯化,得到340mg(理论值的49%,纯度90%)标题化合物。

[1322] LC/MS[方法15]:R_t=1.32分钟;MS(ESIpos):m/z=355$[M+H]^+$。

[1323] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=9.54(br.s,1H),7.72(s,1H),7.60(s,1H),6.92-6.99(m,3H),4.50(q,2H),4.40-4.43(m,2H),3.42-3.44(m,2H),3.07(s,3H),1.47(t,3H)。

[1324] 中间体31A

[1325] 6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1326] 

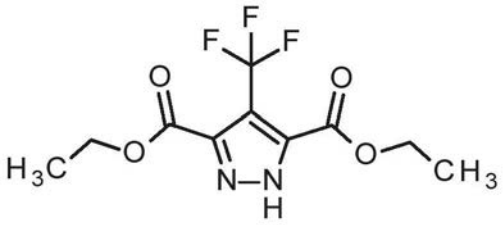
[1327] 向6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体30A,440mg,1.2mmol)在乙醇(10ml)中的溶液中加入氢氧化钠(497mg,12.4mmol)在水(3.0ml)中的溶液。在室温下搅拌3小时后,将反应混合物浓缩,然后用水稀释。用1.0M的盐酸将水相的pH调节至3。固体通过过滤收集,用水洗涤,并真空干燥,得到343mg(理论值的83%)标题化合物。

[1328] LC/MS[方法16]:R_t=1.27分钟;MS(ESIpos):m/z=327$[M+H]^+$。

[1329] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.62(s,1H),8.07(s,1H),7.33(s,1H),7.05(s,1H),6.97-7.01(m,1H),6.75(d,1H),4.26-4.29(m,2H),3.26-3.29(m,2H),2.93(s,3H)。

[1330] 中间体32A

[1331] 4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1332] 

[1333] 在0℃下,在15分钟内向4,4,4-三氟丁-2-炔酸乙酯(7.20g,43.3mmol)在乙醚(80ml)中的溶液中滴加2-重氮基乙酸乙酯(4.95g,4.56ml,15.7mmol)。将所得混合物温热

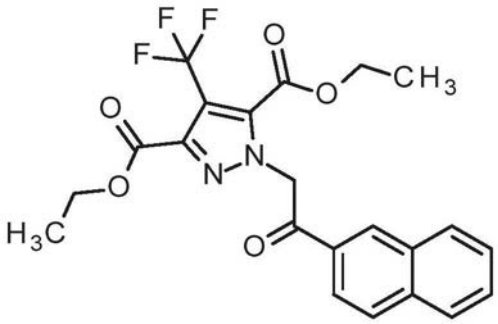
至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 5:1)纯化残余物,得到5.50g(理论值的43%,纯度95%)标题化合物。

[1334] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=4.36(q,4H),1.31(t,6H)。

[1335] ^{19}F-NMR(282MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-53.62(s,3F)。

[1336] 中间体33A

[1337] 1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1338] 

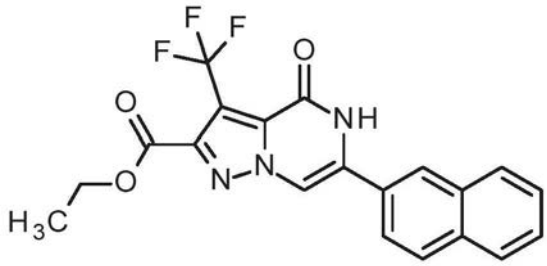
[1339] 向2-溴-1-(2-萘基)乙酮(2.45g,7.9mmol)在丙酮(50ml)中的溶液中加入4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,2.00g,7.1mmol)和碳酸钾(2.46g,4.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 9:1)纯化残余物,得到2.80g(理论值的68%,纯度78%)标题化合物。

[1340] LC/MS[方法5]:R_t=1.33分钟;MS(ESIpos):m/z=449[M+H]$^{+}$。

[1341] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.82(s,1H),8.00-8.18(m,4H),7.67-7.76(m,2H),6.42(s,2H),4.37(q,2H),4.26(q,2H),1.31(t,3H),1.11(t,3H)。

[1342] 中间体34A

[1343] 6-(2-萘基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1344] 

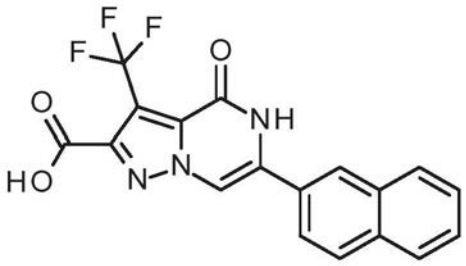
[1345] 将乙酸铵(7.50g,97.4mmol)加入到1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体33A,2.80g,纯度78%,4.9mmol)在乙酸(30ml)中的溶液中,并将反应混合物在110℃下搅拌过夜。然后将溶液倒入到冰水(50ml)中,并将沉淀物过滤,用水(2x50ml)洗涤并干燥,得到2.20g(理论值的92%,纯度82%)标题化合物。

[1346] LC/MS[方法5]:R_t=1.20分钟;MS(ESIpos):m/z=402[M+H]$^{+}$。

[1347] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.26(s,1H),8.41-8.43(m,2H),7.98-8.07(m,3H),7.87-7.91(m,1H),7.60-7.64(m,2H),4.41(q,2H),1.34(t,3H)。

[1348] 中间体35A

[1349] 6-(2-萘基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1350] 

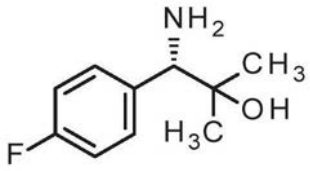
[1351] 将氢氧化钠(1.79g,44.9mmol)加入到6-(2-萘基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体34A,2.20g,纯度82%,4.5mmol)在乙醇(45ml)和水(5.0ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌4小时。然后将溶液用水(50ml)稀释,并用乙酸乙酯(2x100ml)萃取。丢弃有机相,并用1M的盐酸将水层调节至pH 3。固体通过过滤收集,得到1.85g(理论值的98%,纯度89%)标题化合物。

[1352] LC/MS[方法17]:R_t=1.79分钟;MS(ESIpos):m/z=374$[M+H]^+$。

[1353] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.07(br.s,1H),12.22(s,1H),8.38-8.41(m,2H),7.98-8.07(m,3H),7.87-7.91(m,1H),7.60-7.63(m,2H)。

[1354] 中间体36A

[1355] (1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇

[1356] 

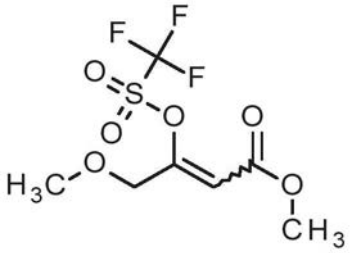
[1357] 将甲基溴化镁(13ml,1.0M的THF溶液,13mmol)缓慢加入到(2S)-氨基(4-氟苯基)乙酸甲酯盐酸盐(485mg,2.21mmol)在THF(9.7ml)中的溶液中。在加入完全后,将反应混合物缓慢温热至室温,并在该温度下搅拌过夜。然后加入盐酸溶液(1.0M),并将混合物用MTBE洗涤。分离层,并丢弃有机层。通过添加1.0M氢氧化钠水溶液使水层达到碱性pH,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并蒸发。通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的梯度甲醇)纯化残余物。产量:203mg(理论值的48%,纯度95%)。

[1358] LC/MS[方法4]:R_t=1.08分钟;MS(ESIpos):m/z=184$[M+H]^+$。

[1359] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.44-7.30(m,2H),7.13-7.03(m,2H),4.36(br.s,1H),3.69(s,1H),2.07-1.75(m,2H),1.00(s,3H),0.94(s,3H)。

[1360] 中间体37A

[1361] 4-甲氧基-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}丁-2-烯酸甲酯

[1362] 

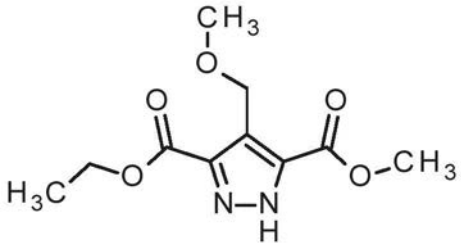
[1363] 将三乙胺(21ml,150mmol)加入到4-甲氧基-3-氧代丁酸甲酯(20.0g,137mmol)在二氯甲烷(200ml)中的溶液中,并将混合物冷却至-78℃。在该温度下滴加三氟甲磺酸酐

(25ml,150mmol)。在加入完全后,将反应混合物温热至室温,并搅拌3小时。然后将混合物用二氯甲烷(200ml)稀释,并用水(2x300ml)和盐水(2x300ml)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到标题化合物。产量:36.0g(理论值的85%,纯度90%)。产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[1364] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=6.40-6.44(m,1H),4.55(s,0.8H),4.17(s,1.2H),3.72-3.74(m,3H),3.29-3.31(m,3H)。

[1365] 中间体38A

[1366] 4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯

[1367] 

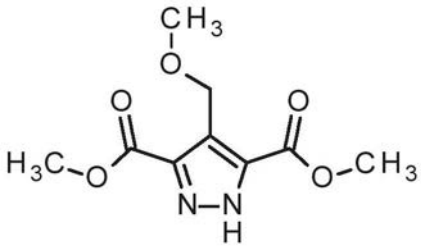
[1368] 在氮气气氛和室温下,将4-甲氧基-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}丁-2-烯酸甲酯(中间体37A,37.0g,133mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(7.68g,6.7mmol)、4-甲基吗啉(29.2ml,266mmol)和重氮乙酸乙酯(21.5ml,200mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(400ml)中的溶液搅拌3小时。随后,将反应混合物加热至60℃,并搅拌过夜。在冷却至室温后,将溶液倒入到水(600ml)中,并用乙酸乙酯(3x800ml)萃取。将合并的有机层用水(2x600ml)和盐水(2x600ml)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩并在硅胶上进行柱色谱法(660g硅胶;洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 1:1),得到14.35g(理论值的41%,纯度93%)标题化合物。

[1369] LC/MS[方法14]:R_t=0.66分钟;MS(ESIpos):m/z=243[M+H]$^+$。

[1370] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.57(s,1H),4.73(s,2H),4.31(q,2H),3.83-3.89(m,3H),3.23(s,3H),1.39(t,3H)。

[1371] 中间体39A

[1372] 4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

[1373] 

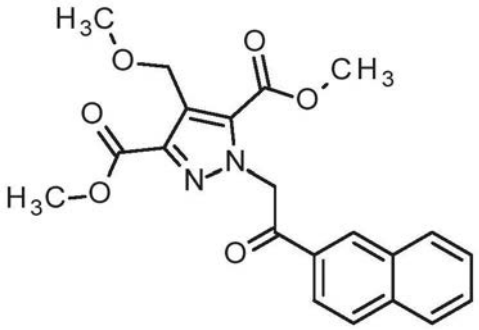
[1374] 向4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯(中间体38A,13.00g,51.0mmol)在甲醇(130ml)中的溶液中加入甲醇钠(10ml,15.3mmol,1.4M的甲醇溶液)。在65℃下搅拌过夜,将反应混合物冷却至室温,并用碳酸氢钠淬灭(2.00g,23.8mmol)。过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到6.80g(理论值的56%,纯度96%)标题化合物。

[1375] LC/MS[方法18]:R_t=0.62分钟;MS(ESIpos):m/z=229[M+H]$^+$。

[1376] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.62(s,1H),4.73(s,2H),3.85-3.87(m,6H),3.22(s,3H)。

[1377] 中间体40A

[1378] 4-(甲氧基甲基)-1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

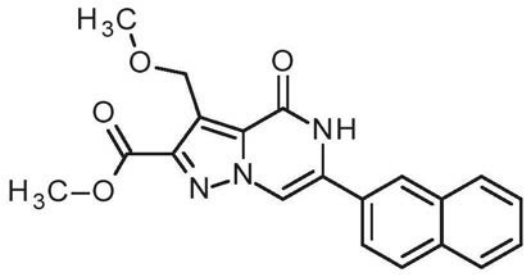
[1379] 

[1380] 将4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(中间体39A,2.50g,10.7mmol)和碳酸钾(3.71g,26.8mmol)加入到2-溴-1-(萘-2-基)乙酮(6.10g,纯度53%,12.9mmol)在丙酮(50ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌过夜。然后过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(220g硅胶,洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到1.80g(理论值的33%,纯度79%)标题化合物。

[1381] LC/MS[方法12]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=419$[M+Na]^+$。

[1382] 中间体41A

[1383] 3-(甲氧基甲基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1384] 

[1385] 将乙酸铵(5.53g,71.7mmol)加入到4-(甲氧基甲基)-1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(中间体40A,1.80g,纯度79%,3.59mmol)在乙酸(40.0ml)中的溶液中,并将混合物加热至110℃,保持18小时。在冷却至室温后,将溶液用水(100ml)稀释。将沉淀物过滤出,用水洗涤(100ml),并干燥,得到标题化合物。产量:1.20g(理论值的63%,纯度69%)。

[1386] LC/MS[方法12]:R_t=0.83分钟;MS(ESIpos):m/z=364$[M+H]^+$。

[1387] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.90(s,1H),8.39(s,1H),8.31(s,1H),7.97-8.06(m,3H),7.86-7.91(m,1H),7.58-7.63(m,2H),4.94(s,2H),3.90(s,3H),3.29(s,3H)。

[1388] 中间体42A

[1389] 3-(甲氧基甲基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1390] 

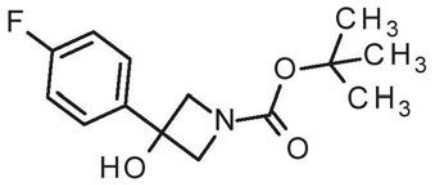
[1391] 将氢氧化钠(911.4mg,22.8mmol)在水(15.0ml)中的溶液加入到3-(甲氧基甲基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体41A,1.20g,2.28mmol)在甲醇(15.0ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1小时。然后将溶液在减压下浓缩,并将残余物用水(20ml)稀释。将水相用乙酸乙酯(20ml)洗涤,并丢弃有机层。用3.0M的盐酸将水层调节至pH 3。通过过滤收集沉淀,并干燥,得到标题化合物。产量:850mg(理论值的93%,纯度87%)。

[1392] LC/MS[方法19]:R_t=2.47分钟;MS(ESIpos):m/z=350$[M+H]^+$。

[1393] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.84(s,1H),8.39(s,1H),8.30(s,1H),7.80-8.05(m,4H),7.58-7.61(m,2H),4.95(s,2H),3.27(s,3H)。

[1394] 中间体43A

[1395] 3-(4-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1396] 

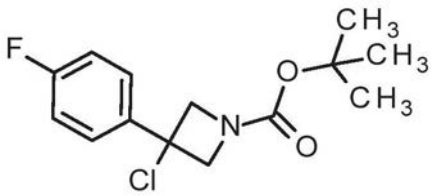
[1397] 在0℃和氮气气氛下,在搅拌下向3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(10.0g,58.4mmol)在THF(200ml)中的溶液中加入(4-氟苯基)溴化镁(70ml,70.0mmol,1.0M的THF溶液)。在室温下搅拌3小时后,将反应混合物倒入到饱和氯化铵水溶液中。在用二氯甲烷萃取后,将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到10.2g(理论值的73%,纯度92%)标题化合物。

[1398] LC/MS[方法5]:R_t=1.07分钟;MS(ESIpos):m/z=212$[M+H-C_4H_8]^+$。

[1399] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.46-7.50(m,2H),7.05-7.10(m,2H),4.22(d,2H),4.16(d,2H),1.46(s,9H)。

[1400] 中间体4A

[1401] 3-氯-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1402] 

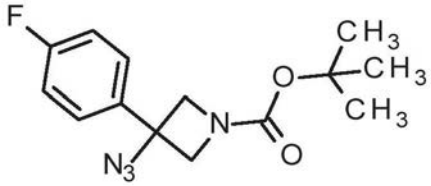
[1403] 在0℃和氮气气氛下,向3-(4-氟苯基)-3-羟基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体43A,10.60g,39.8mmol)在二氯甲烷(160ml)中的溶液中滴加三乙胺(8.3ml,59.7mmol)和甲

烷磺酰氯(3.7ml,47.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后倒入到200ml水中,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物,得到7.80g(理论值的69%)标题化合物。

[1404] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.54-7.59(m,2H),7.24-7.30(m,2H),4.64(d,2H),4.40(d,2H),1.40(s,9H)。

[1405] 中间体45A

[1406] 3-叠氮基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

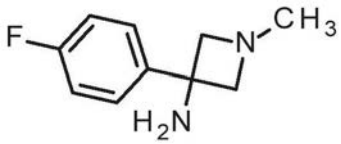
[1407] 

[1408] 向3-氯-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体44A,7.20g,25.2mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100ml)中的溶液中分批加入叠氮化钠(8.19g,126.0mmol)。将所得混合物加热至100℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到100ml水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物,得到6.30g(理论值的85%)标题化合物。

[1409] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.36-7.41(m,2H),7.12-7.18(m,2H),4.27-4.36(m,4H),1.49(s,9H)。

[1410] 中间体46A

[1411] 3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺

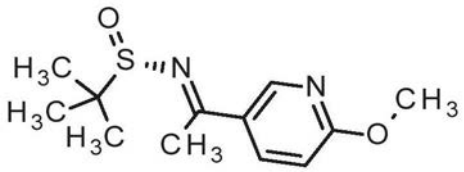
[1412] 

[1413] 在0℃下,向3-叠氮基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体45A,8.40g,25.9mmol,纯度90%)在THF(200ml)中的溶液中分批加入氢化铝锂(3.93g,103.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后加热至55℃,保持40分钟。在冷却至室温后,用十水硫酸钠(30.0g)淬灭反应混合物。将固体过滤出,并用甲醇洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇 19:1,含有0.05%三乙胺)纯化残余物,得到2.14g(理论值的40%,纯度88%)标题化合物。

[1414] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.57-7.65(m,2H),7.09-7.15(m,2H),3.49-3.52(m,2H),3.11-3.14(m,2H),2.29(s,3H)。

[1415] 中间体47A

[1416] (S)-N-[(1E)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)亚乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1417] 

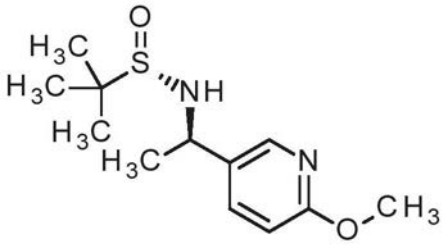
[1418] 向1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮(1.25g,纯度97%,8.0mmol)在1,2-二氯乙烷(12.0ml)中的溶液中加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.14g,9.9mmol)和乙醇钛(IV)(6.7ml,32mmol)。将反应混合物在微波反应器中加热至110℃,保持2小时。对于后处理,将该反应混合物与在相同条件下以相同规模进行的第二次反应合并。将合并的反应混合物用乙醚(150ml)和水(50ml)稀释,并将混合物在室温下搅拌10分钟。将悬浮液通过硅藻土过滤,并将滤饼用乙醚洗涤。将滤液合并,分离层,并将有机层用硫酸镁干燥并过滤。将滤液蒸发,并通过硅胶柱色谱法(100g硅胶;洗脱液:在环己烷中的乙酸乙酯,梯度)纯化残余物,得到标题化合物。产量:3.00g(理论值的74%)。

[1419] LC/MS[方法7]:R_t=0.80分钟;MS(ESIpos):m/z=255$[M+H]^+$。

[1420] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.74(d,1H),8.21(dd,1H),6.92(d,1H),3.93(s,3H),2.71(s,3H),1.21(s,9H)。

[1421] 中间体48A

[1422] (S)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1423] 

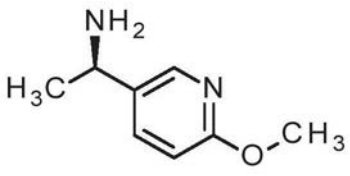
[1424] 在-78℃下,向(S)-N-[(1E)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)亚乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(中间体47A,3.00g,11.8mmol)在THF(90ml)中的溶液中滴加三仲丁基硼氢化锂(**L-Selectride®**,12.0ml,1.0M在THF中的溶液,12.0mmol)。将混合物在该温度下搅拌90分钟,之后加入100ml饱和氯化铵水溶液。将混合物用水(50ml)稀释,并用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法(100g硅胶:洗脱液:在二氯甲烷中的梯度甲醇)纯化残余物,得到标题化合物。产量:2.36g(理论值的76%)。

[1425] LC/MS[方法3]:R_t=1.30分钟;MS(ESIpos):m/z=257$[M+H]^+$。

[1426] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.10(d,1H),7.67(dd,1H),6.79(d,1H),5.37(d,1H),4.43-4.36(m,1H),3.83(s,3H),1.45(d,3H),1.09(s,9H)。

[1427] 中间体49A

[1428] (1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙胺

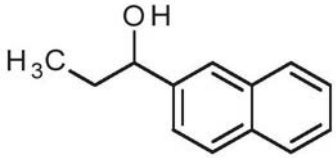
[1429] 

[1430] 将(S)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(中间体48A,2.36g,9.21mmol)在甲醇(23.0ml)中的溶液冷却至0℃。在该温度下滴加盐酸(23.0ml,4.0M的1,4-二氧杂环己烷溶液,92.0mmol)。在加入完全后,将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物倒入到饱和碳酸氢钠水溶液中,并用乙酸乙酯萃取。丢弃有机层,并将水层用1.0M氢氧化钠水溶液处理直至达到pH>10。将水相用二氯甲烷萃取,并将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并蒸发至干,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:860mg(理论值的61%)。

[1431] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.09(d,1H),7.71(dd,1H),6.75(d,1H),3.97(q,1H),3.57(s,3H),1.97(br.s,2H),1.23(d,3H)。

[1432] 中间体50A

[1433] 外消旋-1-(2-萘基)丙-1-醇

[1434] 

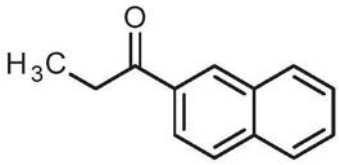
[1435] 在-78℃下,向2-萘醛(10.00g,64.0mmol)在THF(150ml)中的溶液中加入乙基溴化镁(36.0ml,108.8mmol,3.0M的乙醚溶液)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用盐水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到10.50g(理论值的86%)标题化合物。

[1436] LC/MS[方法5]:R_t=1.08分钟;MS(ESIpos):m/z=169[M+H-H_2O]$^+$。

[1437] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.80-7.89(m,4H),7.44-7.51(m,3H),5.26(d,1H),4.60-4.64(m,1H),1.67-1.74(m,2H),0.85(t,3H)。

[1438] 中间体51A

[1439] 1-(2-萘基)丙-1-酮

[1440] 

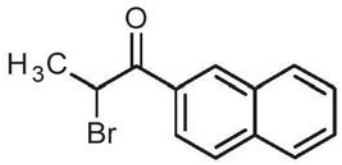
[1441] 向1-(2-萘基)丙-1-醇(中间体50A,10.50g,55.3mmol)在二氯甲烷(200ml)中的溶液中加入戴斯-马丁试剂(Dess-Martin periodinane)(46.86g,110.5mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 7:3)纯化残余物,得到10.30g(理论值的98%)标题化合物。

[1442] LC/MS[方法20]:R_t=1.08分钟;MS(ESIpos):m/z=185[M+H]$^+$。

[1443] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.68(s,1H),8.13(d,1H),7.97-8.04(m,3H),7.59-7.70(m,2H),3.20(q,2H),1.15(t,3H)。

[1444] 中间体52A

[1445] 2-溴-1-(2-萘基)丙-1-酮

[1446] 

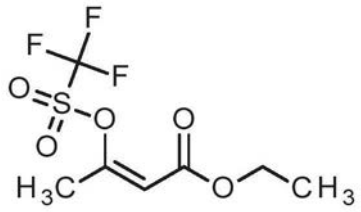
[1447] 向1-(2-萘基)丙-1-酮(中间体51A,10.30g,54.6mmol)在氯仿(200ml)中的溶液中加入苯基三甲基三溴化铵(20.53g,54.6mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物,得到12.50g(理论值的82%,纯度94%)标题化合物。

[1448] LC/MS[方法20]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=263/265$[M+H]^+$。

[1449] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.79(s,1H),7.97-8.20(m,4H),7.62-7.76(m,2H),6.01(q,1H),1.85(d,3H)。

[1450] 中间体53A

[1451] (2Z)-3-[(三氟甲基)磺酰基]丁-2-烯酸乙酯

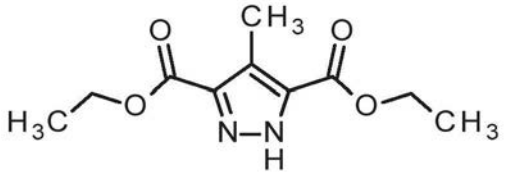
[1452] 

[1453] 在10℃下,向3-氧代丁酸乙酯(20.00g,153.7mmol)在甲苯(800ml)中的溶液中加入氢氧化锂(27.60g,1152.6mmol)在水(232ml)中的溶液。在10℃下搅拌5分钟后,滴加三氟甲磺酸酐(52.0ml,307.4mmol)。将所得混合物在25℃以下搅拌1.5小时,然后倒入到水(800ml)中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到25.00g(理论值的62%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1454] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=6.27(s,1H),4.15(q,2H),2.19(s,3H),1.22(t,3H)。

[1455] 中间体54A

[1456] 4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1457] 

[1458] 在氮气气氛下,将(2Z)-3-[(三氟甲基)磺酰基]丁-2-烯酸乙酯(中间体53A,25.00g,95.3mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(5.51g,4.8mmol)、4-甲基吗啉(20.97ml,190.7mmol)和2-重氮乙酸乙酯(15.0ml,143.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(250ml)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。当(2Z)-3-[(三氟甲基)磺酰基]丁-2-烯酸乙酯被消耗掉时(通过TLC和LC/MS监测),将反应混合物加热至60℃,并在该温度下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(300ml)中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸

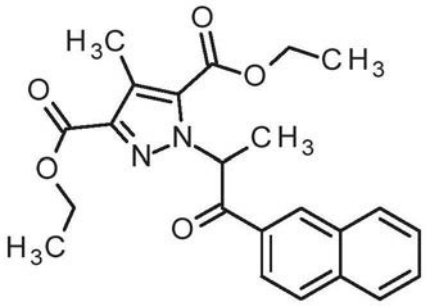
乙酯 5:1)纯化残余物,得到12.30g(理论值的56%)标题化合物。

[1459] LC/MS[方法21]:R_t=1.16分钟;MS(ESIpos):m/z=453[2M+H]$^+$。

[1460] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.30(s,1H),4.24-4.37(m,4H),2.45(s,3H),1.24-1.35(m,6H)。

[1461] 中间体55A

[1462] 4-甲基-1-[1-(2-萘基)-1-氧代丙-2-基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1463] 

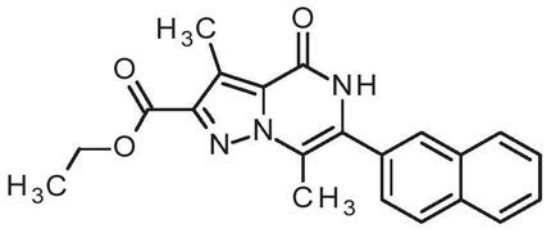
[1464] 向2-溴-1-(2-萘基)丙-1-酮(中间体52A,6.8g,20.9mmol,纯度81%)在丙酮(100ml)中的溶液中加入4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体54A,4.35g,19.03mmol)和碳酸钾(6.58g,47.6mmol)。在室温下搅拌过夜后,过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(330g硅胶;洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到8.65g(理论值的97%,纯度96%)标题化合物。

[1465] LC/MS[方法5]:R_t=1.33分钟;MS(ESIpos):m/z=409[M+H]$^+$。

[1466] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.76(s,1H),7.97-8.16(m,4H),7.64-7.74(m,2H),6.98-7.06(m,1H),4.32(q,2H),4.19(q,2H),2.49(s,3H),1.81(d,3H),1.32(t,3H),1.14(t,3H)。

[1467] 中间体56A

[1468] 3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1469] 

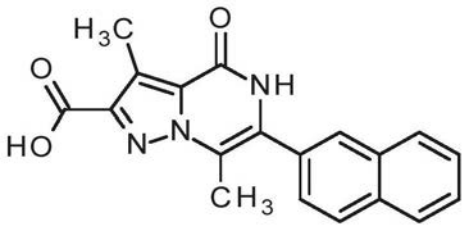
[1470] 在室温下,将乙酸铵(31.5g,408.7mol)加入到4-甲基-1-[1-(2-萘基)-1-氧代丙-2-基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体55A,8.65g,20.4mmol)在乙酸(120ml)中的溶液中。将反应混合物逐渐温热至110℃,并在该温度下搅拌18小时。在冷却至室温后,将溶液用水(300ml)稀释。沉淀物通过过滤收集,用水(500ml)洗涤并干燥,得到7.20g(理论值的87%,纯度89%)标题化合物。

[1471] LC/MS[方法10]:R_t=1.14分钟;MS(ESIpos):m/z=362[M+H]$^+$。

[1472] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.52(s,1H),8.01-8.10(m,4H),7.58-7.65(m,3H),4.37(q,2H),2.69(s,3H),2.36(s,3H),1.35(t,3H)。

[1473] 中间体57A

[1474] 3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1475] 

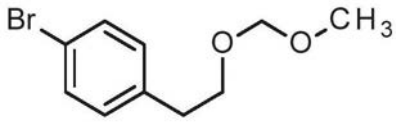
[1476] 向3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体56A,7.2g,17.8mmol)在乙醇(100ml)中的溶液中加入氢氧化钠(7.12g,177.9mmol)在水(50ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将该溶液用水(100ml)稀释,并用乙酸乙酯(3x100ml)萃取。丢弃合并的有机层,并用3.0M的盐酸将水层调节至pH为3。将沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到5.48g(理论值的90%,纯度98%)标题化合物。

[1477] LC/MS[方法22]:R_t=1.18分钟;MS(ESIpos):m/z=334[M+H]$^+$。

[1478] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.10(br.s,1H),11.47(s,1H),8.01-8.10(m,4H),7.60-7.63(m,3H),2.68(s,3H),2.35(s,3H)。

[1479] 中间体58A

[1480] 1-溴-4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苯

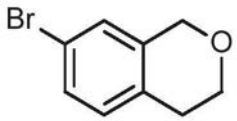
[1481] 

[1482] 在0℃下,向2-(4-溴苯基)乙醇(20.00g,99.5mmol)和N,N-二异丙基乙胺(33.0ml,198.9mmol)在无水二氯甲烷(200ml)中的混合物中滴加溴甲基甲醚(12.2ml,149.2mmol)。在氮气气氛下在室温下搅拌2.5小时后,将反应混合物用水洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。将滤液在真空中浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到15.40g(理论值的38%,纯度61%)标题化合物。

[1483] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.42-7.52(m,2H),7.19-7.26(m,2H),4.54(s,2H),3.66(t,2H),3.17(s,3H),2.81(t,2H)。

[1484] 中间体59A

[1485] 7-溴-3,4-二氢-1H-异苯并吡喃

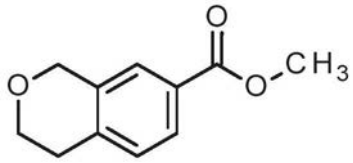
[1486] 

[1487] 在0℃下和氮气气氛下,将三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(6.9ml,38.3mmol)滴加到1-溴-4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苯(中间体58A,15.40g,38.3mmol,纯度61%)在无水乙腈(160ml)中的溶液中。在0℃下搅拌3小时后,通过添加1.0M的碳酸氢钠水溶液将反应混合物淬灭。分离相,并将有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。减压蒸发滤液,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 5:1)纯化残余物,得到7.10g(理论值的60%,纯度70%)标题化合物。

[1488] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.34(d,1H),7.20-7.27(m,2H),4.66(s,2H),3.87(t,2H),2.75(t,2H)。

[1489] 中间体60A

[1490] 3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-甲酸甲酯

[1491] 

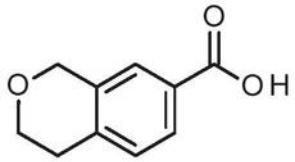
[1492] 将7-溴-3,4-二氢-1H-异苯并吡喃(中间体59A,7.10g,23.3mmol,纯度70%)、三乙胺(7.1ml,70.0mmol)和1,1′-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.91g,2.3mmol)在甲醇(80ml)和N,N-二甲基甲酰胺(40ml)中的混合物在高压釜中在一氧化碳(5atm)气氛下在100℃下搅拌16小时。在冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到3.50g(理论值的63%,纯度81%)标题化合物。

[1493] LC/MS[方法12]:R_t=0.98分钟;MS(ESIpos):m/z=193$[M+H]^+$。

[1494] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.76(d,1H),7.66(s,1H),7.42(d,1H),4.74(s,2H),3.90(t,2H),3.84(s,3H),2.87(t,2H)。

[1495] 中间体61A

[1496] 3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-甲酸

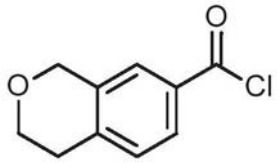
[1497] 

[1498] 向3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-甲酸甲酯(中间体60A,3.50g,14.7mmol,纯度81%)在甲醇(50ml)和水(30ml)中的溶液中加入氢氧化钠(2.95g,73.7mmol)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。丢弃有机层,并用1.0M的盐酸将水层调节至pH为3。沉淀物通过过滤收集,并在真空中干燥,得到2.20g(理论值的75%,纯度90%)标题化合物。

[1499] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.84(s,1H),7.71-7.74(m,1H),7.63(s,1H),7.25(d,1H),4.73(s,2H),3.89(t,2H),2.84(t,2H)。

[1500] 中间体62A

[1501] 3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-羰基氯

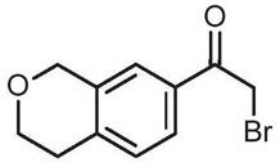
[1502] 

[1503] 将3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-甲酸(中间体61A,2.20g,11.1mmol,纯度90%)溶于亚硫酰氯(25.0ml)中,并加热至回流2小时。然后在减压下除去亚硫酰氯,得到2.30g(理论值的95%,纯度90%)标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[1504] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.71-7.78(m,1H),7.63(s,1H),7.24-7.30(m,1H),4.73-4.78(m,2H),3.87-3.93(m,2H),2.82-2.93(m,2H)。

[1505] 中间体63A

[1506] 2-溴-1-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)乙酮

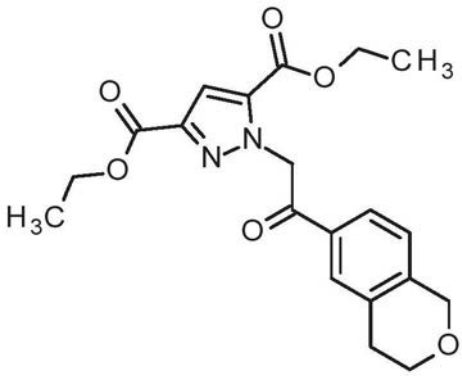
[1507] 

[1508] 在室温下,将(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷在乙醚中的溶液(10.5ml,2.0M,21.0mmol)加入到3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-羰基氯(中间体62A,2.30g,10.5mmol,纯度90%)在四氢呋喃(20ml)和乙腈(20ml)中的搅拌溶液中。在搅拌1小时后,在0℃下加入40%的氢溴酸水溶液(6.0ml,44.0mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌30分钟。然后,小心地加入饱和碳酸氢钠溶液,直至pH>7。分离层,并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物,得到2.00g(理论值的67%,纯度90%)标题化合物。

[1509] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.76-7.82(m,1H),7.74(s,1H),7.32(d,1H),4.88(s,2H),4.75(s,2H),3.89-3.92(m,2H),2.85-2.91(m,2H)。

[1510] 中间体64A

[1511] 1-[2-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1512] 

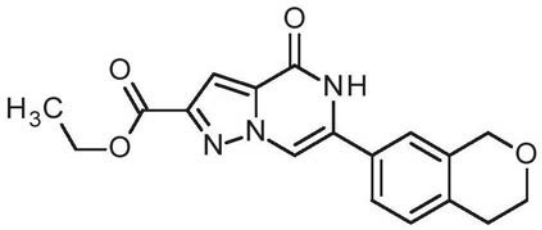
[1513] 向2-溴-1-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)乙酮(中间体63A,2.30g,8.1mmol,纯度90%)在丙酮(35ml)中的溶液中加入1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(1.56g,7.4mmol)和碳酸钾(2.75g,19.9mmol)。在室温下搅拌过夜后,过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物,得到2.40g(理论值的83%)标题化合物。

[1514] LC/MS[方法23]:R_t=0.91分钟;MS(ESIpos):m/z=387[M+H]$^+$。

[1515] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.84-7.86(m,1H),7.76(s,1H),7.35-7.38(m,2H),6.20(s,2H),4.77(s,2H),4.31(q,2H),4.20(q,2H),3.92(t,2H),2.89(t,2H),1.31(t,3H),1.17(t,3H)。

[1516] 中间体65A

[1517] 6-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

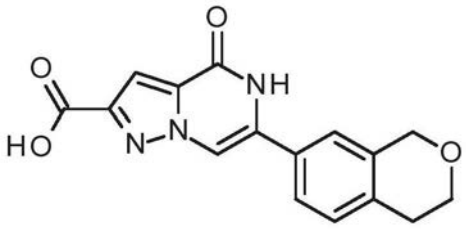
[1518] 

[1519] 向1-[2-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体64A,2.40g,6.2mmol)在乙酸(50ml)中的溶液中加入乙酸铵(9.57g,124.2mmol),并将混合物在110℃下搅拌72小时。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到2.00g(理论值的60%)标题化合物,其含有31%酯水解副产物(参见中间体66A),并且无需进一步纯化即可原样用于下一步。产量:理论值的91%(60%的酯和31%的酸)。

[1520] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.14(s,1H),7.40-7.56(m,3H),7.23-7.27(m,2H),4.73(s,2H),4.35(q,2H),3.91(t,2H),2.83(t,2H),1.33(t,3H)。

[1521] 中间体66A

[1522] 6-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1523] 

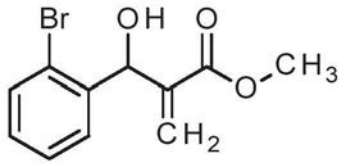
[1524] 向来自中间体65A的2.00g的6-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(3.7mmol)和6-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(2.0mmol)在乙醇(36ml)和水(4.0ml)中的混合物中加入氢氧化钠(2.36g,58.9mmol)。在室温下搅拌4小时后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用1.0M的盐酸将水层调节至pH为3。沉淀物通过过滤收集,并在真空中干燥,得到1.26g(理论值的70%,纯度92%)标题化合物。

[1525] LC/MS[方法2]:R_t=0.89分钟;MS(ESIpos):m/z=312$[M+H]^+$。

[1526] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.26(br.s,1H),11.72(s,1H),8.11(s,1H),7.54-7.56(m,1H),7.46(s,1H),7.36(s,1H),7.26(d,1H),4.73(s,2H),3.91(t,2H),2.83(t,2H)。

[1527] 中间体67A

[1528] 2-[(2-溴苯基)(羟基)甲基]丙烯酸甲酯

[1529] 

[1530] 将2-溴苯甲醛(5.00g,27.0mmol)、丙烯酸甲酯(6.98g,81.1mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(3.03g,27.0mmol)的混合物在室温下搅拌2天。然后将反应溶液用水

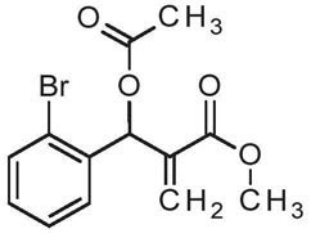
(100ml)稀释,并用二氯甲烷(3x100ml)萃取。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:己烷/乙酸乙酯 10:1)纯化残余物,得到7.20g(理论值的95%,纯度96%)标题化合物。

[1531] LC/MS[方法10]:R_t=0.96分钟;MS(ESIpos):m/z=294/296$[M+Na]^+$。

[1532] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.56-7.59(m,1H),7.37-7.40(m,2H),7.18-7.24(m,1H),6.21-6.23(m,1H),5.88(d,1H),5.75(d,1H),5.60-5.62(m,1H),3.64(s,3H)。

[1533] 中间体68A

[1534] 2-[乙酰氧基(2-溴苯基)甲基]丙烯酸甲酯

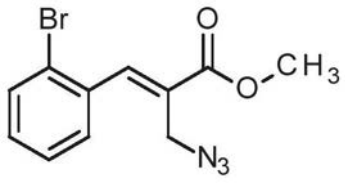
[1535] 

[1536] 在室温下,向2-[(2-溴苯基)(羟基)甲基]丙烯酸甲酯(中间体67A,6.20g,22.9mmol)在二氯甲烷(50ml)中的搅拌溶液中加入乙酸酐(3.24ml,34.3mmol)和4-N,N-二甲基氨基吡啶(560mg,4.6mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用水(100ml)稀释,并用二氯甲烷(3x100ml)萃取。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:己烷/乙酸乙酯 10:1)纯化残余物,得到5.63g(理论值的74%)标题化合物。

[1537] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.68-7.71(m,1H),7.31-7.48(m,3H),6.81(s,1H),6.44(s,1H),5.65(s,1H),3.71(s,3H),2.12(s,3H)。

[1538] 中间体69A

[1539] (2E)-2-(叠氮基甲基)-3-(2-溴苯基)丙烯酸甲酯

[1540] 

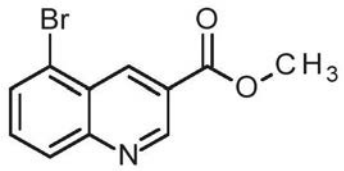
[1541] 向2-[乙酰氧基(2-溴苯基)甲基]丙烯酸甲酯(中间体68A,4.26g,13.6mmol)在四氢呋喃(150ml)和水(150ml)中的溶液中加入叠氮化钠(1.77g,27.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用二氯甲烷(3x50ml)萃取。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物,得到2.20g(理论值的53%,纯度97%)标题化合物。

[1542] LC/MS[方法9]:R_t=1.29分钟;MS(ESIpos):m/z=268/270$[M+H-N_2]^+$。

[1543] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.83(s,1H),7.72-7.75(m,1H),7.46-7.51(m,1H),7.34-7.39(m,2H),4.08(s,2H),3.82(s,3H)。

[1544] 中间体70A

[1545] 5-溴喹啉-3-甲酸甲酯

[1546] 

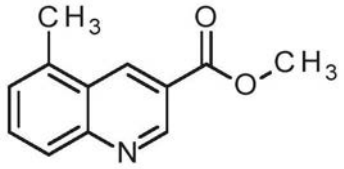
[1547] 在1000ml圆底烧瓶中，将(2E)-2-(叠氮基甲基)-3-(2-溴苯基)丙烯酸甲酯(中间体69A，5.50g，18.6mmol)和N-溴代琥珀酰亚胺(6.60g，37.2mmol)溶于无水二氯甲烷(550ml)中。在环境温度下用家用荧光灯(60W)照射所得溶液2小时。对于后处理，将该反应混合物与在相同条件下以相同规模进行的第二次反应合并。从合并的混合物中减压除去溶剂，并通过硅胶快速色谱法(洗脱液：石油醚/乙酸乙酯 15:1→8:1)纯化残余物，得到7.62g(理论值的76%)标题化合物。

[1548] LC/MS[方法20]：R_t＝1.00分钟；MS(ESIpos)：m/z＝266/268$[M+H]^+$。

[1549] ^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝9.37(s，1H)，9.00(s，1H)，8.10-8.19(m，2H)，7.85-7.90(m，1H)，4.00(s，3H)。

[1550] 中间体71A

[1551] 5-甲基喹啉-3-甲酸甲酯

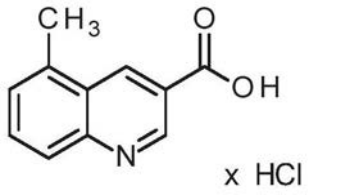
[1552] 

[1553] 在氮气气氛下，将5-溴喹啉-3-甲酸甲酯(中间体70A，9.10g，34.2mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(3.95g，3.4mmol)、碳酸钾(11.8g，85.5mmol)和甲基硼酸(6.14g，103mmol)在1，4-二氧杂环己烷(250ml)中的混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后，将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液：石油醚/乙酸乙酯 5:1)纯化残余物，得到6.04g(理论值的87%)标题化合物。

[1554] ^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝9.31(s，1H)，8.93(s，1H)，7.94-7.96(m，1H)，7.79-7.83(m，1H)，7.55-7.57(m，1H)，3.97(s，3H)，2.73(s，3H)。

[1555] 中间体72A

[1556] 5-甲基喹啉-3-甲酸盐酸盐

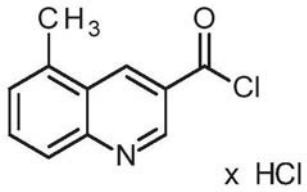
[1557] 

[1558] 向5-甲基喹啉-3-甲酸甲酯(中间体71A，6.04g，30.0mmol)在甲醇(100ml)中的溶液中加入3.0M的氢氧化钠水溶液(5.0ml)，并将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后加入3.0M的盐酸直至达到pH为1，并将混合物在减压下浓缩。将残余物溶于甲醇(100ml)中，并过滤出剩余固体。减压蒸发滤液，得到5.60g(理论值的83%)标题化合物。

[1559] ^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝12.11(br.s，1H)，9.36(s，1H)，9.19(s，1H)，8.15(d，1H)，7.92-7.97(m，1H)，7.67-7.70(m，1H)，2.77(s，3H)。

[1560] 中间体73A

[1561] 5-甲基喹啉-3-羰基氯盐酸盐

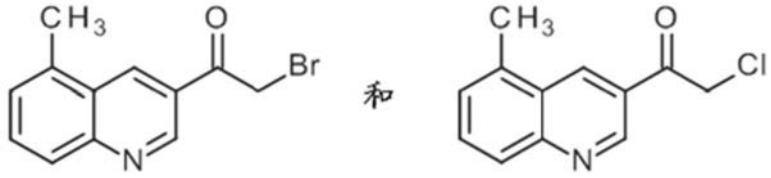
[1562] 

[1563] 将5-甲基喹啉-3-甲酸盐酸盐(中间体72A,5.62g,25.1mmol)和亚硫酰氯(100ml)的混合物回流2小时。在冷却至室温后,减压除去挥发物,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:6.00g(理论值的98%)。

[1564] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.39(s,1H),9.15(s,1H),8.07(d,1H),7.89-7.94(m,1H),7.66(d,1H),2.77(s,3H)。

[1565] 中间体74A

[1566] 2-溴-1-(5-甲基喹啉-3-基)乙酮和2-氯-1-(5-甲基喹啉-3-基)乙酮

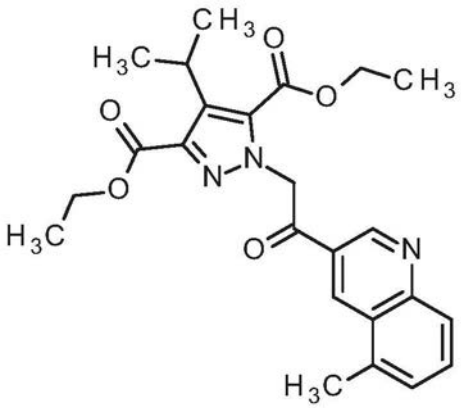
[1567] 

[1568] 在室温下,向5-甲基喹啉-3-羰基氯盐酸盐(中间体73A,17.80g,58.8mmol,纯度80%)在四氢呋喃(240ml)和乙腈(240ml)中的搅拌溶液中滴加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷溶液(58.8ml,118mmol,2.0M的乙醚溶液)。在搅拌1小时后,在0℃下加入氢溴酸(20.0ml,40%的水溶液),并将混合物在0℃下再搅拌30分钟。然后用饱和碳酸氢钠水溶液将反应溶液调节至pH为8,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤混合物,并将滤液浓缩,得到粗的标题化合物的混合物(8.64g),其无需进一步纯化即可直接用于下一步。在下一步,认为所获得的物质由纯的2-溴-1-(5-甲基喹啉-3-基)乙酮组成。

[1569] LC/MS[方法24]:R_t=2.44分钟;MS(ESIpos):m/z=264/266$[M+H]^+$,和R_t=2.21min;MS(ESIpos):m/z=220$[M+H]^+$。

[1570] 中间体75A

[1571] 4-异丙基-1-[2-(5-甲基喹啉-3-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1572] 

[1573] 向4-异丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体16A,5.16g,20.3mmol)在丙酮

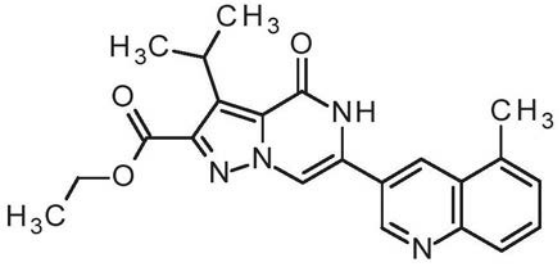
(120ml)中的溶液中加入2-溴-1-(5-甲基喹啉-3-基)乙酮(中间体74A,5.36g,20.3mmol)和碳酸钾(8.41g,60.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌6小时。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(330g硅胶;洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 6:1)纯化残余物,得到5.98g(理论值的63%,纯度91%)标题化合物。

[1574] LC/MS[方法25]:R_t=1.25分钟;MS(ESIpos):m/z=438$[M+H]^+$。

[1575] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=9.41(d,1H),8.91(d,1H),8.06(d,1H),7.75-7.80(m,1H),7.50(d,1H),6.16(s,2H),4.40(q,2H),4.31(q,2H),3.85-3.98(m,1H),2.79(s,3H),1.51-1.37(m,9H),1.35(t,3H)。

[1576] 中间体76A

[1577] 3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1578] 

[1579] 向4-异丙基-1-[2-(5-甲基喹啉-3-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体75A,6.38g,13.3mmol,纯度91%)在乙酸(90ml)中的溶液中加入乙酸铵(20.5g,265mmol)。将所得混合物在120℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(400ml)中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到5.51g(理论值的99%,纯度93%)标题化合物。

[1580] LC/MS[方法25]:R_t=1.06分钟;MS(ESIpos):m/z=391$[M+H]^+$。

[1581] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.27(d,1H),8.85(d,1H),8.54(s,1H),7.90(d,1H),7.68-7.74(m,1H),7.52(d,1H),4.36(q,2H),4.13-4.18(m,1H),2.77(s,3H),1.32-1.41(m,9H)。

[1582] 中间体77A

[1583] 3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1584] 

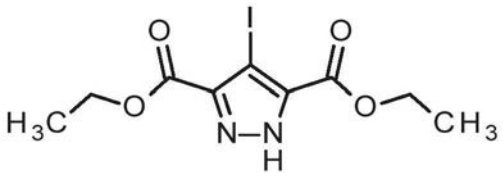
[1585] 向3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体76A,5.51g,13.1mmol,纯度93%)在乙醇(120ml)中的溶液中加入氢氧化钠(5.25g,131.2mmol)在水(40ml)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌3小时。然后将反应混合物在减压下浓缩以除去乙醇。用2.0M的盐酸将剩余的混合物调节至pH为1。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到4.92g(理论值的98%,纯度97%)标题化合物。

[1586] LC/MS[方法9]:R_t=1.07分钟;MS(ESIpos):m/z=363$[M+H]^+$。

[1587] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.20(br.s,1H),11.89(s,1H),9.27(d,1H),8.84(d,1H),8.47(s,1H),7.90(d,1H),7.68-7.73(m,1H),7.52(d,1H),4.14-4.19(m,1H),2.77(s,3H),1.39(d,6H)。

[1588] 中间体78A

[1589] 4-碘-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1590] 

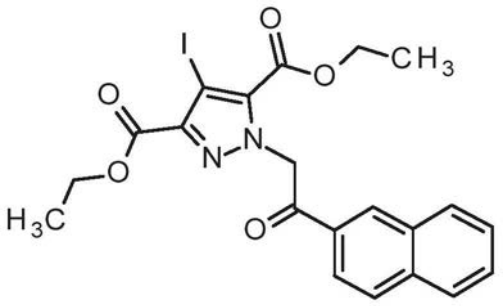
[1591] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(10.0g,47.1mmol)在乙腈(150ml)中的溶液中加入碘(7.20g,28.3mmol)和硝酸铈铵(IV)(12.90g,23.6mmol)。将所得混合物在85℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和硫代硫酸钠水溶液(150ml)淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 7:3)纯化残余物,得到15.0g(理论值的94%)标题化合物。

[1592] LC/MS[方法26]:R_t=1.44分钟;MS(ESIpos):m/z=339$[M+H]^+$。

[1593] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.85(s,1H),4.29-4.37(m,4H),1.32-1.35(m,6H)。

[1594] 中间体79A

[1595] 4-碘-1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1596] 

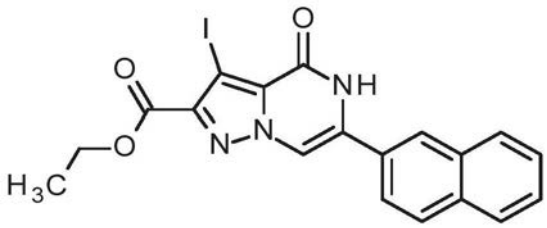
[1597] 向2-溴-1-(2-萘基)乙酮(42.0g,137.5mmol,纯度82%)在丙酮(800ml)中的溶液中加入4-碘-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体76A,46.5g,纯度91%,125.0mmol)和碳酸钾(25.9g,187.5mmol)。在室温下搅拌2.5小时后,过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩以提供粗产品。将该物质悬浮于石油醚/乙酸乙酯(20:1,200ml)中并搅拌30分钟。然后将所得固体通过过滤收集,用石油醚/乙酸乙酯(20:1,2x50ml)洗涤并干燥,得到63.0g(理论值的97%,纯度98%)标题化合物。

[1598] LC/MS[方法23]:R_t=1.12分钟;MS(ESIpos):m/z=507$[M+H]^+$。

[1599] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.81(s,1H),7.98-8.25(m,4H),7.65-7.75(m,2H),6.41(s,2H),4.34(q,2H),4.20(q,2H),1.32(t,3H),1.14(t,3H)。

[1600] 中间体80A

[1601] 3-碘-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1602] 

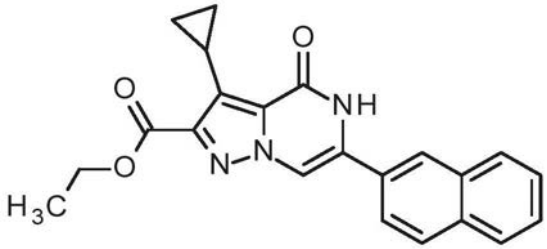
[1603] 向4-碘-1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体79A,31.5g,61.0mmol)在乙酸(500ml)中的溶液中加入乙酸铵(64.5g,836.2mmol)。将混合物在110℃下搅拌6小时。然后,向反应混合物中再次加入乙酸铵(64.5g,836.2mmol),并在120℃下继续搅拌过夜。该反应的第二批在相同条件下且以相同规模进行。在冷却至室温后,将两次反应混合物合并并倒入到冰水(2升)中。固体通过过滤收集,用水(2x500ml)洗涤并干燥,得到55.0g(理论值的93%,纯度98%)标题化合物。

[1604] LC/MS[方法12]:R_t=1.17分钟;MS(ESIpos):m/z=482[M+Na]$^+$。

[1605] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.81(s,1H),8.34-8.36(m,2H),7.93-8.01(m,3H),7.82-7.85(m,1H),7.54-7.58(m,2H),4.33(q,2H),1.31(t,3H)。

[1606] 中间体81A

[1607] 3-环丙基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1608] 

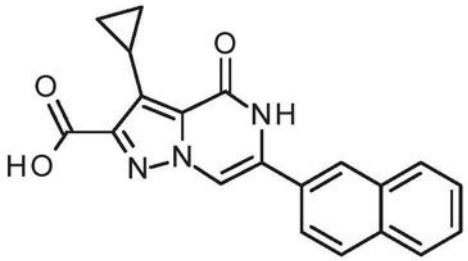
[1609] 在氩气气氛下,向3-碘-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体80A,600mg,1.31mmol)在THF(24.0ml)中的溶液中加入[(2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲基氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)(211mg,261μmol),随后在0℃下滴加溴(环丙基)锌溶液(20.0ml,0.50M的THF溶液,9.8mmol)。在加入完全后,除去冷却浴,并将混合物在室温下搅拌3天。然后,加入1.0M的盐酸,并在减压下除去THF。将剩余的水性悬浮液用水稀释,并过滤出固体,用MTBE洗涤并干燥,得到标题化合物(420mg,理论值的56%,纯度65%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1610] LC/MS[方法27]:R_t=1.42分钟;MS(ESIneg):m/z=372[M-H]$^-$。

[1611] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.62(br.s,1H),8.38(s,1H),8.25(s,1H),8.03-7.95(m,3H),7.87(dd,1H),7.62-7.57(m,2H),4.35(q,2H),2.73-2.66(m,1H),1.34(t,3H),1.27-1.22(m,2H),0.99-0.94(m,2H)。

[1612] 中间体82A

[1613] 3-环丙基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1614] 

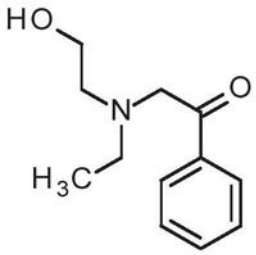
[1615] 将3-环丙基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体81A,450mg,纯度65%,783μmol)和氢氧化锂(188mg,7.83mmol)在乙醇(20ml)和水(10ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后在减压下除去乙醇,并将水性悬浮液用水(30ml)稀释。通过加入1.0M的盐酸将混合物酸化,并在室温下继续搅拌3小时。将沉淀物过滤出,用水洗涤并在减压下干燥,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:400mg(定量,纯度78%)。

[1616] LC/MS[方法3]:R_t=1.60分钟;MS(ESIpos):m/z=344$[M+H]^+$。

[1617] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.11(br.s,1H),11.58(s,1H),8.38(s,1H),8.18(d,1H),8.02(d,1H),8.00-7.93(m,2H),7.87(dd,1H),7.64-7.56(m,2H),2.80-2.72(m,1H),1.34-1.22(m,2H),1.00-0.88(m,2H)。

[1618] 中间体83A

[1619] 2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯基乙酮

[1620] 

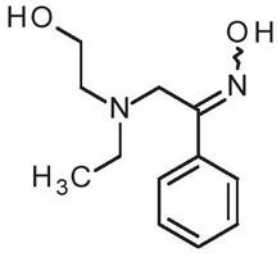
[1621] 将碳酸钾(10.4g,75.4mmol)和2-(乙基氨基)乙醇(6.72g,75.4mmol)加入到2-溴-1-苯基乙酮(5.00g,25.1mmol)在乙腈(150ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌过夜。然后通过过滤除去固体,并将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:5.00g(纯度85%,产率82%)。

[1622] LC/MS[方法3]:R_t=0.44分钟;MS(ESIpos):m/z=208$[M+H]^+$。

[1623] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.55-7.48(m,2H),7.37-7.23(m,3H),4.11-4.03(m,1H),3.67-3.59(m,1H),3.48-3.36(m,1H),2.76-2.67(m,2H),2.36-2.26(m,1H),2.16-2.06(m,1H),2.01(d,1H),0.99(t,3H)。

[1624] 中间体84A

[1625] 2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯乙酮肟

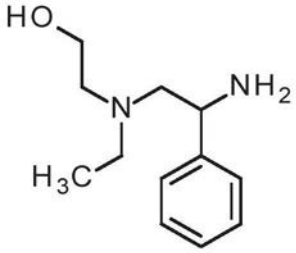
[1626] 

[1627] 将N,N-二异丙基乙胺(7.8ml,45mmol)和羟基氯化铵(3.02g,43.4mmol)加入到2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯基乙酮(中间体83A,4.50g,21.7mmol)在乙醇(90ml)中的溶液中,并将混合物在80℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物蒸发至干,并且将由此获得的粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。产量:6.60g(纯度73%,产率100%)。

[1628] LC/MS[方法27]:R_t=0.29分钟;MS(ESIpos):m/z=223$[M+H]^+$。

[1629] 中间体85A

[1630] (外消旋)-2-[(2-氨基-2-苯乙基)乙基氨基]乙醇

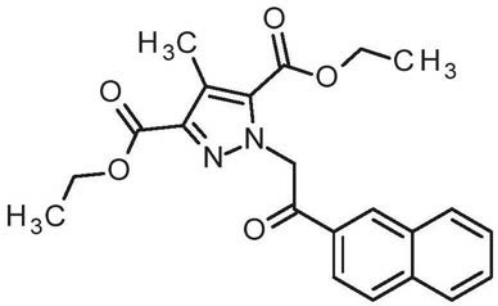
[1631] 

[1632] 将活性炭载钯(157mg,10%Pd)加入到2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯乙酮肟(中间体84A,6.00g,纯度73%,19.7mmol)在乙醇(100ml)中的溶液中,并将混合物在氢气气氛下搅拌5天。然后过滤出催化剂,加入新的活性炭载钯(157mg,10%Pd),并在氢气气氛下继续搅拌3天。再次过滤出催化剂,在减压下除去溶剂,并通过制备型HPLC(方法4)纯化以提供标题化合物残余物。产量:627mg(理论值的15%,纯度95%)。

[1633] LC/MS[方法4]:R_t=1.26分钟;MS(ESIpos):m/z=209$[M+H]^+$。

[1634] 中间体86A

[1635] 4-甲基-1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1636] 

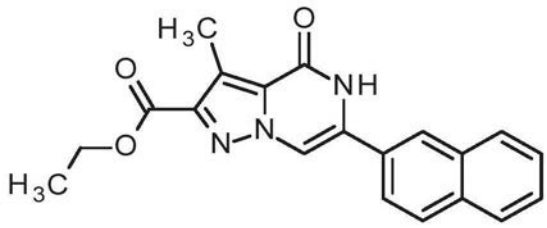
[1637] 向2-溴-1-(2-萘基)乙酮(4.79g,13.2mmol)在丙酮(70.0ml)中的溶液中加入4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体54A,3.00g,13.2mmol)和碳酸钾(4.58g,33.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩以提供粗产品。将该物质通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 9:1)纯化,得到3.68g(理论值的67%,纯度96%)标题化合物。

[1638] LC/MS[方法10]:R_t=1.23分钟;MS(ESIpos):m/z=395$[M+H]^+$。

[1639] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.83(s,1H),7.99-8.18(m,4H),7.65-7.76(m,2H),6.34(s,2H),4.32(q,2H),4.18(q,2H),2.53(s,3H),1.31(t,3H),1.15(t,3H)。

[1640] 中间体87A

[1641] 3-甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1642] 

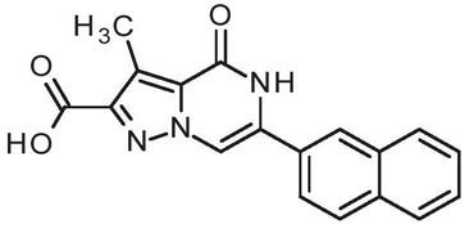
[1643] 向4-甲基-1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体86A,3.68g,9.3mmol)在乙酸(50.0ml)中的溶液中加入乙酸铵(14.37g,189mmol)。将所得混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水(80ml)中。固体通过过滤收集,用水洗涤并在真空中干燥,得到2.90g(理论值的80%,纯度90%)标题化合物。

[1644] LC/MS[方法5]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=348$[M+H]^+$。

[1645] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.68(s,1H),8.38(s,1H),8.27(s,1H),7.96-8.04(m,3H),7.86-7.89(m,1H),7.58-7.61(m,2H),4.35(q,2H),2.67(s,3H),1.34(t,3H)。

[1646] 中间体88A

[1647] 3-甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1648] 

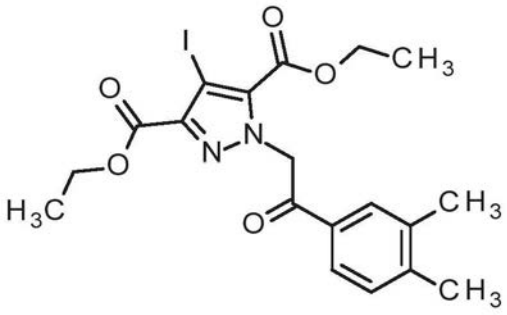
[1649] 向3-甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体87A,2.80g,8.1mmol)在乙醇(63.0ml)和水(7.0ml)中的溶液中加入氢氧化钠(3.22g,80.6mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。然后将反应混合物用水(40.0ml)稀释并用乙酸乙酯萃取。丢弃有机层,并用1.0M的盐酸溶液将水层调节至pH为3。固体通过过滤收集并在真空中干燥,得到2.30g(理论值的85%,纯度96%)标题化合物。

[1650] LC/MS[方法16]:R_t=0.86分钟;MS(ESIpos):m/z=320$[M+H]^+$。

[1651] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.09(br.s,1H),11.64(s,1H),8.38(s,1H),8.21(s,1H),7.97-8.04(m,3H),7.87-7.89(m,1H),7.57-7.62(m,2H),2.66(s,3H)。

[1652] 中间体89A

[1653] 1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-碘-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1654] 

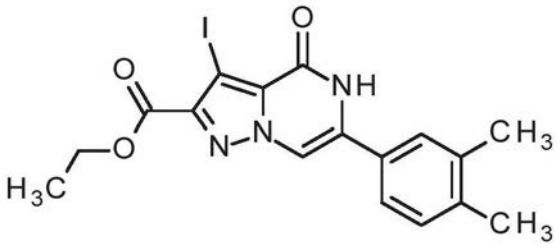
[1655] 将4-碘-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体78A,4.00g,11.8mmol)、2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙酮(中间体20A,6.45g,纯度50%,14.2mmol)和碳酸钾(4.09g,29.6mmol)在丙酮(100ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后过滤出固体物质,并将滤液在减压下浓

缩以提供粗产品，其无需进一步纯化即可用于下一步。产量：5.30g(理论值的51％，纯度55％)。

[1656] LC/MS[方法27]：R_t＝1.50分钟；MS(ESIneg)：m/z＝483$[M-H]^-$。

[1657] 中间体90A

[1658] 6-(3,4-二甲基苯基)-3-碘-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1659] 

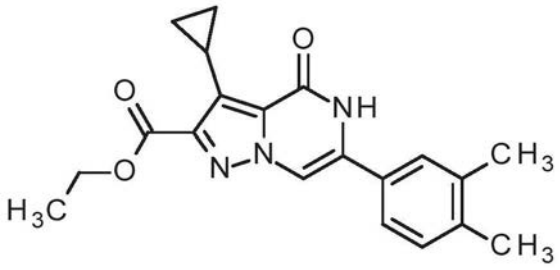
[1660] 将1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-碘-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体89A，7.40g，纯度59％，9.02mmol)和乙酸铵(27.8g，361mmol)在乙酸(180ml)中的混合物加热至110℃，并在该温度下搅拌5天。在冷却至室温后，将混合物倒入水(600ml)中。过滤出沉淀，用乙酸乙酯(300ml)和MTBE(200ml)洗涤并干燥。将滤液浓缩至干并将残余物用MTBE研磨。过滤出固体并干燥。合并两批(crops)固体物质，得到1.80g(理论值的46％)标题化合物。

[1661] LC/MS[方法27]：R_t＝1.35分钟；MS(ESIpos)：m/z＝438$[M+H]^+$。

[1662] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.63(s,1H)，8.14(s,1H)，7.56(s,1H)，7.47(dd,1H)，7.25(d,1H)，4.35(q,2H)，2.28(s,3H)，2.27(s,3H)，1.34(t,3H)。

[1663] 中间体91A

[1664] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1665] 

[1666] 在氩气气氛下，向6-(3,4-二甲基苯基)-3-碘-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体90A，500mg，1.14mmol)在THF(20.0ml)中的溶液中加入[(2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲基氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)(184mg，229μmol)，随后在0℃下滴加溴(环丙基)锌溶液(11.0ml，0.50M的THF溶液，5.7mmol)。在加入完成后，除去冷浴，并将混合物在室温下搅拌3天。然后，加入1.0M的盐酸，并直接通过制备型HPLC(方法P5)纯化混合物，得到标题化合物。产量：240mg(理论值的55％，纯度92％)。

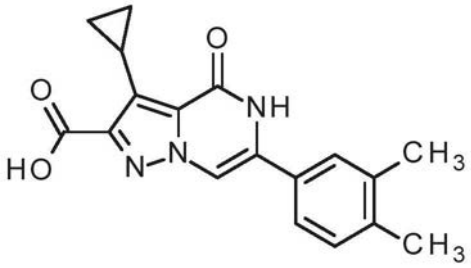
[1667] LC/MS[方法3]：R_t＝2.10分钟；MS(ESIneg)：m/z＝350$[M-H]^-$。

[1668] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.40(s,1H)，8.01(s,1H)，7.56(s,1H)，7.50-7.44(m,1H)，7.24(d,1H)，4.33(q,2H)，2.74-2.58(m,1H)，2.27(s,3H)，2.26(s,3H)，1.33

(t,3H),1.27-1.17(m,2H),0.98-0.89(m,2H)。

[1669] 中间体92A

[1670] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1671] 

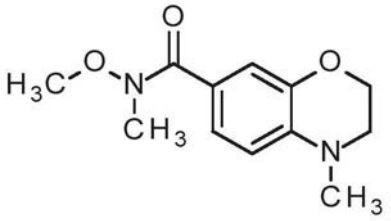
[1672] 将3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体91A,210mg,598μmol)和氢氧化锂(143mg,5.98mmol)在乙醇(4.8ml)和水(9.6ml)中的混合物在室温下搅拌4天。在原料转化完全后,通过加入盐酸溶液将混合物酸化。将沉淀物过滤并在减压下干燥,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:185mg(理论值的67%,纯度70%)。

[1673] LC/MS[方法3]:R_t=2.10分钟;MS(ESIpos):m/z=324$[M+H]^+$。

[1674] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.05(br.s,1H),11.36(s,1H),7.94(d,1H),7.55(s,1H),7.50-7.44(m,1H),7.24(d,1H),2.82-2.69(m,1H),2.28(s,3H),2.26(s,3H),1.28-1.23(m,2H),0.98-0.88(m,2H)。

[1675] 中间体93A

[1676] N-甲氧基-N,4-二甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-甲酰胺

[1677] 

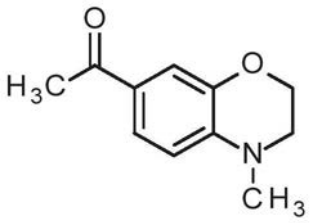
[1678] 向4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-甲酸(2.00g,10.35mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(25.0ml)中的溶液中加入1-羟基苯并三唑(2.22g,14.49mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.78g,14.49mmol)和三乙胺(41.4mmol,5.8ml)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,之后加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(1.21g,12.42mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物倒入到水(50ml)中并用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(220g硅胶;洗脱液:0-40%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到2.20g(理论值的88%,纯度97%)标题化合物。

[1679] LC/MS[方法6]:R_t=0.89分钟;MS(ESIpos):m/z=237$[M+H]^+$。

[1680] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.35-7.38(m,1H),7.26-7.28(m,1H),6.63-6.65(m,1H),4.29-4.31(m,2H),3.62(s,3H),3.35-3.40(m,5H),2.98(s,3H)。

[1681] 中间体94A

[1682] 1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)乙酮

[1683] 

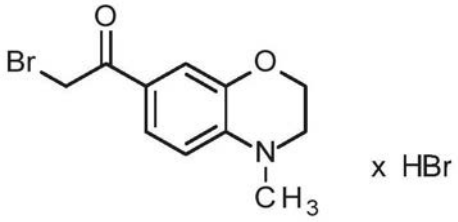
[1684] 在-78℃和氮气气氛下,向N-甲氧基-N,4-二甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-甲酰胺(中间体93A,2.20g,9.31mmol)在THF(30.0ml)中的溶液中加入甲基溴化镁(9.3ml,27.9mmol,3.0M的乙醚溶液)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后,通过加入盐水(40ml)将混合物淬灭,并用乙酸乙酯(3x40ml)萃取。将合并的有机层用水(2x40ml)和盐水(2x40ml)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩并在硅胶上进行柱色谱法(220g硅胶;洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3体1),得到1.60g(理论值的81%,纯度90%)标题化合物。

[1685] LC/MS[方法28]:R_t=1.11分钟;MS(ESIpos):m/z=192$[M+H]^+$。

[1686] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.53-7.57(m,1H),7.42(s,1H),6.62-6.66(m,1H),4.28-4.31(m,2H),3.41-3.44(m,2H),3.02(s,3H),2.51(s,3H)。

[1687] 中间体95A

[1688] 2-溴-1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)乙酮氢溴酸盐

[1689] 

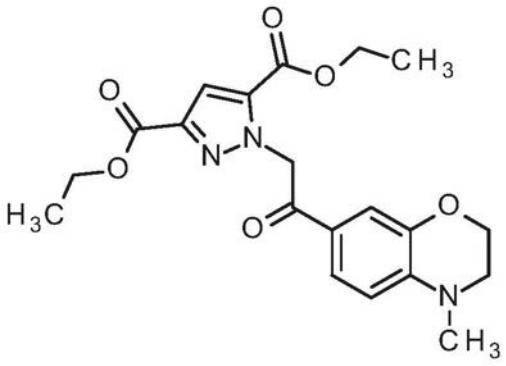
[1690] 向1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)乙酮(中间体94A,1.60g,7.53mmol)在氢溴酸(20ml,33%的乙酸溶液)中的溶液中滴加溴(6.0ml,6.02mmol,1M的乙酸溶液)。将反应混合物在60℃下搅拌2小时,然后在减压下浓缩,得到1.90g(理论值的54%,纯度75%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1691] LC/MS[方法28]:R_t=1.24分钟;MS(ESIpos):m/z=270/272$[M+H]^+$。

[1692] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.62-7.67(m,2H),7.55(d,1H),4.59-4.66(m,2H),4.40(s,2H),3.68-3.71(m,2H),3.29(s,3H)。

[1693] 中间体96A

[1694] 1-[2-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1695] 

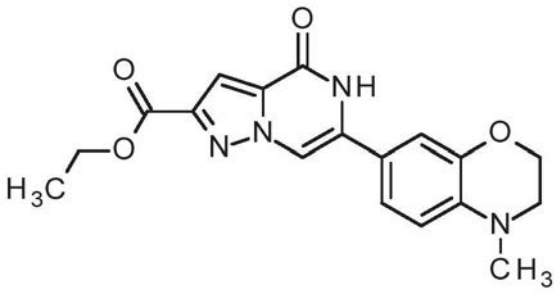
[1696] 向2-溴-1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)乙酮氢溴酸盐(中间体95A,1.90g,4.05mmol,纯度75%)在丙酮(30.0ml)中的溶液中加入1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(0.78g,3.69mmol)和碳酸钾(1.02g,7.37mmol)。在室温下搅拌过夜后,过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩,得到粗产物。将该物质通过硅胶快速色谱法(120g硅胶;洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化,得到1.60g(理论值的99%,纯度92%)标题化合物。

[1697] LC/MS[方法29]:R_t=0.96分钟;MS(ESIpos):m/z=402$[M+H]^+$。

[1698] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.53-7.56(m,1H),7.46(s,1H),7.40(s,1H),6.66(d,1H),6.04(s,2H),4.44(q,2H),4.27-4.33(m,4H),3.44-3.47(m,2H),3.04(s,3H),1.42(t,3H),1.33(t,3H)。

[1699] 中间体97A

[1700] 6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1701] 

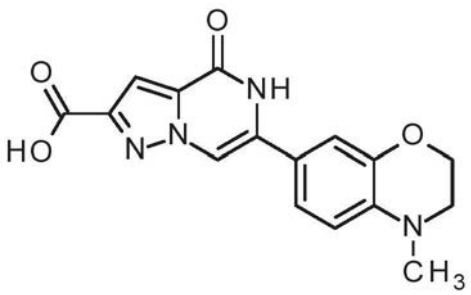
[1702] 向1-[2-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体96A,800mg,1.8mmol)在乙酸(20.0ml)中的溶液中加入乙酸铵(2.84g,36.7mmol),并将反应混合物在130℃下在氮气气氛下搅拌5小时。然后,将反应混合物冷却至室温,并倒入到水(50.0ml)中。粗产物通过过滤收集,并用水洗涤。将由此获得的固体通过硅胶柱色谱法(80g硅胶;洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 1:5)纯化,得到410mg(理论值的60%,纯度96%)标题化合物。

[1703] LC/MS[方法6]:R_t=1.00分钟;MS(ESIpos):m/z=355$[M+H]^+$。

[1704] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.58(s,1H),8.04(s,1H),7.38(s,1H),7.22-7.25(m,1H),7.12(s,1H),6.77(d,1H),4.35(q,2H),4.25-4.28(m,2H),3.31-3.33(m,2H),2.91(s,3H),1.34(t,3H)。

[1705] 中间体98A

[1706] 6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1707] 

[1708] 向6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-

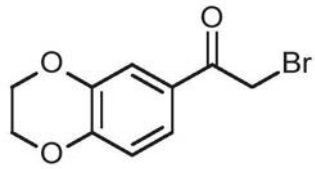
a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体97A,410mg,1.15mmol)和乙醇(10.0ml)的混合物中加入氢氧化钠(463mg,11.6mmol)在水(3.0ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。然后将混合物用水(10.0ml)稀释并蒸发掉乙醇。用1.0M盐酸将剩余混合物酸化至pH为3。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到334mg(理论值的83%,纯度94%)标题化合物。

[1709] LC/MS[方法2]:R_t=0.98分钟;MS(ESIpos):m/z=327$[M+H]^+$。

[1710] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.25(br.s,1H),11.53(s,1H),7.99(s,1H),7.31(s,1H),7.21-7.25(m,1H),7.12(s,1H),6.76(d,1H),4.25(t,2H),3.30-3.32(m,2H),2.90(s,3H)。

[1711] 中间体99A

[1712] 2-溴-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙酮

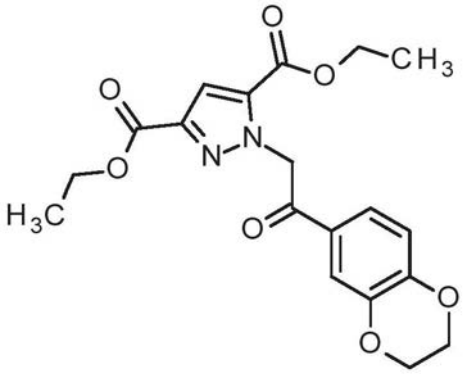
[1713] 

[1714] 将1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙酮(25.0g,140mmol)和苯基三甲基三溴化铵(52.7g,140mmol)在二氯甲烷(300ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤出铵盐,并将滤饼用乙酸乙酯洗涤。将滤液在减压下浓缩,并且无需进一步纯化即可将由此获得的固体产品用于下一步。产量:34.35g(理论值的95%)。

[1715] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.50-7.54(m,2H),6.91-6.95(m,1H),4.37(s,2H),4.27-4.35(m,4H)。

[1716] 中间体100A

[1717] 1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-5-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

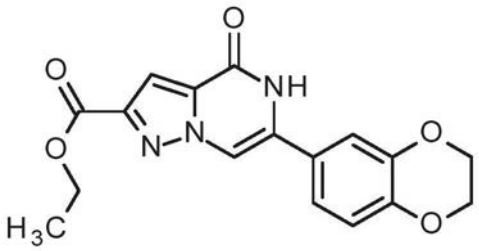
[1718] 

[1719] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(5.00g,23.6mmol)、2-溴-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙酮(中间体99A,6.66g,25.92mmol)和碳酸钾(3.58g,25.9mmol)在丙酮(100ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,蒸发滤液,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并蒸发,得到标题化合物。产量:8.00g(理论值的87%)。

[1720] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.56-7.59(m,2H),7.34(s,1H),7.05(d,1H),6.15(s,2H),4.28-4.37(m,6H),4.20(q,2H),1.30(t,3H),1.19(t,3H)。

[1721] 中间体101A

[1722] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

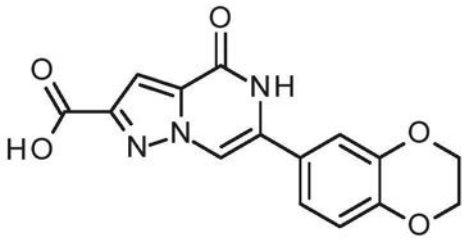
[1723] 

[1724] 向1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体100A,9.70g,25.0mmol)在乙酸(100ml)中的溶液中加入乙酸铵(38.5g,500mmol),并将混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将溶液倒入到冰水中。将沉淀物过滤出,用水洗涤并干燥,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:8.30g(粗产物,含有6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸)。

[1725] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.65(s,1H),8.10(s,1H),7.39(s,1H),7.23-7.34(m,2H),6.96(d,1H),4.29-4.36(m,6H),1.33(t,3H)。

[1726] 中间体102A

[1727] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1728] 

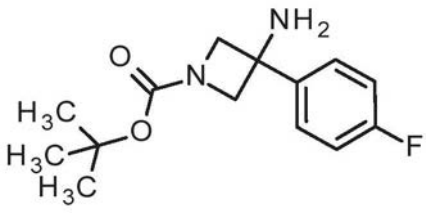
[1729] 在250ml圆底烧瓶中装入6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体101A,8.30g,24.3mmol)和乙醇(40ml)。加入氢氧化钠水溶液(20ml,3.0M),并将混合物在室温下搅拌4小时。然后,加入稀盐酸(3.0M)直至达到pH为6,沉淀物通过过滤收集,并用含有5%N,N-二甲基甲酰胺的乙醇洗涤。干燥滤饼,得到标题化合物。产量:4.30g(理论值的55%,纯度97%)。

[1730] LC/MS[方法2]:R_t=0.94分钟;MS(ESIpos):m/z=314[M+H]$^+$。

[1731] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.26(br.s,1H),11.65(s,1H),8.06(s,1H),7.31-7.33(m,2H),7.24(d,1H),6.97(d,1H),4.20-4.30(m,4H)。

[1732] 中间体103A

[1733] 3-氨基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1734] 

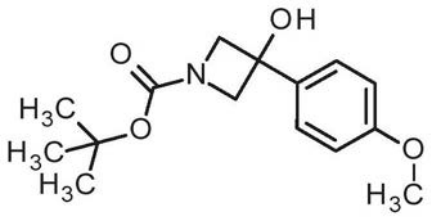
[1735] 向3-叠氮基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体45A,4.00g,13.7mmol)在甲醇(100ml)中的溶液中加入碳载钯(600mg,10%干负载在碳上的钯,50%用水润湿)。将所得混合物在室温下在氢气气氛(2-3atm)下剧烈搅拌24小时,然后通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩,得到标题化合物。产量:3.04g(理论值的73%,纯度88%)。

[1736] LC/MS[方法22]:R_t=1.74分钟;MS(ESIpos):m/z=211[M+H-C_4H_8]$^+$。

[1737] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.50-7.55(m,2H),7.15-7.21(m,2H),4.01(d,2H),3.91(d,2H),3.01(br.s,2H),1.38(s,9H)。

[1738] 中间体104A

[1739] 3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1740] 

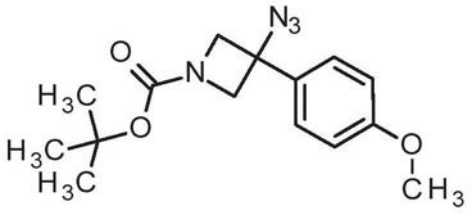
[1741] 向3-氧代氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(20.00g,117mmol)在THF(200ml)中的溶液中加入(4-甲氧基苯基)溴化镁(140ml,140mmol,1M的THF溶液)。将反应混合物在0℃下在氮气气氛下搅拌3小时。然后,加入饱和氯化铵水溶液(200ml),并将混合物用二氯甲烷(2x400ml)萃取。将合并的有机层用水(2x400ml)和盐水(2x400ml)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩并进行硅胶柱色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1),得到标题化合物。产量:27.10g(理论值的79%,纯度95%)。

[1742] LC/MS[方法8]:R_t=1.14分钟;MS(ESIpos):m/z=559[2M+H]$^+$。

[1743] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=1.50(s,9H),3.84(s,3H),4.17(d,2H),4.26(d,2H),6.94(d,2H),7.42(d,2H)。

[1744] 中间体105A

[1745] 3-叠氮基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

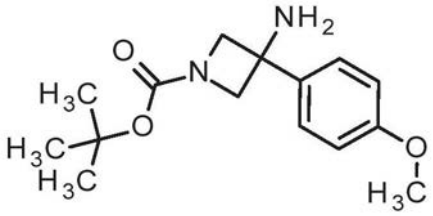
[1746] 

[1747] 在氮气气氛下,向3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体104A,10.0g,35.8mmol)在THF(200ml)中的溶液中加入三苯基膦(11.7g,44.8mmol)、叠氮磷酸二苯酯(10.0ml,46.5mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(9.16ml,46.5mmol)。在室温下搅拌16小时后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯15:1→4:1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:7.80g(理论值的71%)。

[1748] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.39(d,2H),7.01(d,2H),4.33(d,2H),4.16(d,2H),3.79(s,3H),1.39(s,9H)。

[1749] 中间体106A

[1750] 3-氨基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[1751] 

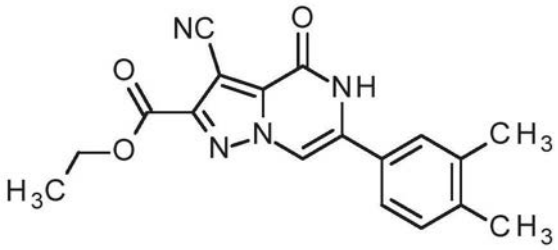
[1752] 将3-叠氮基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体105A,4.8g,15.8mmol)溶于甲醇(50.0ml)中,并加入10%活性炭载钯(800mg)。将混合物在氢气气氛(2-3atm)下在室温下搅拌过夜。然后,过滤出催化剂,并在减压下除去溶剂。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物。产量:3.16g(理论值的67%,纯度93%)。

[1753] LC/MS[方法1]:R_t=1.43分钟;MS(ESIpos):m/z=557$[2M+H]^+$。

[1754] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.40(d,2H),6.91(d,2H),3.99(d,2H),3.88(d,2H),3.74(s,3H),2.45(s,2H),1.39(s,9H)。

[1755] 中间体107A

[1756] 3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1757] 

[1758] 将6-(3,4-二甲基苯基)-3-碘-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体90A,900mg,2.06mmol)和氰化亚铜(I)(369mg,4.12mmol)在DMF(18.7ml)中的混合物在150℃下搅拌90分钟。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(150ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:740mg(定量,纯度94%)。

[1759] LC/MS[方法3]:R_t=1.85分钟;MS(ESIneg):m/z=335$[M-H]^-$。

[1760] 中间体108A

[1761] 3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

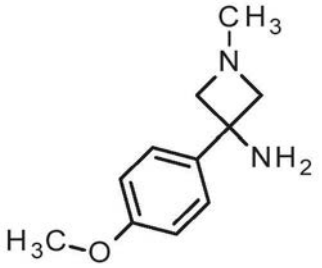
[1762] 

[1763] 将3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体107A,740mg,纯度94%,2.07mmol)和氢氧化锂(495mg,20.7mmol)在乙醇(8.3ml)和水(4.2ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。在减压下除去乙醇,并将所得悬浮液用水稀释至80ml的最终体积。然后,加入1.0M的盐酸,直至pH为2,并将固体通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:410mg(理论值的62%)。

[1764] LC/MS[方法7]:R_t=0.69分钟;MS(ESIneg):m/z=307$[M-H]^-$。

[1765] 中间体109A

[1766] 3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺

[1767] 

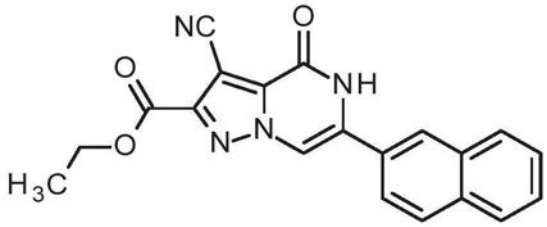
[1768] 在0℃下,向3-叠氮基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体105A,4.80g,15.8mmol)在THF(80ml)中的溶液中分批加入氢化铝锂(2.39g,63.1mmol)。将反应在室温下搅拌20分钟,并在60℃下搅拌2小时。然后,将反应混合物冷却至-20℃,并加入十水硫酸钠,直至没有观察到进一步的放热反应。在过滤出固体后,将滤液蒸发,并通过硅胶快速色谱法[洗脱液:0-5%甲醇的二氯甲烷溶液(+0.5%三乙胺)]纯化残余物,得到标题化合物。产量:1.67g(理论值的50%,纯度90%)。

[1769] LC/MS[方法1]:R_t=0.58分钟;MS(ESIpos):m/z=193$[M+H]^+$。

[1770] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.45(d,2H),6.89(d,2H),3.73(s,3H),3.53(d,2H),3.20(d,2H),2.31(s,3H)。

[1771] 中间体110A

[1772] 3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

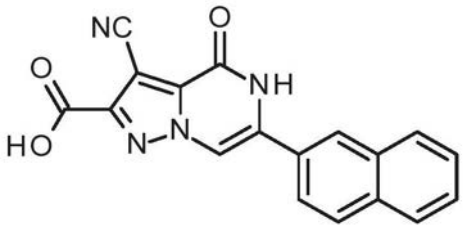
[1773] 

[1774] 将3-碘-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体80A,2.50g,5.44mmol)和氰化亚铜(I)(975mg,10.9mmol)在DMF(50.0ml)中的混合物在150℃下搅拌90分钟。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(300ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:2.00g(理论值的94%,纯度92%)。

[1775] LC/MS[方法3]:R_t=1.84分钟;MS(ESIneg):m/z=357$[M-H]^-$。

[1776] 中间体111A

[1777] 3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1778] 

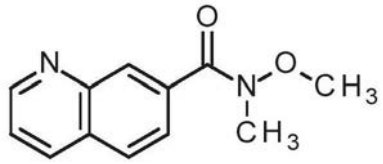
[1779] 将3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间

体110A,1.95g,5.44mmol)和氢氧化锂(1.30g,54.4mmol)在乙醇(22ml)和水(11ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。在减压下除去乙醇,并将所得悬浮液用水稀释至100ml的最终体积。然后,加入1.0M的盐酸,直至pH为2,并将固体通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:1.75g(理论值的97%)。

[1780] LC/MS[方法3]:R_t=1.22分钟;MS(ESIneg):m/z=329$[M-H]^-$。

[1781] 中间体112A

[1782] N-甲氧基-N-甲基喹啉-7-甲酰胺

[1783] 

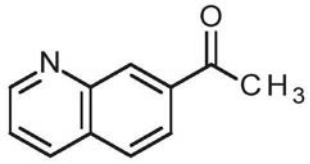
[1784] 将N-甲氧基甲胺盐酸盐(4.96g,50.8mmol)和三乙胺(18.70g,185mmol)加入到喹啉-7-甲酸(8.00g,46.2mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(9.74g,50.8mmol)和1-羟基苯并三唑(7.78g,50.8mmol)在二氯甲烷(160ml)中的悬浮液中。将混合物在环境温度下搅拌过夜。然后将反应混合物用二氯甲烷(100ml)稀释,并用碳酸钠水溶液(2x100ml)和水(3x100ml)洗涤。将水层用二氯甲烷(3x100ml)萃取,并将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。产量:7.66g(理论值的69%,纯度90%)。

[1785] LC/MS[方法6]:R_t=0.64分钟;MS(ESIpos):m/z=217$[M+H]^+$。

[1786] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.95-8.97(m,1H),8.43(s,1H),8.18(d,1H),7.79-7.86(m,2H),7.44-7.47(m,1H),3.58(s,3H),3.42(s,3H)。

[1787] 中间体113A

[1788] 1-(喹啉-7-基)乙酮

[1789] 

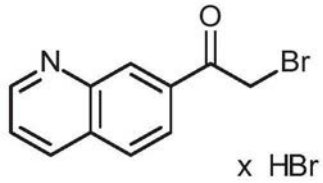
[1790] 将N-甲氧基-N-甲基喹啉-7-甲酰胺(中间体112A,7.66g,31.9mmol,纯度90%)在THF(150ml)中的溶液用氮气脱气三次。随后,在0℃下缓慢加入甲基溴化镁(38.3ml,38.3mmol,1.0M的THF溶液)。在加入完全后,将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入水(100ml),并将混合物用乙酸乙酯(5x100ml)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。产量:4.30g(理论值的77%,纯度97%)。

[1791] LC/MS[方法6]:R_t=0.69分钟;MS(ESIpos):m/z=172$[M+H]^+$。

[1792] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=9.01-9.02(m,1H),8.71(s,1H),8.23(d,1H),8.14(dd,1H),7.90(d,1H),7.51-7.54(m,1H),2.77(s,3H)。

[1793] 中间体114A

[1794] 2-溴-1-(喹啉-7-基)乙酮氢溴酸盐

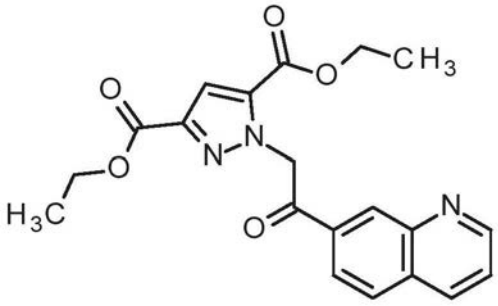
[1795] 

[1796] 将1-(喹啉-7-基)乙酮(中间体113A,3.30g,18.7mmol,97%纯度)、溴(5.99g,37.5mmol)和氢溴酸(3.47g,20.6mmol,48%的水溶液)在二氯甲烷(150ml)中的混合物在室温下搅拌2天。沉淀物通过过滤收集,用二氯甲烷洗涤并干燥,得到粗的2-溴-1-(喹啉-7-基)乙酮氢溴酸盐(9.00g,LC/MS纯度71%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1797] LC/MS[方法6]:R_t=0.87分钟;MS(ESIpos):m/z=250$[M+H]^+$。

[1798] 中间体115A

[1799] 1-[2-氧代-2-(喹啉-7-基)乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1800] 

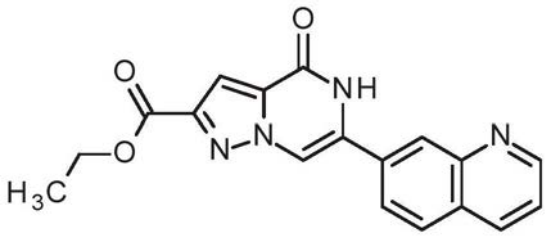
[1801] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(3.00g,14.1mmol)、2-溴-1-(喹啉-7-基)乙酮氢溴酸盐(中间体114A,6.59g,14.1mmol,纯度71%)和碳酸钾(2.15g,15.6mmol)在丙酮(40.0ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,蒸发滤液,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并蒸发,得到标题化合物。产量:3.42g(理论值的63%)。

[1802] LC/MS[方法5]:R_t=0.99分钟;MS(ESIpos):m/z=382$[M+H]^+$。

[1803] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.07-9.09(m,1H),8.84(s,1H),8.51(d,1H),8.18(d,1H),8.10(d,1H),7.70-7.73(m,1H),7.38(s,1H),6.46(s,2H),4.33(q,2H),4.20(q,2H),1.32(t,3H),1.16(t,3H)。

[1804] 中间体116A

[1805] 4-氧代-6-(喹啉-7-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1806] 

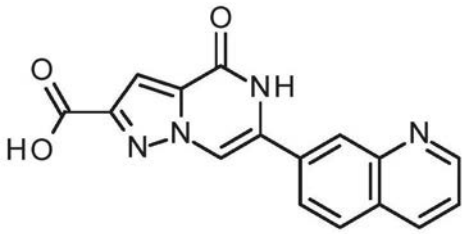
[1807] 将乙酸铵(13.8g,179mmol)加入到1-[2-氧代-2-(喹啉-7-基)乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体115A,3.42g,8.97mmol)在乙酸(50ml)中的溶液中,并将混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将溶液倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物。产量:2.80g(理论值的84%,纯度90%)。

[1808] LC/MS[方法6]:R_t=0.81分钟;MS(ESIpos):m/z=335$[M+H]^+$。

[1809] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.79(s,1H),8.97-8.99(m,1H),8.41-8.46(m,3H),8.10(d,1H),7.97(d,1H),7.58-7.61(m,1H),7.45(s,1H),4.36(q,2H),1.34(t,3H)。

[1810] 中间体117A

[1811] 4-氧代-6-(喹啉-7-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1812] 

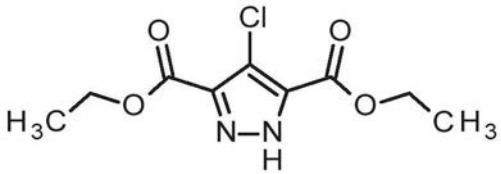
[1813] 在100ml圆底烧瓶中装入4-氧代-6-(喹啉-7-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体116A,2.80g,7.54mmol,纯度90%)和乙醇(20ml)。加入氢氧化钠水溶液(15.0ml,3.0M),并将混合物在室温下搅拌4小时。然后加入盐酸(3.0M),直至pH为6。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:1.86g(理论值的79%,纯度98%)。

[1814] LC/MS[方法30]:R_t=0.69分钟;MS(ESIpos):m/z=307$[M+H]^+$。

[1815] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.11(s,1H),9.12(d,1H),8.72-8.75(m,1H),8.51(s,1H),8.43(s,1H),8.24(d,1H),8.10(d,1H),7.79-7.83(m,1H),7.39(s,1H)。

[1816] 中间体118A

[1817] 4-氯-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

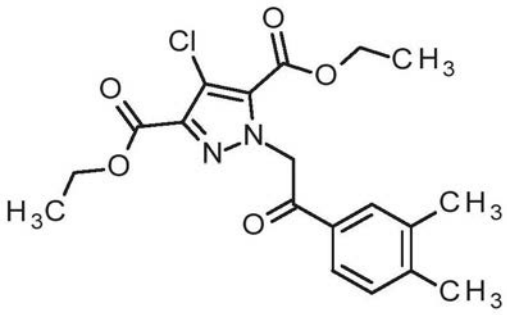
[1818] 

[1819] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(20.0g,94.2mmol)在乙酸(360ml)中的溶液中滴加次氯酸钠溶液(220ml,9%的水溶液)。在室温下搅拌6小时后,将反应混合物在减压下浓缩以除去乙酸,并将剩余混合物用水(1000ml)稀释。加入1.0M盐酸,直至pH为4,并将混合物用乙酸乙酯(3x700ml)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/石油醚 1:1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:20.0g(理论值的76%,纯度88%)。

[1820] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.93(br.s,1H),4.43-4.30(m,4H),1.39-1.30(m,6H)。

[1821] 中间体119A

[1822] 4-氯-1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

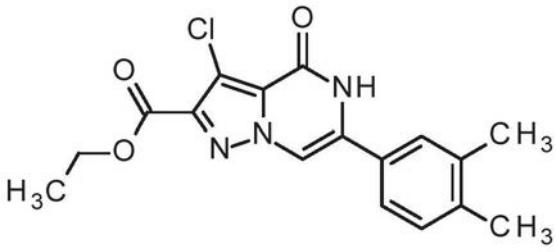
[1823] 

[1824] 向4-氯-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体118A,9.10g,36.89mmol)在丙酮(200ml)中的溶液中加入2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙酮(中间体20A,11.10g,36.89mmol,纯度75%)和碳酸钾(7.65g,55.34mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤饼用乙酸乙酯洗涤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯/石油醚(132ml,1:10)并搅拌30分钟。固体通过过滤收集并干燥,得到标题化合物(11.00g,理论值的64%,纯度84%)。

[1825] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.80(s,1H),7.77(dd,1H),7.35(d,1H),6.19(s,2H),4.41-4.26(m,2H),4.20(q,2H),2.31(s,3H),2.30(s,3H),1.29(t,3H),1.12(t,3H)。

[1826] 中间体120A

[1827] 3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

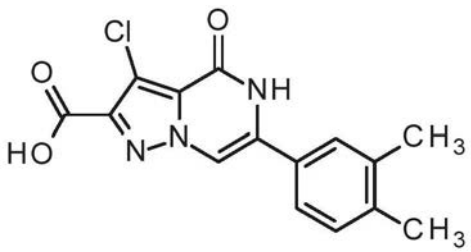
[1828] 

[1829] 将乙酸铵(31.43g,274.15mmol)加入到4-氯-1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体119A,6.40g,13.71mmol,纯度84%)在乙酸(80ml)中的溶液中,并将混合物在120℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(150ml)中,并过滤出沉淀物。将滤饼用水洗涤,并在空气中干燥,得到5.02g(理论值的95%,纯度90%)标题化合物。

[1830] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.73(br.s,1H),8.12(s,1H),7.61-7.53(m,1H),7.48(dd,1H),7.26(d,1H),4.37(q,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.35(t,3H)。

[1831] 中间体121A

[1832] 3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1833] 

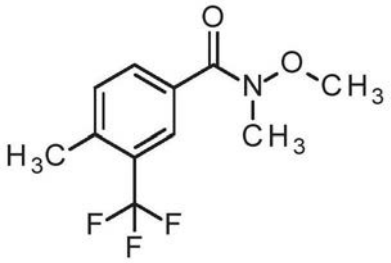
[1834] 向3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

(中间体120A,4.80g,12.49mmol,纯度90%)在乙醇(200ml)中的溶液中加入氢氧化钠(5.35g,124.93mmol)在水(40ml)中的溶液。在室温下搅拌3小时后,向反应混合物中加入2.0M的盐酸以调节pH值至1。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到4.13g(理论值的94%,纯度90%)标题化合物。

[1835] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.50(br.s,1H),11.68(s,1H),8.06(s,1H),7.56(s,1H),7.48(dd,1H),7.25(d,1H),2.28(s,3H),2.27(br.s,3H)。

[1836] 中间体122A

[1837] N-甲氧基-N,4-二甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1838] 

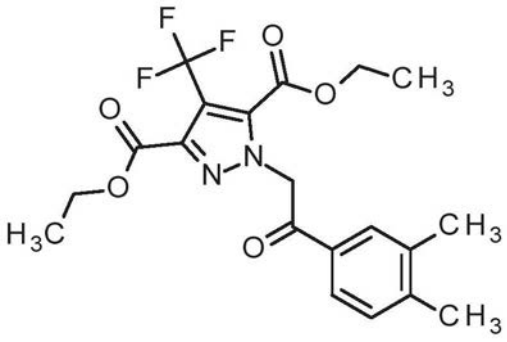
[1839] 向4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸(10.0g,49.0mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(10.33g,53.9mmol)和1-羟基苯并三唑(8.25g,53.9mmol)在二氯甲烷(250ml)中的悬浮液中加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(5.26g,53.9mmol)和三乙胺(19.83g,196mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用水稀释,并用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到10.40g(理论值的86%)标题化合物。

[1840] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.98(s,1H),7.78(d,1H),7.32(d,1H),3.54(s,3H),3.37(s,3H),2.52(s,3H)。

[1841] ^{19}F-NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-61.86(s,3F)。

[1842] 中间体123A

[1843] 1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

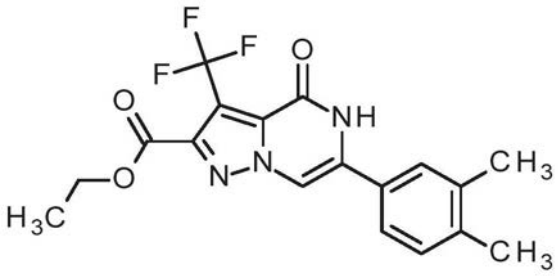
[1844] 

[1845] 向4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,1.00g,3.57mmol)在丙酮(31ml)中的溶液中加入2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙酮(中间体20A,1.62g,纯度60%,4.28mmol)和碳酸钾(1.23g,8.92mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。然后过滤反应混合物,将滤饼用丙酮洗涤,并将合并的滤液蒸发至干,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:2.20g(定量,LC/MS纯度83%)。

[1846] LC/MS[方法3]:R_t=2.35分钟;MS(ESIpos):m/z=427$[M+H]^+$。

[1847] 中间体124A

[1848] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1849] 

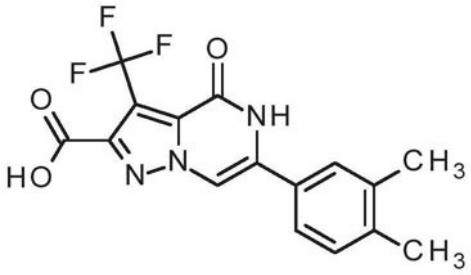
[1850] 将1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体123A,2.20g,纯度83%,4.28mmol)和乙酸铵(13.2g,171mmol)在乙酸(86ml)中的混合物加热至110℃,保持4天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(400ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,用乙酸乙酯(10ml)和MTBE(50ml)洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:1.02g(理论值的69%,纯度96%)。将以上获得的滤液浓缩至干,并将残余物用MTBE研磨。固体通过过滤收集并干燥得到第二批标题化合物。产量:88.4mg(理论值的5%,纯度93%)。

[1851] LC/MS[方法3]:R_t=2.05分钟;MS(ESIpos):m/z=380$[M+H]^+$。

[1852] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.03(s,1H),8.19(s,1H),7.58(s,1H),7.50(d,1H),7.26(d,1H),4.39(q,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.33(t,3H)。

[1853] 中间体125A

[1854] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1855] 

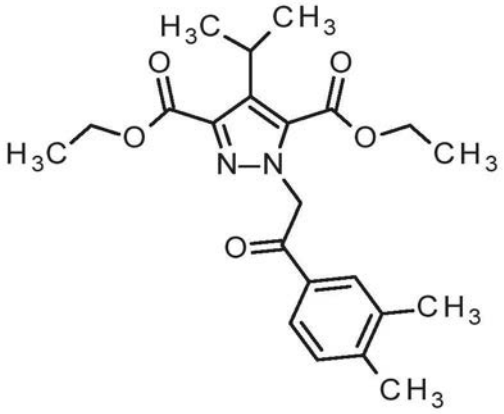
[1856] 将6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体124A,1.10g,2.90mmol)和氢氧化锂(694mg,29.0mmol)在乙醇(12ml)和水(6.0ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。然后在减压下除去乙醇。将剩余的水相用水稀释至100ml的最终体积,并通过加入1.0M的盐酸使其pH为2。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.01g(理论值的99%)。

[1857] LC/MS[方法3]:R_t=1.42分钟;MS(ESIpos):m/z=352$[M+H]^+$。

[1858] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.99(s,1H),8.14(s,1H),7.58(s,1H),7.49(dd,1H),7.26(d,1H),2.29(s,3H),2.28(s,3H)。

[1859] 中间体126A

[1860] 1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

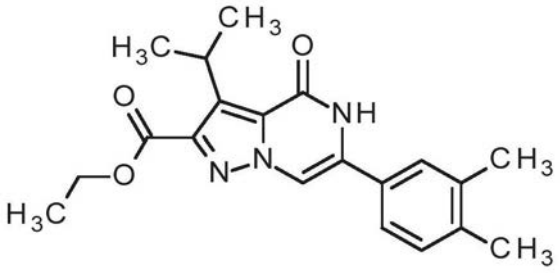
[1861] 

[1862] 将4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体16A,2.00g,7.87mmol)、2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙-1-酮(中间体20A,2.55g,纯度70%,7.87mmol)和碳酸钾(2.72g,19.7mmol)在丙酮(69ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,并将滤液蒸发,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:3.90g(理论值的80%,纯度65%)。

[1863] LC/MS[方法7]:R_t=1.26分钟;MS(ESIpos):m/z=401$[M+H]^+$。

[1864] 中间体127A

[1865] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1866] 

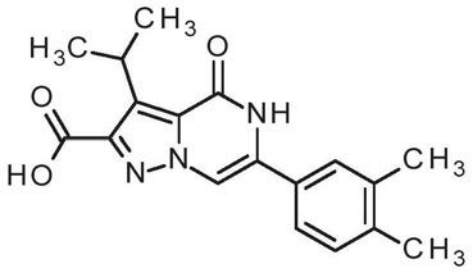
[1867] 将1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体126A,3.90g,纯度65%,6.33mmol)和乙酸铵(19.5g,253mmol)在乙酸(63ml)中的混合物在110℃下加热48小时。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(700ml)中。将沉淀物过滤出,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:2.20g(理论值的84%,纯度85%)。

[1868] LC/MS[方法3]:R_t=2.22分钟;MS(ESIpos):m/z=354$[M+H]^+$。

[1869] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.47(s,1H),8.03(d,1H),7.56(s,1H),7.47(dd,1H),7.24(d,1H),4.36-4.31(m,2H),4.17-4.08(m,1H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.37(d,6H),1.35-1.31(m,3H)。

[1870] 中间体128A

[1871] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1872] 

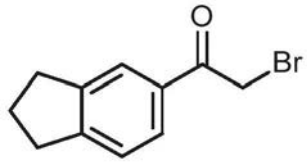
[1873] 将6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体127A,2.20g,6.22mmol)和氢氧化锂(745mg,31.1mmol)在甲醇(100ml)和水(20ml)中的混合物在50℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,蒸发出甲醇,并用水将含水残余物稀释至400ml的最终体积。然后,加入1.0M的盐酸,将沉淀物过滤出,并在减压下干燥,得到标题化合物。产量:2.00g(理论值的96%,纯度97%)。

[1874] LC/MS[方法7]:R_t=0.91分钟;MS(ESIpos):m/z=326$[M+H]^+$。

[1875] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.43(s,1H),7.96(s,1H),7.56(s,1H),7.47(dd,1H),7.24(d,1H),4.18-4.08(m,1H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.37(d,6H)。

[1876] 中间体129A

[1877] 2-溴-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙-1-酮

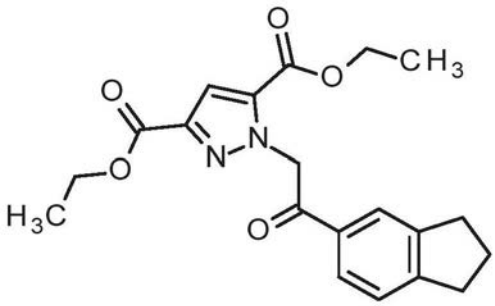
[1878] 

[1879] 在室温下,将三甲基苯基三溴化铵(11.7g,31.2mmol)分批加入到1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙-1-酮(5.00g,31.2mmol)在THF(50ml)中的溶液中。随后将混合物在室温下搅拌。在反应完全后,过滤混合物,并将滤液浓缩,得到粗产物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:10.0g(理论值的94%,纯度70%)。

[1880] LC/MS[方法7]:R_t=1.04分钟;MS(ESIpos):m/z=239$[M+H]^+$。

[1881] 中间体130A

[1882] 1-[2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

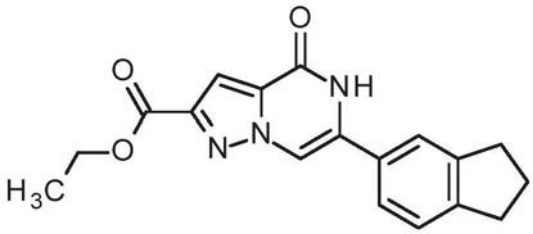
[1883] 

[1884] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(5.95g,28.0mmol)、2-溴-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙-1-酮(中间体129A,9.57g,纯度70%,28.0mmol)和碳酸钾(9.68g,70.1mmol)在丙酮(250ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,并将滤液浓缩,得到粗产物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:10.4g(理论值的65%,纯度65%)。

[1885] LC/MS[方法7]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=371$[M+H]^+$。

[1886] 中间体131A

[1887] 6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1888] 

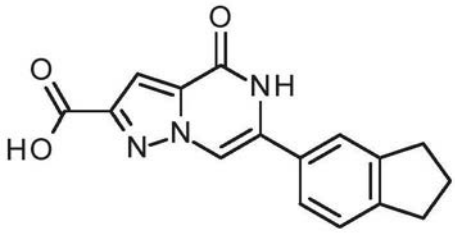
[1889] 将1-[2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体130A,10.4g,纯度65%,18.3mmol)和乙酸铵(35.2g,456mmol)在乙酸(110ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(700ml)中。将沉淀物过滤出,用MTBE(200ml)洗涤,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:3.30g(理论值的51%,纯度92%)。

[1890] LC/MS[方法3]:R_t=1.80分钟;MS(ESIpos):m/z=324$[M+H]^+$。

[1891] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.58(br.s,1H),8.09(s,1H),7.61(s,1H),7.49(dd,1H),7.40(d,1H),7.34(d,1H),4.35(q,2H),2.94-2.88(m,4H),2.09-2.02(m,2H),1.33(t,3H)。

[1892] 中间体132A

[1893] 6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1894] 

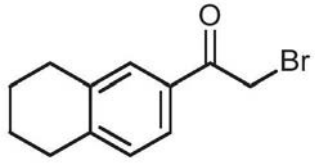
[1895] 将6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体131A,3.30g,10.2mmol)和氢氧化锂(1.22g,51.0mmol)在甲醇(100ml)和水(20ml)中的混合物在50℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,蒸发出甲醇,并用水稀释含水残余物。然后,通过添加1.0M的盐酸酸化混合物。过滤出沉淀物并在减压下浓缩,得到标题化合物。产量:2.80g(理论值的93%)。

[1896] LC/MS[方法3]:R_t=1.33分钟;MS(ESIneg):m/z=294$[M-H]^-$。

[1897] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.57(br.s,1H),11.69(s,1H),8.05(s,1H),7.61(s,1H),7.50(d,1H),7.36-7.33(m,2H),2.96-2.87(m,4H),2.10-2.01(m,2H)。

[1898] 中间体133A

[1899] 2-溴-1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙-1-酮

[1900] 

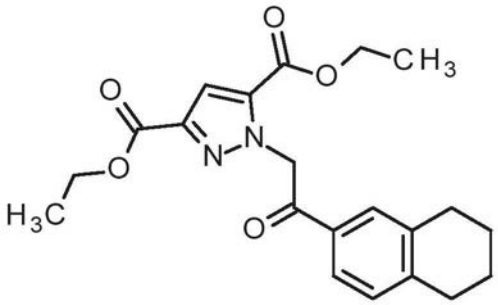
[1901] 在室温下,将三甲基苯基三溴化铵(2.16g,5.74mmol)分批加入到1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙-1-酮(1.00g,5.74mmol)在THF(10ml)中的溶液中。随后将混合物在室温下搅

拌。在反应完全后，过滤混合物并浓缩滤液，得到粗产物，其无需进一步纯化即可用于下一步。产量：1.70g（理论值的78％，纯度67％）。

[1902] LC/MS[方法7]：R_t＝1.10分钟；MS(ESIpos)：m/z＝255[M+H]+。

[1903] 中间体134A

[1904] 1-[2-氧代-2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

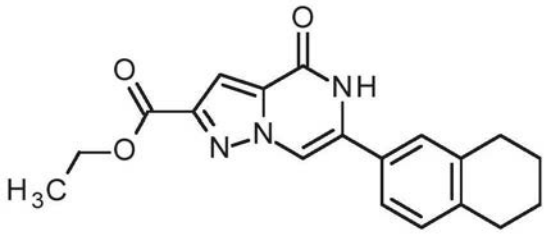
[1905] 

[1906] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(955mg，4.50mmol)、2-溴-1-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙-1-酮(中间体133A，1.70g，纯度67％，4.50mmol)和碳酸钾(1.55g，11.2mmol)在丙酮(40ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后过滤混合物并浓缩滤液，得到粗产物，其无需进一步纯化即可用于下一步。产量：1.93g（理论值的67％，纯度60％）。

[1907] LC/MS[方法7]：R_t＝1.21分钟；MS(ESIpos)：m/z＝385$[M+H]^+$。

[1908] 中间体135A

[1909] 4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

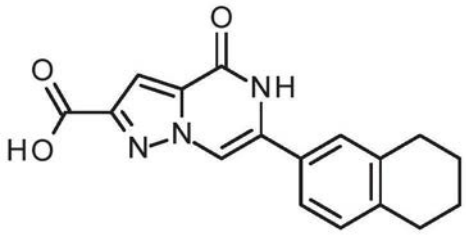
[1910] 

[1911] 将1-[2-氧代-2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体134A，1.93g，纯度60％，3.01mmol)和乙酸铵(5.80g，75.3mmol)在乙酸(30ml)中的混合物在110℃下加热3天。在冷却至室温后，将混合物倒入到水(200ml)中。将沉淀物过滤出，用乙酸乙酯(300ml)和MTBE(200ml)洗涤，并在减压下干燥，得到粗的标题化合物，其无需进一步纯化即可用于下一步。产量：1.10g（理论值的88％，纯度81％）。

[1912] LC/MS[方法3]：R_t＝1.93分钟；MS(ESIpos)：m/z＝338$[M+H]^+$。

[1913] 中间体136A

[1914] 4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1915] 

[1916] 将4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

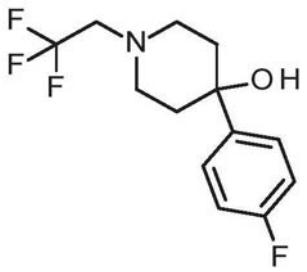
(中间体135A,1.10g,3.26mmol)和氢氧化锂(390mg,16.3mmol)在乙醇(60ml)和水(10ml)中的混合物在50℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,蒸馏出乙醇,并用水稀释含水残余物。然后,通过加入1.0M盐酸将混合物酸化。将沉淀物过滤出,并在减压下干燥。粗产物通过制备型HPLC(方法P5)纯化,得到标题化合物。产量:340mg(理论值的33%,纯度98%)。

[1917] LC/MS[方法7]:R_t=0.80分钟;MS(ESIpos):m/z=310$[M+H]^+$。

[1918] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.05(br.s,1H),11.67(s,1H),8.07(s,1H),7.50-7.44(m,2H),7.35(d,1H),7.17(d,1H),2.81-2.73(m,4H),1.80-1.73(m,4H)。

[1919] 中间体137A

[1920] 4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-醇

[1921] 

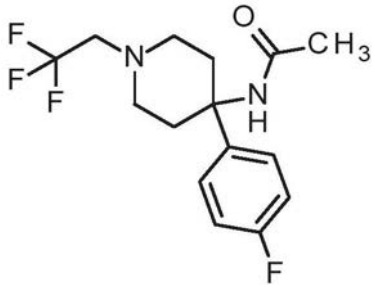
[1922] 在0℃下,向(4-氟苯基)溴化镁(2.8ml,1.0M的THF溶液,2.8mmol)中滴加1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-酮(426mg,2.35mmol)的THF(8.0ml)溶液。在加入完全后,除去冷却浴,并在室温下继续搅拌3小时。然后用冰冷却的碳酸氢钠溶液将反应淬灭,并用乙酸乙酯(4x20ml)萃取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:585mg(理论值的75%,纯度84%)。

[1923] LC/MS[方法3]:R_t=1.49分钟;MS(ESIpos):m/z=278$[M+H]^+$。

[1924] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.55-7.48(m,2H),7.11(t,2H),4.91(s,1H),3.18(q,2H),2.86-2.67(m,4H),1.97-1.85(m,2H),1.60-1.49(m,2H)。

[1925] 中间体138A

[1926] N-[4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]乙酰胺

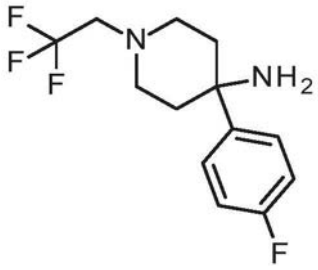
[1927] 

[1928] 在0℃下,将浓硫酸(420μl,7.9mmol)滴加到4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-醇(中间体137A,364mg,1.31mmol)在乙腈(5.6ml)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。然后,加入冰水,并将混合物用MTBE(2x20ml)洗涤。丢弃有机层,并通过加入1.0M的氢氧化钠水溶液使水层达到碱性pH。用乙酸乙酯(3x30ml)萃取水层,并将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:318mg(理论值的73%,纯度96%)。

[1929] LC/MS[方法7]:R_t=0.71分钟;MS(ESIpos):m/z=319$[M+H]^+$。

[1930] 中间体139A

[1931] 4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺

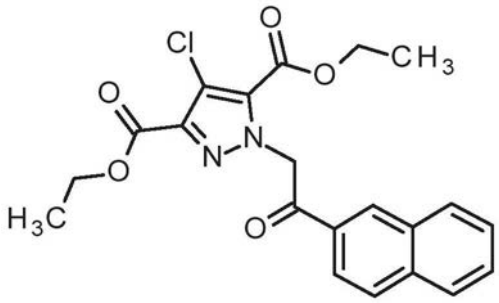
[1932] 

[1933] 将N-[4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]乙酰胺(中间体138A,316mg,992μmol)和盐酸(4.0ml,6.0M)的混合物加热回流4天。在冷却至室温后,加入冰水(80ml),并通过加入1.0M的氢氧化钠水溶液使混合物达到碱性pH。用乙酸乙酯(4x50ml)萃取水相,并将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:285mg(理论值的67%,纯度64%)。

[1934] LC/MS[方法4]:R_t=1.52分钟;MS(ESIpos):m/z=277[M+H]$^+$。

[1935] 中间体140A

[1936] 4-氯-1-[2-(萘-2-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

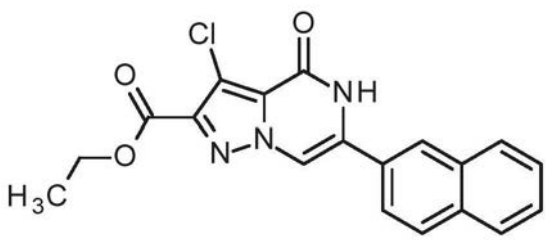
[1937] 

[1938] 向4-氯-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体118A,10.0g,纯度88%,35.7mmol)在丙酮(150ml)中的溶液中加入2-溴-1-(2-萘基)乙酮(11.85g,纯度75%,35.7mmol)和碳酸钾(7.40g,53.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩。将残余物悬浮于乙酸乙酯/石油醚(300ml,1:10)中,并搅拌30分钟。通过过滤收集固体,得到标题化合物。产量:11.00g(理论值的67%,纯度91%)。

[1939] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.81(s,1H),8.15(d,1H),8.08(d,1H),8.04(d,1H),8.02-7.97(m,1H),7.79-7.69(m,1H),7.69-7.64(m,1H),6.39(s,2H),4.33(q,2H),4.20(q,2H),1.30(t,3H),1.10(t,3H)。

[1940] 中间体141A

[1941] 3-氯-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1942] 

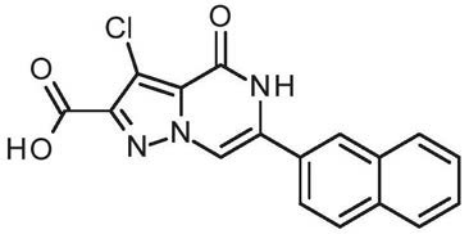
[1943] 将乙酸铵(22.0g,285mmol)加入到4-氯-1-[2-(萘-2-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-

3,5-二甲酸二乙酯(中间体140A,6.50g,纯度91%,14.3mmol)在乙酸(100ml)中的溶液中。将反应混合物在120℃下搅拌18小时。然后,将混合物倒入到冰水中,并将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,然后在空气中干燥,得到标题化合物。产量:5.20g(理论值的94%,纯度95%)。

[1944] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.92(br.s,1H),8.36(d,1H),8.32(s,1H),8.02(d,1H),7.99-7.93(m,2H),7.85(dd,1H),7.63-7.55(m,2H),4.36(q,2H),1.33(t,3H)。

[1945] 中间体142A

[1946] 3-氯-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

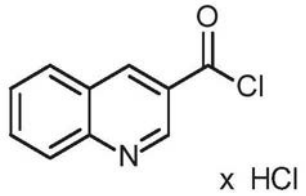
[1947] 

[1948] 将氢氧化钠(5.66g,141.4mmol,溶于40ml水中)的水溶液加入到3-氯-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体141A,5.20g,14.1mmol)和乙醇(100ml)的混合物中。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,蒸馏出乙醇,并将剩余混合物用水(100ml)稀释并用MTBE(2x100ml)洗涤。丢弃有机相,并通过加入2.0M盐酸使水层的pH为1。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物。产量:4.42g(理论值的90%,纯度98%)。

[1949] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=13.55(br.s,1H),11.91(s,1H),8.43-8.36(m,1H),8.30(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.94(m,2H),7.88(dd,1H),7.72-7.51(m,2H)。

[1950] 中间体143A

[1951] 喹啉-3-羰基氯盐酸盐

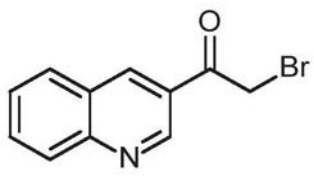
[1952] 

[1953] 将喹啉-3-甲酸(8.00g,46.2mmol)在亚硫酰氯(80ml)中的溶液回流2小时。在冷却至室温后,将反应溶液与甲苯一起在减压下共蒸发三次,得到粗标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:8.60g(理论值的81%)。

[1954] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.40(s,1H),9.25-9.30(m,1H),8.31-8.35(m,1H),8.21-8.27(m,1H),8.02-8.06(m,1H),7.79-7.86(m,1H)。

[1955] 中间体144A

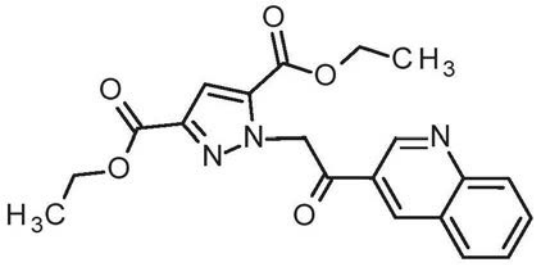
[1956] 2-溴-1-(喹啉-3-基)乙酮

[1957] 

[1958] 在室温下,向喹啉-3-羰基氯盐酸盐(中间体143A,8.60g,37.7mmol)在四氢呋喃(45ml)和乙腈(45ml)中的溶液中滴加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷在乙醚中的溶液(37.7ml,2.0M的溶液,75.4mmol)。在搅拌1小时后,在0℃下加入40%的氢溴酸溶液(17ml)。将所得混合物在室温下再搅拌30分钟,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)调节至pH为8,并用乙酸乙酯(2x200ml)萃取。将合并的有机层用水(2x200ml)和盐水(2x200ml)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发滤液,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:9.00g(理论值的95%)。

[1959] 中间体145A

[1960] 1-[2-氧代-2-(喹啉-3-基)乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1961] 

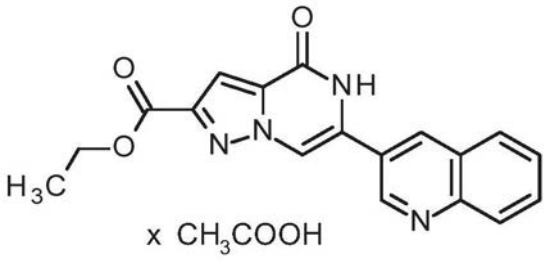
[1962] 向2-溴-1-(喹啉-3-基)乙酮(中间体144A,9.00g,36.0mmol)的丙酮(90ml)溶液中加入1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(7.60g,36.0mmol)和碳酸钾(9.93g,72.0mmol)。在室温下搅拌过夜后,过滤出固体。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 2:1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:5.00g(理论值的34%,纯度93%)。

[1963] LC/MS[方法23]:R_t=0.91分钟;MS(ESIpos):m/z=382$[M+H]^+$。

[1964] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.38(s,1H),9.23(s,1H),8.22-8.24(m,1H),8.14-8.17(m,1H),7.97-8.01(m,1H),7.77-7.81(m,1H),7.40(s,1H),6.43(s,2H),4.33(q,2H),4.21(q,2H),1.30(t,3H),1.19(t,3H)。

[1965] 中间体146A

[1966] 3-[2-(乙氧基羰基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]喹啉鎓乙酸盐

[1967] 

[1968] 向1-[2-氧代-2-(喹啉-3-基)乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体145A,5.00g,13.1mmol)在乙酸(60ml)中的溶液中加入乙酸铵(20.2g,262mmol)。将所得混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。将沉淀物通过过滤收集,用水(2x100ml)洗涤,并在减压下干燥,得到标题化合物。产量:2.60g(理论值的48%,纯度96%)。

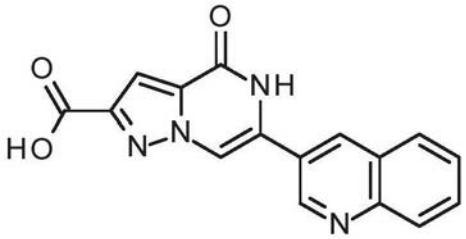
[1969] LC/MS[方法6]:R_t=0.91分钟;MS(ESIpos):m/z=335$[M+H]^+$。

[1970] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.05(s,1H),11.95(s,1H),9.25(s,1H),8.77(s,1H),8.51(s,1H),8.04-8.10(m,1H),7.85(t,1H),7.70-7.73(m,1H),7.47(s,1H),4.36

(q,2H),1.35(t,3H)。

[1971] 中间体147A

[1972] 4-氧代-6-(喹啉-3-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1973] 

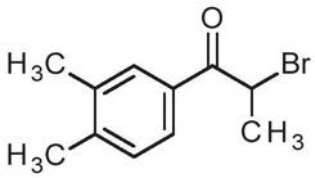
[1974] 向3-[2-(乙氧基羰基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]喹啉鎓乙酸盐(中间体146A,2.60g,6.6mmol)在乙醇(54ml)和水(6ml)中的溶液中加入氢氧化钠(2.64g,65.9mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,将反应混合物用水(40ml)稀释,并用乙酸乙酯(2x60ml)洗涤。丢弃有机相,并用1.0M盐酸将水层调节至pH为7。固体通过过滤收集,并在减压下干燥,得到标题化合物。产量:1.91g(理论值的91%,纯度97%)。

[1975] LC/MS[方法2]:R_t=0.83分钟;MS(ESIpos):m/z=307$[M+H]^+$。

[1976] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.84(br.s,1H),9.26(s,1H),8.76(s,1H),8.50(s,1H),8.01-8.08(m,2H),7.79-7.85(m,1H),7.66-7.71(m,1H),7.20(s,1H)。

[1977] 中间体148A

[1978] 2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)丙-1-酮

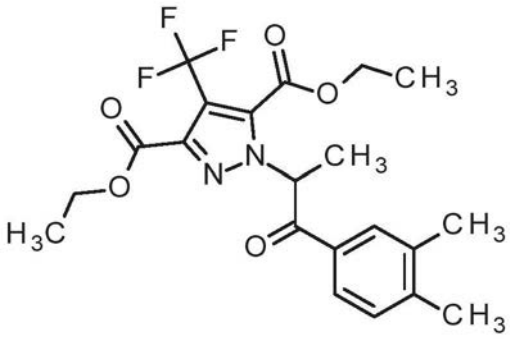
[1979] 

[1980] 将三甲基苯基三溴化铵(4.63g,12.3mmol)加入到1-(3,4-二甲基苯基)丙-1-酮(2.00g,12.3mmol)的THF(22ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,并蒸发滤液,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:4.56g(定量,纯度65%)。

[1981] LC/MS[方法3]:R_t=2.09分钟;MS(ESIpos):m/z=241$[M+H]^+$。

[1982] 中间体149A

[1983] 1-[2-(3,4-二甲基苯基)-1-甲基-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[1984] 

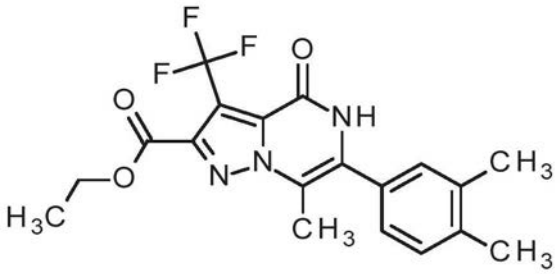
[1985] 将4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,2.83g,10.1mmol)、2-

溴-1-(3,4-二甲基苯基)丙-1-酮(中间体148A,4.50g,纯度65%,12.1mmol)和碳酸钾(3.49g,25.3mmol)在丙酮(89ml)中的混合物在室温下搅拌3小时。然后过滤出混合物,并将滤饼用丙酮充分洗涤。蒸发合并的滤液,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:6.06g(理论值的99%,纯度73%)。

[1986] LC/MS[方法3]:R_t=2.38分钟;MS(ESIpos):m/z=441$[M+H]^+$。

[1987] 中间体150A

[1988] 6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[1989] 

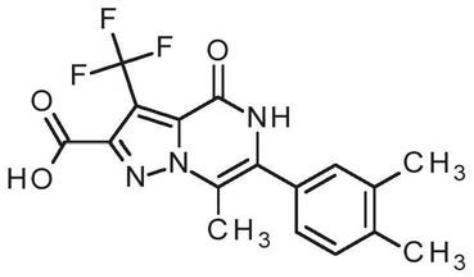
[1990] 将1-[2-(3,4-二甲基苯基)-1-甲基-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体149A,5.91g,纯度83%,11.1mmol)和乙酸铵(34.3g,446mmol)在乙酸(220ml)中的混合物加热至110℃,保持2天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(400ml)中。沉淀物通过过滤收集,并用乙酸乙酯(10ml)和MTBE(50ml)洗涤,得到标题化合物(1.90g,理论值的41%,纯度95%)。蒸发母液,并将残余物用MTBE研磨。通过过滤收集固体,得到第二批标题化合物(437mg,理论值的10%)。

[1991] LC/MS[方法3]:R_t=2.17分钟;MS(ESIpos):m/z=394$[M+H]^+$。

[1992] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.90(br.s,1H),7.30-7.27(m,2H),7.25-7.21(m,1H),4.41(q,2H),2.32(s,3H),2.30(s,3H),2.29(s,3H),1.33(t,3H)。

[1993] 中间体151A

[1994] 6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[1995] 

[1996] 将6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体150A,2.02g,5.14mmol)和氢氧化锂(1.23g,51.4mmo)在乙醇(21ml)和水(11ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。蒸发出乙醇,并用水将水层稀释至最终体积100ml。然后,加入1.0M盐酸,直至达到pH 2,并将混合物在4℃下保持过夜。通过过滤收集沉淀物,并在减压下干燥,得到标题化合物。产量:1.58g(理论值的79%,纯度94%)。

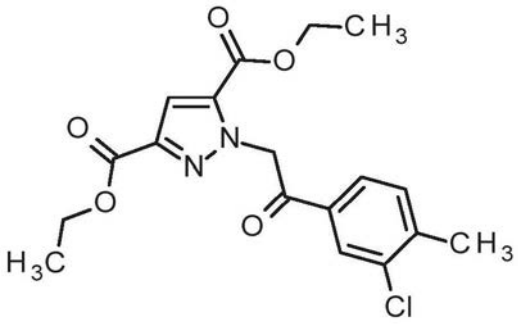
[1997] LC/MS[方法3]:R_t=1.52分钟;MS(ESIpos):m/z=366$[M+H]^+$。

[1998] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.85(s,1H),7.33-7.26(m,2H),7.26-7.21

(m,1H),2.32(s,3H),2.31-2.25(m,6H)。

[1999] 中间体152A

[2000] 1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

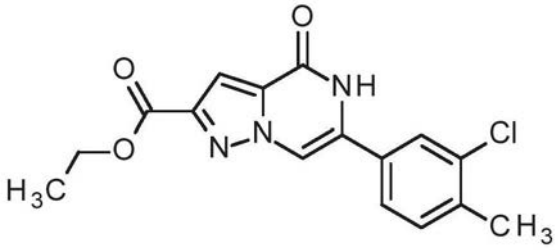
[2001] 

[2002] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(5.20g,24.5mmol)、2-氯-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙-1-酮(4.98g,24.5mmol)、碳酸钾(3.73g,27.0mmol)和水(3滴)在丙酮(100ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。使残余物在二氯甲烷和水之间分配。分离各层,并将有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:7.99g(理论值的83%,纯度97%)。

[2003] LC/MS[方法34]:R_t=1.39分钟;MS(ESIpos):m/z=379/381$[M+H]^+$。

[2004] 中间体153A

[2005] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2006] 

[2007] 将1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体152A,7.99g,纯度97%,20.5mmol)和乙酸铵(31.5g,409mmol)在乙酸(180ml)中的混合物加热至回流过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到冰水中,并通过加入氢氧化钠水溶液中和。通过过滤收集沉淀物,用水和二氯甲烷洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:5.04g(理论值的74%,纯度99%)。

[2008] LC/MS[方法34]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=332/334$[M+H]^+$。

[2009] 中间体154A

[2010] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

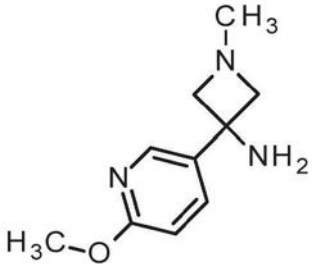
[2011] 

[2012] 将氢氧化钠水溶液(35ml,1.0M,35mmol)加入到6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体153A,1.45g,4.38mmol)在乙醇(50ml)和水(50ml)中的悬浮液中。将混合物超声50分钟,然后在室温下搅拌过夜。蒸发出乙醇,并通过加入浓盐酸溶液使混合物的pH为2。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并在减压下在100℃下干燥,得到标题化合物。产量:1.32g(理论值的99%)。

[2013] LC/MS[方法34]:R_t=0.91分钟;MS(ESIpos):m/z=304/306$[M+H]^+$。

[2014] 中间体155A

[2015] 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺

[2016] 

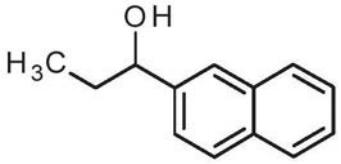
[2017] 在0℃下,向3-叠氮基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体10A,5.4g,17.7mmol)在THF(60ml)中的溶液中分批加入氢化铝锂(2.00g,53.1mmol)。将反应在室温下搅拌30分钟,然后在60℃下搅拌2小时。在这之后,在0℃下用十水合硫酸钠(15g)淬灭反应。过滤混合物,用甲醇洗涤滤饼,并浓缩合并的滤液。通过硅胶柱色谱[330g,洗脱液:0-10%甲醇的二氯甲烷溶液(+0.5%三乙胺)]纯化残余物,得到标题化合物。产量:1.00g(理论值的24%,纯度81%)。

[2018] LC/MS[方法1]:R_t=0.47分钟;MS(ESIpos):m/z=194$[M+H]^+$。

[2019] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.31(s,1H),7.90(d,1H),6.78(d,1H),3.83(s,3H),3.20-3.30(m,2H),3.11-3.17(m,2H),2.30(s,3H)。

[2020] 中间体156A

[2021] 1-(2-萘基)丙-1-醇

[2022] 

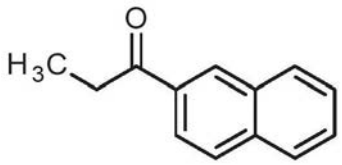
[2023] 在-78℃下,向2-萘甲醛(10.0g,64.0mmol)在THF(150ml)中的溶液中加入乙基溴化镁(36.0ml,109mmol,3.0M的乙醚溶液)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用盐水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:10.50g(理论值的86%,纯度98%)。

[2024] LC/MS[方法5]:R_t=1.08分钟;MS(ESIpos):m/z=169$[M+H-H_2O]^+$。

[2025] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.80-7.89(m,4H),7.44-7.51(m,3H),5.26(d,1H),4.60-4.64(m,1H),1.67-1.74(m,2H),0.85(t,3H)。

[2026] 中间体157A

[2027] 1-(2-萘基)丙-1-酮

[2028] 

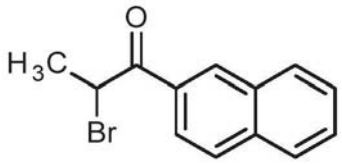
[2029] 向1-(2-萘基)丙-1-醇(中间体156A,10.5g,55.3mmol)在二氯甲烷(200ml)中的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(46.9g,111mmol)。在室温下搅拌过夜后,减压浓缩反应混合物。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 7:3)纯化残余物,得到标题化合物。产量:10.30g(理论值的98%,纯度97%)。

[2030] LC/MS[方法20]:R_t=1.08分钟;MS(ESIpos):m/z=185$[M+H]^+$。

[2031] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.68(s,1H),8.13(d,1H),7.97-8.04(m,3H),7.59-7.70(m,2H),3.20(q,2H),1.15(t,3H)。

[2032] 中间体158A

[2033] 2-溴-1-(2-萘基)丙-1-酮

[2034] 

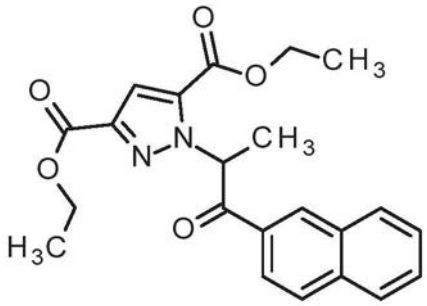
[2035] 向1-(2-萘基)丙-1-酮(中间体157A,10.3g,54.6mmol)在氯仿(200ml)中的溶液中加入苯基三甲基三溴化铵(20.5g,54.6mmol)。在室温下搅拌过夜后,减压浓缩反应混合物。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:12.50g(理论值的82%,纯度94%)。

[2036] LC/MS[方法20]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=263/265$[M+H]^+$。

[2037] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.79(s,1H),7.97-8.20(m,4H),7.62-7.76(m,2H),6.01(q,1H),1.85(d,3H)。

[2038] 中间体159A

[2039] 1-[1-(2-萘基)-1-氧代丙-2-基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2040] 

[2041] 向2-溴-1-(2-萘基)丙-1-酮(中间体158A,6.48g,23.3mmol,纯度94%)在丙酮(100ml)中的溶液中加入1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(4.50g,21.2mmol)和碳酸钾(7.33g,53.0mmol)。在室温下搅拌过夜后,过滤出固体。减压浓缩滤液,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:8.10g(理论值的94%,纯度97%)。

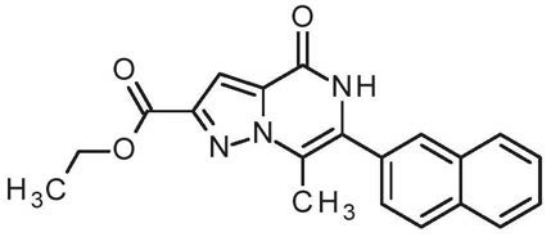
[2042] LC/MS[方法20]:R_t=1.30分钟;MS(ESIpos):m/z=395$[M+H]^+$。

[2043] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.76(s,1H),7.97-8.16(m,4H),7.66-7.72(m,

2H),7.37(s,1H),7.10(q,1H),4.32(q,2H),4.20(q,2H),1.85(d,3H),1.31(t,3H),1.18(t,3H)。

[2044] 中间体160A

[2045] 7-甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2046] 

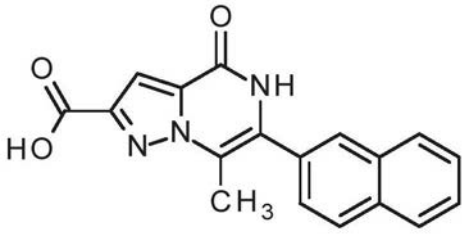
[2047] 在室温下,向1-[1-(2-萘基)-1-氧代丙-2-基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体159A,8.10g,20.0mmol)在乙酸(135ml)中的溶液中加入乙酸铵(30.8g,400mmol)。将所得混合物在110℃下搅拌18小时。在冷却至室温后,用水稀释反应混合物。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在减压下干燥,得到6.10g标题化合物和酯水解副产物(参见中间体161A)的混合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步(总产率,理论值的82%)。

[2048] LC/MS[方法10]:R_t=1.07分钟;MS(ESIpos):m/z=348[M+H]$^+$。

[2049] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.75(br.s,1H),8.01-8.12(m,4H),7.43-7.66(m,4H),4.38(q,2H),2.40(s,3H),1.35(t,3H)。

[2050] 中间体161A

[2051] 7-甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2052] 

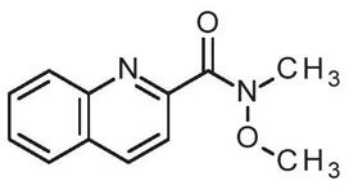
[2053] 向粗的7-甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体160A,6.10g)在乙醇(100ml)中的溶液中加入氢氧化钠(5.38g,135mmol)和水(50ml)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯洗涤。丢弃有机相,用3.0M的盐酸溶液将水层调节至pH为3。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在减压下干燥,得到标题化合物。产量:3.04g(理论值的68%,纯度96%)。

[2054] LC/MS[方法32]:R_t=1.19分钟;MS(ESIpos):m/z=320[M+H]$^+$。

[2055] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.68(br.s,1H),8.12(s,1H),8.00-8.06(m,3H),7.59-7.65(m,3H),7.40(s,1H),2.40(s,3H)。

[2056] 中间体162A

[2057] N-甲氧基-N-甲基喹啉-2-甲酰胺

[2058] 

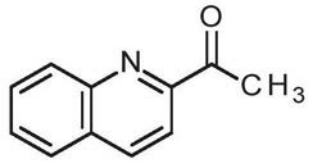
[2059] 向喹啉-2-甲酸(10.00g,57.75mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(12.18g,63.52mmol)和1-羟基苯并三唑(9.73g,63.52mmol)在二氯甲烷(150ml)中的悬浮液中加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(6.20g,63.52mmol)和三乙胺(23.37g,230.98mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物用水(100ml)稀释,并用碳酸钠水溶液(3x100ml)和水(3x100ml)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。产量:8.20g(理论值的63%,纯度96%)。

[2060] LC/MS[方法10]:R_t=0.81分钟;MS(ESIpos):m/z=217$[M+H]^+$。

[2061] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.25(d,1H),8.14(d,1H),7.86(d,1H),7.65-7.78(m,2H),7.60(t,1H),3.76(s,3H),3.44(s,3H)。

[2062] 中间体163A

[2063] 1-(喹啉-2-基)乙-1-酮

[2064] 

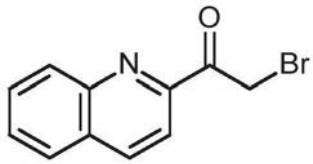
[2065] 用氮气将N-甲氧基-N-甲基喹啉-2-甲酰胺(中间体162A,8.00g,35.71mmol,纯度96%)在THF(100ml)中的溶液脱气三次。随后,在0℃下缓慢加入甲基溴化镁(39.3ml,1.0M的THF溶液)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入水(50ml),并用乙酸乙酯(5x100ml)萃取混合物。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。产量:6.07g(理论值的96%,纯度97%)。

[2066] LC/MS[方法6]:R_t=1.04分钟;MS(ESIpos):m/z=172$[M+H]^+$。

[2067] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.26(d,1H),8.20(d,1H),8.13(d,1H),7.87(d,1H),7.76-7.81(m,1H),7.63-7.67(m,1H),2.87(s,3H)。

[2068] 中间体164A

[2069] 2-溴-1-(喹啉-2-基)乙-1-酮

[2070] 

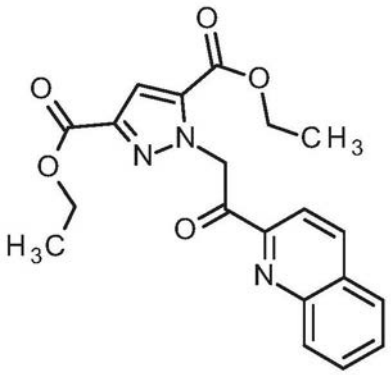
[2071] 在60℃下,向1-(喹啉-2-基)乙酮(中间体163A,5.50g,31.3mmol,纯度97%)在40%的氢溴酸水溶液(15ml)中的溶液中滴加溴(5.01g,31.35mmol),并将混合物在60℃下再保持2小时。然后,在0℃下加入碳酸钠水溶液以将pH调节至9。在这之后,用乙酸乙酯(3x50ml)萃取混合物。将合并的有机相干燥并浓缩,得到标题化合物。产量:6.20g(理论值的67%,纯度86%)。

[2072] LC/MS[方法6]:R_t=1.17分钟;MS(ESIpos):m/z=250$[M+H]^+$。

[2073] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.31(d,1H),8.15-8.20(m,2H),7.90(d,1H),7.79-7.83(m,1H),7.66-7.70(m,1H),5.08(s,2H)。

[2074] 中间体165A

[2075] 1-[2-氧代-2-(喹啉-2-基)乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2076] 

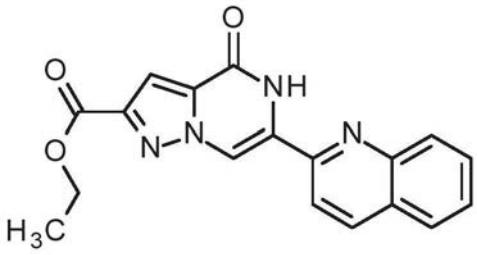
[2077] 将1H-唑-3,5-二甲酸二乙酯(3.00g,14.14mmol)、2-溴-1-(喹啉-2-基)乙酮(中间体164A,3.54g,14.14mmol)和碳酸钾(2.15g,15.55mmol)在丙酮(40ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,蒸发滤液,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法(80g,洗脱液:0-20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到标题化合物。产量:4.10g(理论值的76%,纯度76%)。

[2078] LC/MS[方法1]:R_t=2.10分钟;MS(ESIpos):m/z=382$[M+H]^+$。

[2079] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.66(d,1H),8.08-8.24(m,3H),7.72-7.99(m,2H),7.39(s,1H),6.49(s,2H),4.33(q,2H),4.18(q,2H),1.32(t,3H),1.15(t,3H)。

[2080] 中间体166A

[2081] 4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2082] 

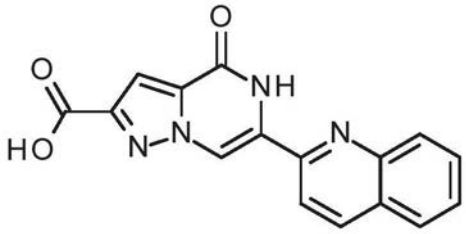
[2083] 向1-[2-氧代-2-(喹啉-2-基)乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体165A,4.10g,10.75mmol)在乙酸(50ml)中的溶液中加入乙酸铵(16.57g,215mmol),并将混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将该溶液倒入到冰水中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物。产量:3.30g(理论值的92%,纯度71%)。

[2084] LC/MS[方法10]:R_t=1.05分钟;MS(ESIpos):m/z=335$[M+H]^+$。

[2085] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.00(s,1H),8.51(d,1H),8.27(d,1H),8.15(d,1H),8.03(d,1H),7.48-7.89(m,3H),7.45(s,1H),4.33(q,2H),1.31(t,3H)。

[2086] 中间体167A

[2087] 4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2088] 

[2089] 在100ml圆底烧瓶中装入4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-

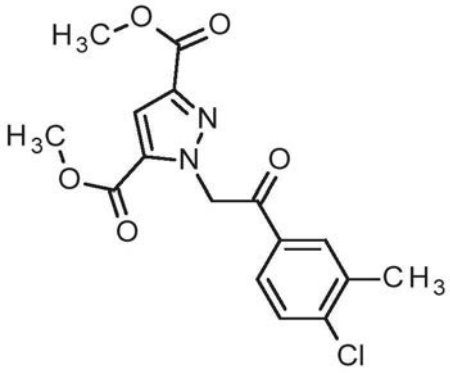
2-甲酸乙酯(中间体166A,3.30g,9.87mmol)和乙醇(20ml)。加入氢氧化钠水溶液(15ml,3.0M),并将混合物在室温下搅拌4小时。然后,用3.0M盐酸将混合物的pH值调节至6。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:931.7mg(理论值的27%,纯度88%)。

[2090] LC/MS[方法2]:R_t=2.56分钟;MS(ESIpos):m/z=307$[M+H]^+$。

[2091] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.39(br.s,1H),11.12(s,1H),9.03(s,1H),8.55(d,1H),8.31(d,1H),8.19(d,1H),8.05(d,1H),7.85-7.88(m,1H),7.66-7.71(m,1H),7.45(s,1H)。

[2092] 中间体168A

[2093] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

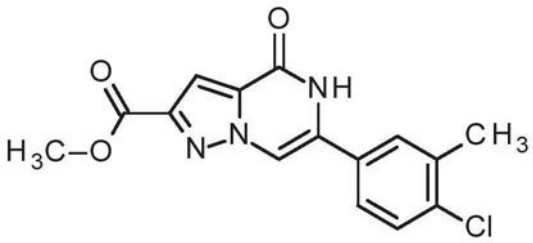
[2094] 

[2095] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(310mg,1.68mmol)、2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙-1-酮(500mg,2.02mmol)和碳酸钾(256mg,1.85mmol)在丙酮(6.5ml,含有2滴水)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。在过滤出固体后,使滤液在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷萃取三次,并将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。产量:706mg(理论值的99%,纯度83%)。

[2096] LC/MS[方法7]:R_t=1.04分钟;MS(ESIpos):m/z=351$[M+H]^+$。

[2097] 中间体169A

[2098] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯

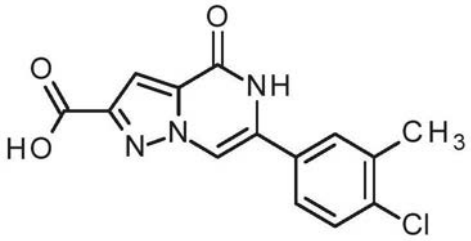
[2099] 

[2100] 将1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(中间体168A,706mg,纯度83%,1.67mmol)和乙酸铵(2.58g,33.4mmol)在乙酸(17ml)中的溶液加热回流(浴温138℃)过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用冰/水稀释并用氢氧化钠中和。将沉淀物过滤出,用水和二氯甲烷洗涤,并在高真空下干燥,得到标题化合物。产量:417mg(理论值的79%)。

[2101] LC/MS[方法3]:R_t=1.64分钟;MS(ESIpos):m/z=318$[M+H]^+$。

[2102] 中间体170A

[2103] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

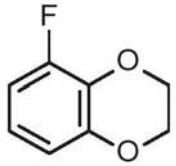
[2104] 

[2105] 用氢氧化锂(157mg,6.57mmol)处理6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体169A,417mg,1.31mmol)在THF(11ml)和水(3.5ml)中的溶液,并在室温下搅拌3小时。然后在减压下蒸发THF。向剩余混合物中加入水,直至完全溶解,并用1.0M的盐酸将混合物酸化。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空下干燥,得到标题化合物。产量:395mg(理论值的99%)。

[2106] LC/MS[方法3]:R_t=1.30分钟;MS(ESIpos):m/z=304$[M+H]^+$。

[2107] 中间体171A

[2108] 5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷

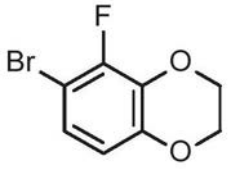
[2109] 

[2110] 将3-氟苯-1,2-二醇(7.50g,58.5mmol)、1,2-二溴乙烷(5.6ml,64mmol)和碳酸铯(57.2g,176mmol)在DMF(70ml)中的悬浮液在120℃下搅拌18小时。在冷却至室温后,使混合物在水和乙酸乙酯之间分配。在相分离后,将水层用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗产物通过硅胶色谱法(洗脱液:5-40%乙酸乙酯的环己烷溶液)纯化,得到标题化合物。产量:3.81g(理论值的42%)。

[2111] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=6.82-6.74(m,2H),6.74-6.67(m,1H),4.31-4.27(m,6H)。

[2112] 中间体172A

[2113] 6-溴-5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷

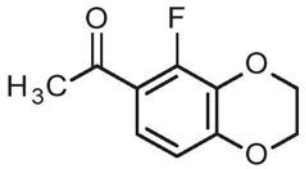
[2114] 

[2115] 将5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷(中间体171A,3.81g,24.7mmol)溶于氯仿(73ml)中,冷却至0℃,并用乙酸钠(2.33g,28.5mmol)处理。随后,滴加溴(1.3ml,26mmol)。在添加完全后,移除冷却浴,将反应混合物温热至室温,并搅拌4小时。然后将反应混合物用40ml水和10ml饱和亚硫酸钠水溶液淬灭。使用二氯甲烷进行萃取后处理。将有机萃取物合并,并用盐水洗涤,干燥,过滤并蒸发。粗产物通过硅胶色谱法纯化,用环己烷/5-40%乙酸乙酯洗脱,以提供标题化合物。产量:4.42g(理论值的53%,纯度69%)。

[2116] GC/MS[方法35]:R_t=5.11分钟;MS(EIpos):m/z=232$[M]^+$。

[2117] 中间体173A

[2118] 1-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙-1-酮

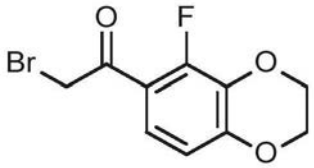
[2119] 

[2120] 用1-(乙烯氧基)丁烷(1.4ml,11mmol)和三乙胺(350μl,2.5mmol)处理6-溴-5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷(中间体172A,490mg,2.10mmol)、乙酸钯(II)(11.8mg,52.6μmol)和1,3-双(二苯基膦)丙烷(dPPP)(43.4mg,105μmol)在1-甲基-3-丁基咪唑鎓四氟硼酸盐(4.9ml)中的溶液。将混合物在115℃下搅拌24小时。然后,再次加入乙酸钯(II)和1,3-双(二苯基膦)丙烷(87.3mg),并将反应混合物在115℃下再搅拌3天。然后将反应混合物冷却至室温,加入10ml 5%的盐酸,并将混合物搅拌30分钟。用30ml二氯甲烷萃取水相。将有机相用水洗涤,干燥并蒸发。粗产物通过硅胶色谱法纯化,用环己烷/0-30%乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物。产率:104mg(理论值的25%)。

[2121] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.31(t,1H),6.82(dd,1H),4.42-4.29(m,4H),2.52-2.50(m,3H)。

[2122] 中间体174A

[2123] 2-溴-1-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙-1-酮

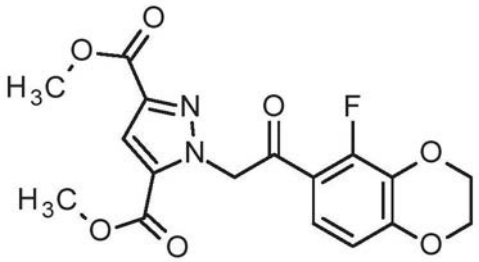
[2124] 

[2125] 将1-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙-1-酮(中间体173A,1.27g,6.47mmol)在乙酸(10ml)中的溶液温热至40℃,并在搅拌下滴加溴(330μl,6.5mmol)处理。当加入完成后,将反应混合物在冷水浴中冷却,然后在减压下浓缩至干。由此获得的物质无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.70g(理论值的57%,纯度60%)。

[2126] GC/MS[方法35]:R_t=6.86分钟;MS(EIpos):m/z=274[M]$^{+}$。

[2127] 中间体175A

[2128] 1-[2-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

[2129] 

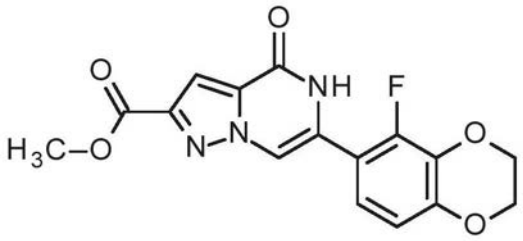
[2130] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(469mg,2.54mmol)、2-溴-1-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙-1-酮(中间体174A,700mg,2.54mmol)和碳酸钾(387mg,2.80mmol)在丙酮(9.8ml,含有2滴水)中的溶液在室温下搅拌18小时。然后加入水(40ml),并将混合物搅拌30分钟后过滤。将固体用水和戊烷洗涤,并在高真空下干燥,得到标题化合

物。产量:750mg(理论值的76%,纯度98%)。

[2131] LC/MS[方法7]:R_t=0.90分钟;MS(ESIpos):m/z=379$[M+H]^+$。

[2132] 中间体176A

[2133] 6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯

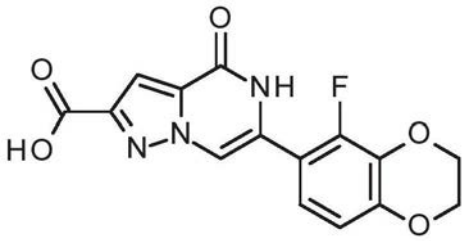
[2134] 

[2135] 将1-[2-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(中间体175A,750mg,1.98mmol)和乙酸铵(3.82g,49.6mmol)在乙酸(8.0ml)中的溶液加热至回流(浴温125℃)。在6小时后,将反应混合物在减压下在40℃浴温下蒸发。残余物用水(2ml)和二氯甲烷(5ml)处理,并使用浓氢氧化钠水溶液小心地将混合物的pH调节至6。然后,使用二氯甲烷进行萃取后处理。将合并的有机层蒸发,得到标题化合物。产率:548mg(理论值的73%,纯度91%)。

[2136] LC/MS[方法3]:R_t=1.34分钟;MS(ESIpos):m/z=346$[M+H]^+$。

[2137] 中间体177A

[2138] 6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

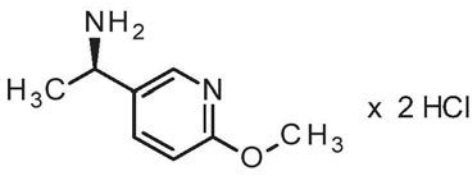
[2139] 

[2140] 用氢氧化锂(125mg,5.22mmol)处理6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体176A,495mg,纯度91%,1.30mmol)在THF(9.0ml)和水(2.7ml)中的溶液。将混合物在40℃下搅拌3天。然后,在减压下蒸发THF。向剩余混合物中加入水直至完全溶解,并用1.0M的盐酸将混合物酸化。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤,并在高真空下干燥,得到标题化合物。产量:443mg(理论值的99%,纯度97%)。。

[2141] LC/MS[方法3]:R_t=0.96分钟;MS(ESIpos):m/z=332$[M+H]^+$。

[2142] 中间体178A

[2143] (1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺二盐酸盐

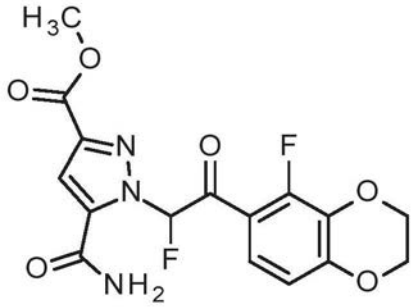
[2144] 

[2145] 在冷却下，用盐酸(4.0M的1,4-二氧杂环己烷溶液，4.4ml，18mmol)处理(S)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(中间体48A，450mg，1.76mmol)在甲醇(4.1ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时，然后在减压下蒸发。加入乙醚(10ml)和二氧杂环己烷(2ml)，并将混合物再搅拌1小时，然后再次蒸发。将残余物溶于二氯甲烷(4.0ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(1.0ml)中。将所得溶液直接装入到硅胶柱中进行色谱分离(洗脱液：二氯甲烷/0-17％含有10％浓氨水的甲醇)。将由此获得的物质溶于7ml水/乙腈(1:1)中，加入0.9ml盐酸溶液(4.0M的1,4-二氧杂环己烷溶液)，并最后将混合物冷冻干燥，得到标题产物。产量：340mg(理论值的86％)。

[2146] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝8.57(br.s，3H)，8.29(s，1H)，7.93(br.d，1H)，6.89(d，1H)，4.40(dt，1H)，3.85(s，3H)，1.52(d，3H)。

[2147] 中间体179A

[2148] 5-氨基甲酰基-1-[1-氟-2-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

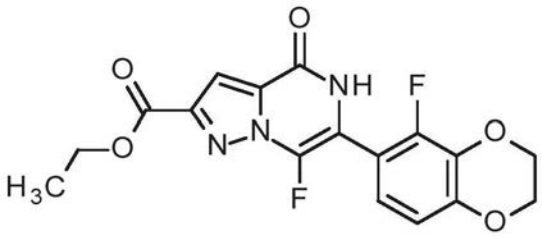
[2149] 

[2150] 在0℃下，用**Selectfluor®** (50.1mg，纯度95％，134μmol)处理6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体176A，51.0mg，纯度91％，134μmol)在乙腈(1.3ml)中的溶液。在30分钟后，除去冷却浴，并将反应混合物在室温下搅拌18小时。然后用饱和亚硫酸钠水溶液将混合物淬灭，并使其在水和乙酸乙酯之间分配。在用乙酸乙酯进行萃取后处理(三次)后，将合并的有机萃取物用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并蒸发，得到标题化合物。产量：65.1mg(理论值的91％，纯度72％)。

[2151] LC/MS[方法7]：R_t＝0.70分钟；MS(ESIpos)：m/z＝364$[M+H]^+$。

[2152] 中间体180A

[2153] 7-氟-6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2154] 

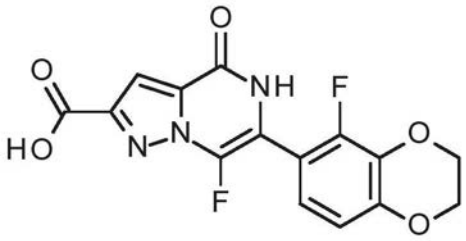
[2155] 向5-氨基甲酰基-1-[1-氟-2-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(中间体179A，65.1mg，纯度72％，123μmol)在乙醇(6.2ml)

中的溶液中加入Amberlyst®15(81.4mg)和硫酸镁(163mg,1.35mmol)。将反应混合物回流过夜。在冷却至室温后,将混合物通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。通过制备型RP-HPLC(Chromatorex C-18,125x30mm:洗脱液:乙腈/含有0.2%氨的水)纯化残余物,得到标题化合物。产量:16.1mg(理论值的35%)。

[2156] LC/MS[方法3]:R_t=1.53分钟;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[2157] 中间体181A

[2158] 7-氟-6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

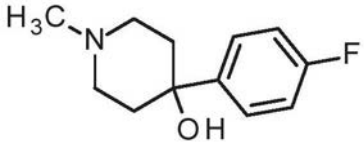
[2159] 

[2160] 用氢氧化锂(4.06mg,170μmol)处理7-氟-6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体180A,16.0mg,42.4μmol)在THF(1.0ml)和水(250μl)中的溶液,并在40℃下搅拌18小时。在冷却后,减压蒸发THF,并向剩余物质中加入水,直至完全溶解。用1.0M盐酸水溶液将溶液酸化,随后冷冻干燥。将由此获得的物质通过硅胶色谱法(洗脱液:9:1 二氯甲烷/含有10%乙酸的甲醇)纯化,得到标题化合物。产量:11.7mg(理论值的74%,纯度94%)。

[2161] LC/MS[方法3]:R_t=0.99分钟;MS(ESIpos):m/z=350$[M+H]^+$。

[2162] 中间体182A

[2163] 4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-醇

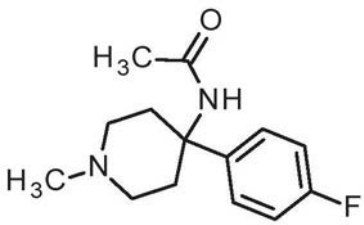
[2164] 

[2165] 在0℃下,向(4-氟苯基)溴化镁(21ml,1.0M的THF溶液,21mmol)中滴加1-甲基哌啶-4-酮(2.2ml,18mmol)的THF(80ml)溶液。在30分钟后,除去冷却浴,并在室温下继续搅拌3小时。然后用冰冷却的碳酸氢钠溶液(50ml)将反应淬灭,并用乙酸乙酯(5x50ml)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(2x20ml)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:2.99g(理论值的48%,纯度60%)。

[2166] LC/MS[方法7]:R_t=0.24分钟;MS(ESIpos):m/z=210$[M+H]^+$。

[2167] 中间体183A

[2168] N-[4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-基]乙酰胺

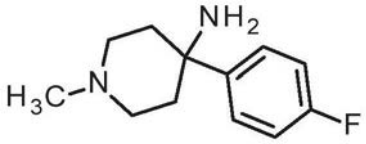
[2169] 

[2170] 在0℃下,向4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-醇(中间体182A,3.01g,14.4mmol)的乙腈(150ml)溶液中加入浓硫酸(4.6ml,86mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。再次加入浓硫酸(2.3ml,43mmol),并在室温下继续搅拌45分钟。然后,加入水(150ml),并用MTBE(2x100ml)洗涤混合物。丢弃有机层,并通过加入氢氧化钠颗粒使水层达到碱性pH。用乙酸乙酯(3x100ml)萃取水层,并将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.96g(理论值的49%,纯度89%)。

[2171] LC/MS[方法4]:R_t=1.03分钟;MS(ESIpos):m/z=251$[M+H]^+$。

[2172] 中间体184A

[2173] 4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-胺

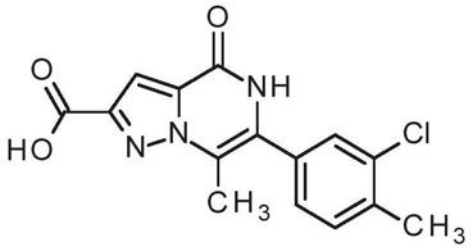
[2174] 

[2175] 将N-[4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-基]乙酰胺(中间体183A,1.86g,7.43mmol)与盐酸(35.0ml,6.0M)的混合物加热回流3天。在冷却至室温后,将混合物倒入到冰水(250ml)中,并通过加入氢氧化钠水溶液使水层达到碱性pH。用乙酸乙酯(1x100ml,3x50ml)萃取水层,并将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.25g(理论值的40%,纯度50%)。

[2176] LC/MS[方法4]:R_t=1.20分钟;MS(ESIpos):m/z=209$[M+H]^+$。

[2177] 中间体185A

[2178] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2179] 

[2180] 步骤A:1-[1-(3-氯-4-甲基苯基)-1-氧代丙-2-基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2181] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(5.00g,23.3mmol)溶于丙酮(100ml)中,并加入2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)丙-1-酮(6.10g,23.3mmol)、碳酸钾(3.55g,25.7mmol)和3滴去矿物质的水。将混合物在室温下搅拌过夜,之后LC/MS显示转化完全。过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。使残余物在水和二氯甲烷之间分配,并分离各相。将有机相用水和盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,得到10.2g粗产物,将其直接用于以下步骤中。

[2182] 步骤B:6-(3-氯-4-甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2183] 将9.16g上文获得的粗产物溶于乙酸(200ml)中,并加入乙酸铵(35.9g,466mmol)。将混合物回流过夜,之后LC/MS显示转化完全。将混合物倒入到冰/水中,并通过小心加入氢氧化钠中和。通过过滤收集形成的沉淀物,用水和二氯甲烷洗涤,并在真空(20毫巴,100℃)下干燥,得到6.61g酯产物,其直接用于以下步骤中。

[2184] LC/MS[方法34]:R_t=1.20分钟;MS(ESIpos):m/z=346$[M+H]^+$。

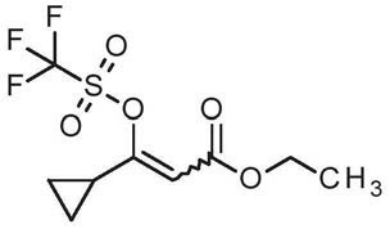
[2185] 步骤C:6-(3-氯-4-甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2186] 将上文获得的酯(2.16g,6.25mmol)溶于水(80ml)和乙醇(80ml)中,并加入1.0M的氢氧化钠水溶液(50ml,50mmol)。将悬浮液超声50分钟,然后在室温下搅拌过夜。其后,LC/MS显示皂化完全。在减压下蒸馏出乙醇,并用浓盐酸将剩余溶液酸化至pH为2。沉淀的固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空(20毫巴,100℃)下干燥,得到标题化合物。产量:1.84g(经三步,76%)。

[2187] LC/MS[方法34]:R_t=0.96分钟;MS(ESIpos):m/z=318$[M+H]^+$。

[2188] 中间体186A

[2189] 3-环丙基-3-[(三氟甲烷磺酰基)氧基]丙-2-烯酸乙酯

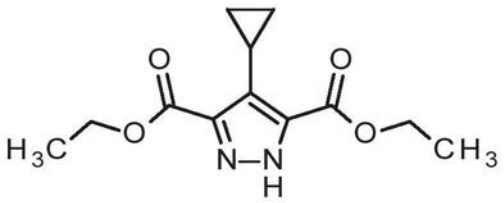
[2190] 

[2191] 将3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯(10.0g,64.0mmol)在甲苯(400ml)中的溶液冷却至10℃。加入氢氧化锂(11.5g,480mmol)在水(120ml)中的溶液,并在5℃下继续搅拌10分钟。然后,在保持温度低于25℃的同时,缓慢滴加三氟甲磺酸酐(22ml,130mmol)。在室温下再搅拌2小时后,将混合物倒入到水(400ml)中,并用乙酸乙酯萃取(三次)。将合并的有机相用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:11.7g(理论值的63%)。

[2192] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=6.05(d,1H),4.13-4.07(m,2H),2.12-2.05(m,1H),1.21-1.17(m,3H),0.95-0.89(m,4H)。

[2193] 中间体187A

[2194] 4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2195] 

[2196] 通过用氩气吹扫5分钟,将3-环丙基-3-[(三氟甲烷磺酰基)氧基]丙-2-烯酸乙酯(中间体186A,11.7g,40.6mmol)、重氮乙酸乙酯(6.95g,60.9mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(2.35g,2.03mmol)在DMF(120ml)中的混合物脱气。然后,经5分钟滴加N-甲基吗啉(8.9ml,81mmol)。在加入完全后,将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后在60℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(500ml)中,并用乙酸乙酯萃取(三次)。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过硅胶柱色谱法(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物。产量:3.50g(理论值的32%,纯度93%)。

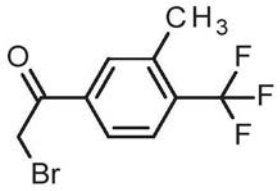
[2197] LC/MS[方法3]:R_t=1.62分钟;MS(ESIneg):m/z=251$[M-H]^-$。

[2198] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.19(br.s,1H),4.35-4.26(m,4H),2.22-

2.13(m,1H),1.34-1.12(m,6H),0.89-0.80(m,4H)。

[2199] 中间体188A

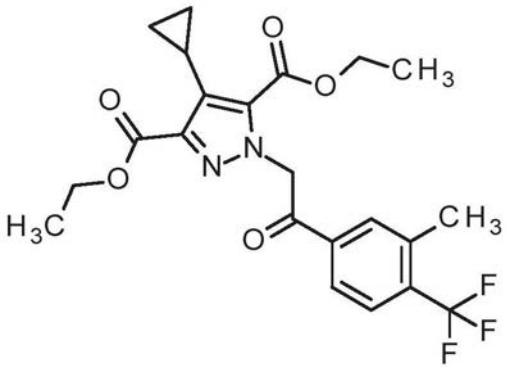
[2200] 2-溴-1-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮

[2201] 

[2202] 将1-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮(3.00g,14.8mmol)和苯基三甲基三溴化铵(5.58g,14.8mmol)在THF(30ml)中的溶液在室温下搅拌1小时。过滤出不溶物,并用MTBE洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下蒸发,得到粗标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:6.90g(理论值的99%,纯度60%,基于假定的定量转化计)。

[2203] 中间体189A

[2204] 4-环丙基-1-{2-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

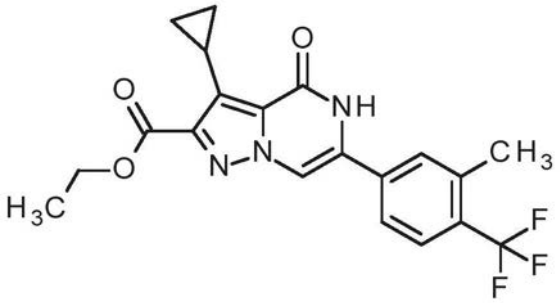
[2205] 

[2206] 将4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,500mg,纯度93%,1.84mmol)、2-溴-1-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮(中间体188A,1.04g,纯度60%,2.21mmol)和碳酸钾(637mg,4.61mmol)在丙酮(20ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤出不溶物,并将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.20g(定量,纯度70%,基于假定的定量转化计)。

[2207] LC/MS[方法3]:R_t=2.41分钟;MS(ESIpos):m/z=453$[M+H]^+$。

[2208] 中间体190A

[2209] 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2210] 

[2211] 将4-环丙基-1-{2-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二

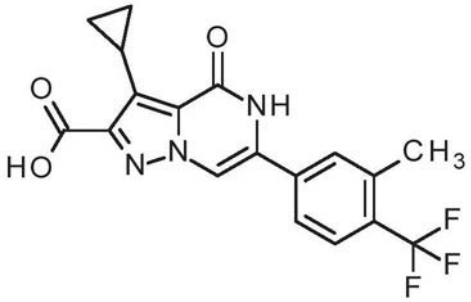
甲酸二乙酯(中间体189A,1.20g,纯度70%,1.86mmol)和乙酸铵(3.58g,46.4mmol)在乙酸(18ml)中的混合物加热至110℃保持3天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(700ml)中。沉淀物通过过滤收集,用MTBE(200ml)洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:750mg(定量)。

[2212] LC/MS[方法3]:R_t=2.16分钟;MS(ESIpos):m/z=406$[M+H]^+$。

[2213] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.58(s,1H),8.24(d,1H),7.87(s,1H),7.77-7.75(m,2H),4.34(q,2H),2.69-2.62(m,1H),1.33(t,3H),1.23-1.19(m,2H),0.98-0.92(m,2H)。

[2214] 中间体191A

[2215] 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2216] 

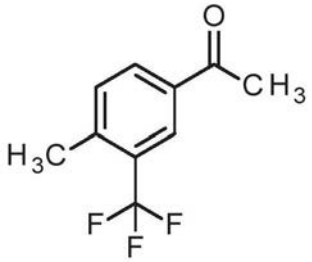
[2217] 将3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体190A,750mg,1.85mmol)和氢氧化锂(222mg,9.25mmol)在甲醇(22ml)和水(4.5ml)中的混合物加热至50℃保持2小时。在冷却至室温后,在减压下蒸馏出乙醇,并将残余物用水稀释,并通过加入1.0M盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:520mg(理论值的74%)。

[2218] LC/MS[方法3]:R_t=1.72分钟;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[2219] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.14(br.s,1H),11.54(s,1H),8.17(s,1H),7.87(s,1H),7.78-7.75(m,2H),2.76-2.70(m,1H),1.28-1.23(m,2H),0.96-0.91(m,2H)。

[2220] 中间体192A

[2221] 1-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮

[2222] 

[2223] 用氮气将N-甲氧基-N,4-二甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(中间体122A,10.40g,42.1mmol)在100ml THF中的溶液脱气三次。然后,在0℃下滴加甲基溴化镁溶液(1.0M的THF溶液,50.5ml,50.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后加入水(100ml),并用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,得到7.50g(理论值的88%,纯度89%)标题化合物。

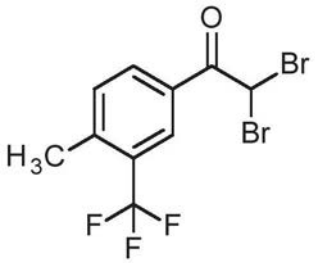
[2224] LC/MS[方法6]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=203$[M+H]^+$。

[2225] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.19(s,1H),8.00(d,1H),7.39(d,1H),2.61(s,3H),2.54(s,3H)。

[2226] ^{19}F-NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-62.01(s,3F)。

[2227] 中间体193A

[2228] 2,2-二溴-1-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮

[2229] 

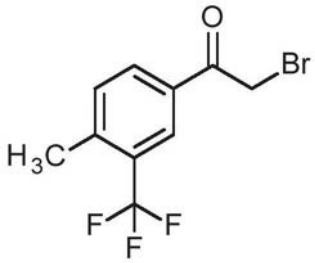
[2230] 向1-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(中间体192A,7.30g,36.1mmol)在100ml二氯甲烷中的溶液中滴加溴(9.66g,54.2mmol)和氢溴酸(4.1ml,36.1mmol,48%的水溶液)。在室温下搅拌过夜后,在减压下除去溶剂,并通过硅胶柱色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯19:1)纯化残余物,得到12.00g(理论值的92%)标题化合物。

[2231] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.34(s,1H),8.17(d,1H),7.45(d,1H),6.61(s,1H),2.59(s,3H)。

[2232] ^{19}F-NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-62.17(s,3F)。

[2233] 中间体194A

[2234] 2-溴-1-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮

[2235] 

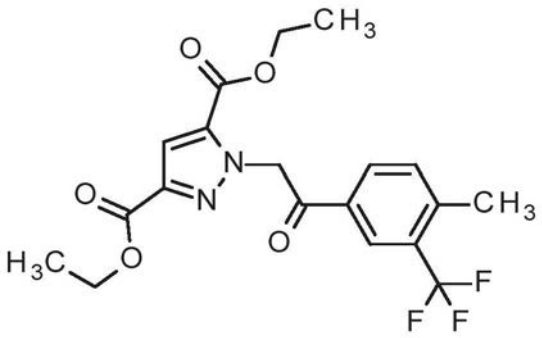
[2236] 在0℃下,向2,2-二溴-1-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(中间体193A,12.00g,33.3mmol)在100ml THF中的溶液中加入三乙胺(5.7ml,56.7mmol)和膦酸二乙酯(7.83g,56.7mmol)。在室温下搅拌30分钟后,在减压下除去溶剂。将残余物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,得到5.60g(理论值的45%,纯度75%)标题化合物,含有约25%的1-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮。该物质无需进一步纯化即可用于下一步。

[2237] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.22(s,1H),8.01-8.05(m,1H),7.43(d,1H),4.42(s,2H),2.54(s,3H)。

[2238] ^{19}F-NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-62.17(s,3F)。

[2239] 中间体195A

[2240] 1-{2-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2241] 

[2242] 在室温下,将在100ml丙酮中的1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(3.00g,14.14mmol)、2-溴-1-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(中间体194A,5.56g,14.84mmol,纯度75%)和碳酸钾(2.05g,14.84mmol)搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤液蒸发,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,并浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法(120g)纯化,用0-20%乙酸乙酯的石油醚溶液洗脱,得到标题化合物(5.60g,理论值的93%,纯度97%)。

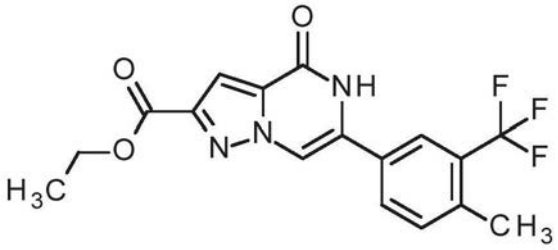
[2243] LC/MS[方法10]:R_t=1.26分钟;MS(ESIpos):m/z=413$[M+H]^+$。

[2244] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.20(s,1H),8.01(d,1H),7.47-7.45(m,2H),6.09(s,2H),4.43(q,2H),4.29(q,2H),2.58(s,3H),1.41(t,3H),1.33(t,3H)。

[2245] ^{19}F-NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-62.13(s,3F)。

[2246] 中间体196A

[2247] 6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2248] 

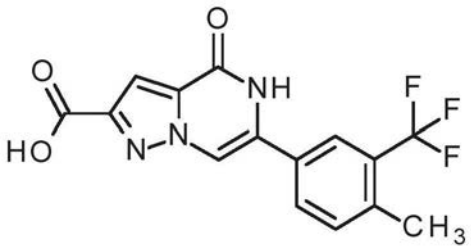
[2249] 向1-{2-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体195A,5.60g,13.15mmol,纯度97%)在100ml乙酸中的溶液中加入乙酸铵(20.27g,262.99mmol),并将混合物在110℃下搅拌过夜。然后将溶液倒入到冰水中,随后过滤。将固体用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物(4.30g,理论值的90%)。

[2250] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.93(s,1H),8.33(s,1H),8.05(s,1H),7.94(d,1H),7.58(d,1H),7.42(s,1H),4.35(q,2H),2.50(s,3H),1.33(t,3H)。

[2251] ^{19}F-NMR(376MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-60.35(s,3F)。

[2252] 中间体197A

[2253] 6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2254] 

[2255] 向6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体196A,4.30g,11.77mmol)在40ml乙醇中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(3.0M,20ml),并将混合物在室温下搅拌4小时。然后,用稀盐酸(3.0M)将水相的pH值调节至6。将沉淀物过滤出,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物(3.77g,理论值的89%,纯度93%)。

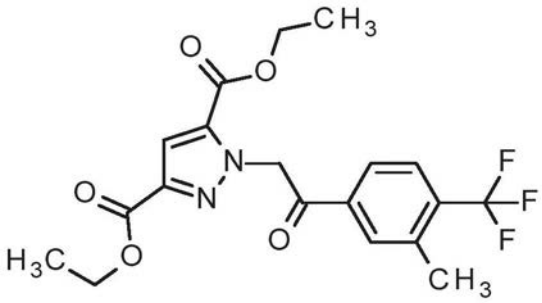
[2256] LC/MS[方法37]:R_t=3.41分钟;MS(ESIpos):m/z=338$[M+H]^+$。

[2257] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.28(s,1H),11.91(s,1H),8.29(s,1H),8.05(s,1H),7.93(d,1H),7.57(d,1H),7.37(s,1H),2.52(s,3H)。

[2258] ^{19}F-NMR(282MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-60.31(s,3F)。

[2259] 中间体198A

[2260] 1-{2-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2261] 

[2262] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(3.00g,14.1mmol)、2-溴-1-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙酮(中间体188A,4.37g,15.5mmol)和碳酸钾(2.15g,15.5mmol)在丙酮(40ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,蒸发滤液,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥并蒸发,得到标题化合物(5.70g,理论值的81%,纯度83%)。

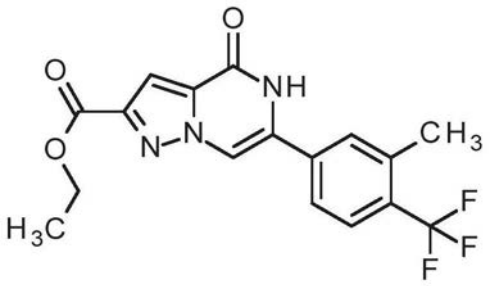
[2263] LC/MS[方法6]:R_t=1.29分钟;MS(ESIpos):m/z=413$[M+H]^+$。

[2264] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.11(s,1H),8.04(d,1H),7.90(d,1H),7.36(s,1H),6.30(s,2H),4.31(q,2H),4.20(q,2H),2.55(s,3H),1.31(t,3H),1.19(t,3H)。

[2265] ^{19}F-NMR(376MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-60.95(s,3F)。

[2266] 中间体199A

[2267] 6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2268] 

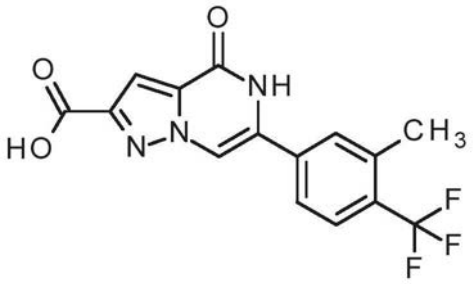
[2269] 将乙酸铵(21.3g,276.5mmol)加入到1-{2-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体198A,5.70g,13.8mmol)在乙酸(100ml)中的溶液中。在110℃下搅拌过夜后,将溶液倒入到冰水中,然后过滤。将滤饼用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物(4.88g,理论值的97%)。

[2270] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(s,1H),8.35(s,1H),7.88(s,1H),7.79-7.77(m,2H),7.44(s,1H),4.36(q,2H),2.50(s,3H),1.34(t,3H)。

[2271] ^{19}F-NMR(282MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-60.31(s,3F)。

[2272] 中间体200A

[2273] 6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2274] 

[2275] 将氢氧化钠水溶液(20ml,3.0M)加入到6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体199A,4.88g,13.4mmol)的乙醇(40ml)溶液中,并将混合物在室温下搅拌4小时。用稀盐酸(3M)将水相的pH值调节至6。过滤出沉淀的固体,并用水洗涤,得到标题化合物(3.01g,理论值的66%)。

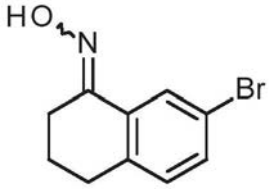
[2276] LC/MS[方法30]:R_t=1.24分钟,MS(ESIpos):m/z=338[M+H]$^{+}$。

[2277] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.31(s,1H),11.85(s,1H),8.30(s,1H),7.88(s,1H),7.80-7.75(m,2H),7.39(s,1H),2.51(s,3H)。

[2278] ^{19}F-NMR(376MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-60.15(s,3F)。

[2279] 中间体201A

[2280] 7-溴-N-羟基-3,4-二氢萘-1(2H)-亚胺

[2281] 

[2282] 将7-溴-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(40.0g,178mmol)、羟胺盐酸盐(37.0g,533mmol)和乙酸钠(45.2g,551mmol)在200ml乙醇中的混合物在80℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,加入100ml水,并在减压下除去乙醇。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在烘箱中干燥,得到

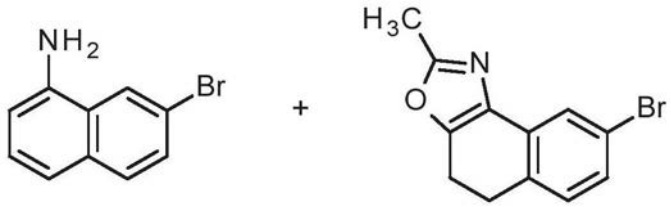
41.0g(理论值的93%,纯度97%)标题化合物。

[2283] LC/MS[方法6]:R_t=1.11分钟;MS(ESIpos):m/z=240$[M+H]^+$。

[2284] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.06(d,1H),7.37(dd,1H),7.03(d,1H),2.79(t,2H),2.71(t,2H),1.89-1.83(m,2H)。

[2285] 中间体202A

[2286] 7-溴萘-1-胺和8-溴-2-甲基-4,5-二氢萘并[1,2-d][1,3]噁唑

[2287] 

[2288] 在室温下,将浓硫酸(37.9ml,711mmol)加入到7-溴-N-羟基-3,4-二氢萘-1(2H)-亚胺(中间体201A,35.0g,142mmol)和乙酸酐(40.2ml,426mmol)在乙酸(100ml)中的混合物中。将所得混合物在60℃下搅拌24小时。在冷却至室温后,用水(100ml)将反应混合物淬灭,并用6M氢氧化钠水溶液将pH调节至13,并用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 19:1)纯化残余物,得到两种产物级分。

[2289] 级分1:14.00g(理论值的44%,纯度99%)7-溴萘-1-胺。

[2290] LC/MS[方法6]:R_t=1.08分钟;MS(ESIpos):m/z=222$[M+H]^+$。

[2291] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.33(s,1H),7.69(d,1H),7.49(dd,1H),7.23(t,1H),7.08(d,1H),6.70(d,1H),5.83(s,2H)。

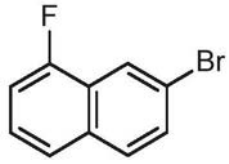
[2292] 级分2:6.00g(理论值的16%,纯度95%)8-溴-2-甲基-4,5-二氢萘并[1,2-d][1,3]噁唑.

[2293] LC/MS[方法30]:R_t=1.62分钟;MS(ESIpos):m/z=264$[M+H]^+$。

[2294] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.49(s,1H),7.32(d,1H),7.20(d,1H),3.10-3.04(t,2H),2.97-2.91(m,2H),2.46(s,3H)。

[2295] 中间体203A

[2296] 7-溴-1-氟萘

[2297] 

[2298] 在-5℃下,经30分钟向三氟化硼乙醚(23.73g,47%的乙醚溶液,78.6mmol)在40ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液中滴加8-氨基-2-溴萘(中间体202A/级分1,16.00g,72.0mmol)在30ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液。在一小时后,加入亚硝酸叔丁酯(7.09g,68.8mmol)在30ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2小时。然后在减压下除去溶剂。将残余物溶于60ml邻二甲苯中,并加热至回流50分钟。在冷却至室温后,浓缩混合物。将残余物溶于二氯甲烷中,并用碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚100%)纯化残余物,得到9.48g(理论值

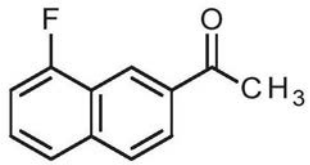
的58%)标题化合物。

[2299] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.27(s,1H),7.73(d,1H),7.60(d,2H),7.45-7.39(m,1H),7.20-7.15(m,1H)。

[2300] ^{19}F-NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-122.94(s,1F)。

[2301] 中间体204A

[2302] 1-(8-氟-2-萘基)乙酮

[2303] 

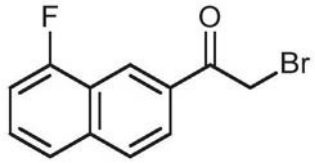
[2304] 在-70℃在氮气下,向7-溴-1-氟萘(中间体203A,8.00g,35.6mmol)在100ml THF中的溶液中加入正丁基锂(14.9ml,2.5M的THF溶液,37.3mmol),并将溶液在该温度下保持搅拌1小时。然后,加入N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(4.03g,39.1mmol)。在-70℃下搅拌20分钟后,加入水(20ml),并用乙酸乙酯萃取所得混合物。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到6.37g(理论值的95%)标题化合物。

[2305] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.71(s,1H),8.10(d,1H),7.91(d,1H),7.67(d,1H),7.56-7.51(m,1H),7.26-7.21(m,1H),2.73(s,3H)。

[2306] ^{19}F-NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-12。1.22(s,1F)。

[2307] 中间体205A

[2308] 2-溴-1-(8-氟-2-萘基)乙酮

[2309] 

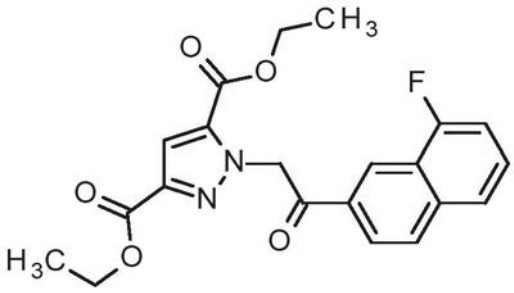
[2310] 将1-(8-氟-2-萘基)乙酮(中间体204A,6.00g,31.9mmol)和苯基三甲基三溴化铵(11.98g,31.9mmol)在150ml二氯甲烷中的溶液在室温下搅拌4小时。然后将反应混合物浓缩,并通过硅胶快速色谱法(200g;洗脱液:0-2%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到标题化合物(7.7g,理论值的83%,纯度92%)。

[2311] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.75(s,1H),8.09(d,1H),7.94(d,1H),7.68(d,1H),7.54-7.59(m,1H),7.26-7.23(m,1H),4.60(s,2H)。

[2312] ^{19}F-NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-120.66(s,1F)。

[2313] 中间体206A

[2314] 1-[2-(8-氟-2-萘基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2315] 

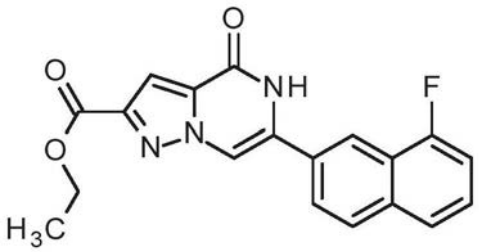
[2316] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(3.00g,14.1mmol)、2-溴-1-(8-氟-2-萘基)乙酮(中间体205A,3.78g,14.1mmol)和碳酸钾(2.15g,15.6mmol)在丙酮(40ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤液蒸发,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法(80g,洗脱液:0-20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到标题化合物(4.21g,理论值的70%,纯度94%)。

[2317] LC/MS[方法6]:R_t=1.25分钟;MS(ESIpos):m/z=399$[M+H]^+$。

[2318] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.85(s,1H),8.22(d,1H),8.14-8.10(m,1H),7.94(d,1H),7.77-7.72(m,1H),7.55-7.50(m,1H),7.39(s,1H),6.46(s,2H),4.33(q,2H),4.24(q,2H),1.32(t,3H),1.18(t,3H)。

[2319] 中间体207A

[2320] 6-(8-氟-2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

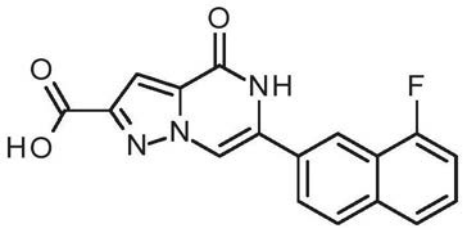
[2321] 

[2322] 将乙酸铵(16.29g,211.35mmol)加入到1-[2-(8-氟-2-萘基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体206A,4.21g,10.57mmol)在乙酸(50ml)中的溶液中,并将混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将溶液倒入到冰水中,将沉淀物过滤出,并用水洗涤。将固体在空气中干燥,得到3.5g(理论值的48%,纯度51%)标题化合物,其含有约23%酯水解产物6-(8-氟-2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸。该物质无需进一步纯化即可用于下一步。

[2323] LC/MS[方法6]:R_t=1.08分钟;MS(ESIneg):m/z=350$[M-H]^-$。

[2324] 中间体208A

[2325] 6-(8-氟-2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2326] 

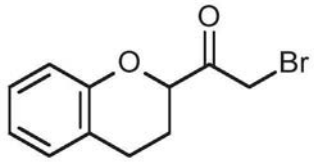
[2327] 在室温下,将6-(8-氟-2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体207A,3.5g,7.37mmol,纯度51%,含有23%所需的酯水解产物)在20ml乙醇中的溶液与氢氧化钠水溶液(15ml,3.0M)一起搅拌4小时。然后,用稀盐酸(3M)将水相的pH值调节至6。沉淀的固体通过过滤分离出,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物(2.19g,理论值的79%,纯度85%)。

[2328] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.28(br.s,1H),12.03(s,1H),8.51(s,1H),8.41(s,1H),8.13(d,1H),8.00(d,1H),7.86(d,1H),7.64-7.57(m,1H),7.47-7.43(m,1H),

7.41(s,1H)。

[2329] 中间体209A

[2330] 外消旋-2-溴-1-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)乙酮

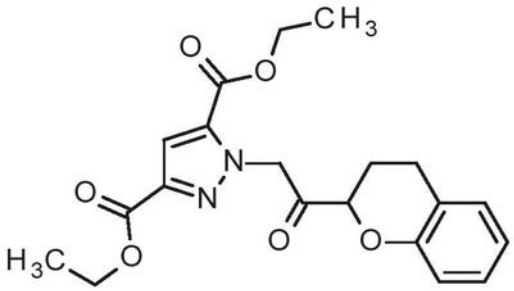
[2331] 

[2332] 将苯并二氢吡喃-2-甲酸(0.20g,1.1mmol)在亚硫酰氯(5.0ml)中的溶液在80℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,在减压下除去亚硫酰氯,得到固体,将其溶于10ml THF和10ml乙腈中。然后,将[(三甲基甲硅烷基)甲基]二氮烯(1.1ml,2.0M的己烷溶液,2.2mmol)加入到搅拌的溶液中。在1小时后,在0℃下加入40%的氢溴酸水溶液(0.23ml)。将所得混合物再搅拌15分钟。然后,小心的加入饱和碳酸氢钠水溶液以将pH值调节至大于7。分离各层,并将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 19:1)纯化残余物,得到标题化合物(0.19g,理论值的66%)。

[2333] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.17-7.05(m,2H),6.95-6.85(m,2H),4.76-4.72(m,1H),4.42(d,1H),4.26(d,1H),2.90-2.73(m,2H),2.37-2.29(m,1H),2.15-2.05(m,1H)。

[2334] 中间体210A

[2335] 外消旋-1-[2-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

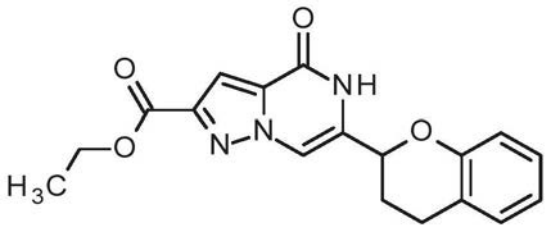
[2336] 

[2337] 将1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(2.00g,9.42mmol)、2-溴-1-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)乙酮(中间体209A,2.52g,9.90mmol)和碳酸钾(1.43g,10.4mmol)在无水丙酮(50ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,蒸发滤液,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶快速色谱法(80g,洗脱液:0-25%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到标题化合物(2.88g,理论值的79%)。

[2338] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.44(s,1H),7.21-7.16(m,1H),7.12-7.10(m,1H),6.95-6.90(m,2H),5.95(d,1H),5.69(d,1H),4.75-4.71(m,1H),4.42(q,2H),4.30(q,2H),2.88-2.82(m,2H),2.36-2.17(m,2H),1.40(t,3H),1.35(t,3H)。

[2339] 中间体211A

[2340] 外消旋-6-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

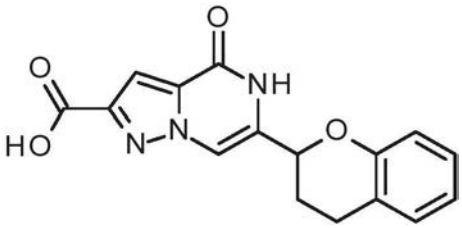
[2341] 

[2342] 将1-[2-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体210A,2.88g,7.45mmol)和乙酸铵(11.49g,149.1mmol)在乙酸(50ml)中的混合物在110℃下搅拌过夜。然后将溶液倒入到冰水中并过滤。将滤饼用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物(1.58g,理论值的63%)。

[2343] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.74(s,1H),7.85(s,1H),7.39(s,1H),7.14-7.10(m,2H),6.90-6.85(m,2H),5.01-4.98(m,1H),4.33(q,2H),2.93-2.75(m,2H),2.26-2.20(m,2H),1.32(t,3H)。

[2344] 中间体212A

[2345] 外消旋-6-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2346] 

[2347] 将氢氧化钠水溶液(5.0ml,3.0M)加入到6-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体211A,1.50g,4.42mmol)在10ml乙醇中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌2小时。用稀盐酸(3M)将水相的pH值调节至6。固体通过过滤分离出,用水洗涤,并在空气中干燥,得到1.10g粗的标题化合物。

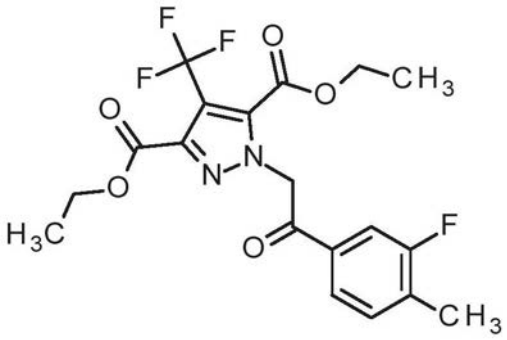
[2348] 将150mg该物质通过制备型HPLC(柱:XBridge prep C18,10μm,19x250mm;流动相A:含有10mM碳酸氢铵的水,流动相B:乙腈;梯度:8分钟内,35%B至40%B;检测:254/220nm)纯化,得到标题化合物(51mg,纯度98%,分析数据如下)。将另外950mg粗产物用甲醇和水洗涤,得到507mg标题化合物,纯度86%(合并产率:理论值的35%)。

[2349] LC/MS[方法38]:R_t=2.28分钟;MS(ESIpos):m/z=312[M+H]$^+$。

[2350] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.28(br.s,1H),11.69(s,1H),7.81(s,1H),7.33(s,1H),7.13-7.10(m,2H),6.90-6.86(m,2H),5.01-4.98(m,1H),2.95-2.77(m,2H),2.33-2.20(m,2H)。

[2351] 中间体213A

[2352] 1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

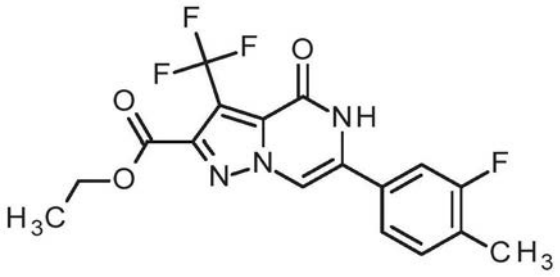
[2353] 

[2354] 将4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,505mg,1.80mmol)、2-溴-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙-1-酮(500mg,2.16mmol)和碳酸钾(623mg,4.51mmol)在丙酮(16ml)中的混合物在室温下搅拌3小时。将不溶物过滤出并用丙酮洗涤。浓缩滤液并在减压下干燥,得到粗的标题化合物(918mg,理论值的75%,纯度64%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2355] LC/MS[方法3]:R_t=2.26分钟;MS(ESIpos):m/z=431$[M+H]^+$。

[2356] 中间体214A

[2357] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2358] 

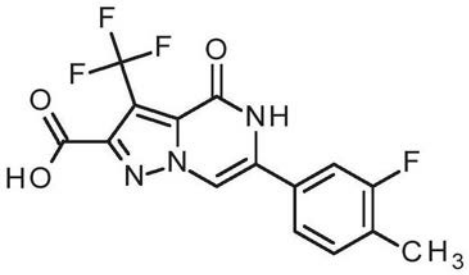
[2359] 将1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体213A,987mg,纯度64%,1.46mmol)和乙酸铵(4.49g,58.3mmol)在乙酸(29ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(400ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,用乙酸乙酯(10ml)和MTBE(50ml)洗涤并干燥,得到标题化合物(628mg,理论值的96%,纯度85%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2360] LC/MS[方法3]:R_t=1.96分钟;MS(ESIneg):m/z=382$[M-H]^-$。

[2361] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.12(s,1H),8.32(s,1H),7.62(dd,1H),7.57-7.51(m,1H),7.47-7.39(m,1H),4.39(q,2H),2.29(s,3H),1.32(t,3H)。

[2362] 中间体215A

[2363] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2364] 

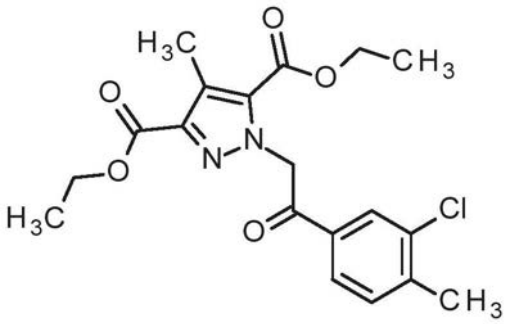
[2365] 将6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体214A,628mg,1.64mmol)和氢氧化锂(392mg,16.4mmol)在乙醇(6.6ml)和水(3.3ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。在减压下除去乙醇,并通过加入1.0M盐酸将所得水相调节至pH为2。将沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物(531mg,理论值的80%,纯度88%),其无需纯化即用于下一步。

[2366] LC/MS[方法3]:R_t=1.27分钟;MS(ESIpos):m/z=356$[M+H]^+$。

[2367] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.05(br s,1H),12.08(br s,1H),8.28(s,1H),7.64-7.59(m,1H),7.56-7.52(m,1H),7.48-7.39(m,1H),2.29(s,3H)。

[2368] 中间体216A

[2369] 1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

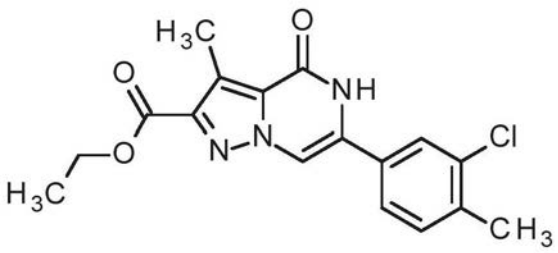
[2370] 

[2371] 将4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体54A,600mg,2.65mmol)、2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙-1-酮(1.13g,纯度70%,3.18mmol)和碳酸钾(916mg,6.63mmol)在丙酮(23ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。将不溶物过滤出,并用丙酮洗涤。将滤液浓缩,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物(1.25g,理论值的98%,纯度82%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2372] LC/MS[方法3]:R_t=2.28分钟;MS(ESIpos):m/z=393$[M+H]^+$。

[2373] 中间体217A

[2374] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2375] 

[2376] 将1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

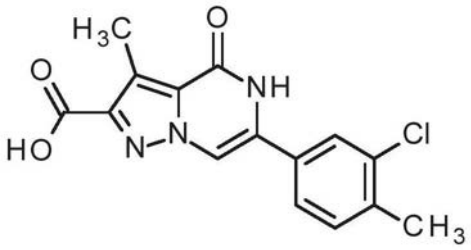
(中间体216A,1.24g,纯度82%,2.59mmol)和乙酸铵(7.98g,104mmol)在乙酸(52ml)中的混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(600ml)中,沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物(890mg,理论值的99%),其无需进一步纯化即用于下一步。

[2377] LC/MS[方法3]:1.99分钟;MS(ESIneg):m/z=344[M-H]$^-$。

[2378] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.57(br s,1H),8.16(s,1H),7.84(d,1H),7.63(dd,1H),7.47(d,1H),4.34(q,2H),2.64(s,3H),2.38(s,3H),1.33(t,3H)。

[2379] 中间体218A

[2380] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2381] 

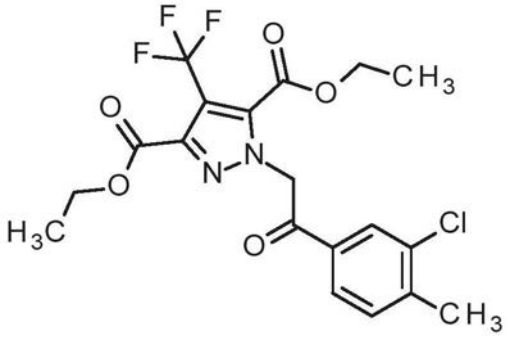
[2382] 将6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体217A,890mg,2.57mmol)和氢氧化锂(616mg,25.7mmol)在甲醇(100ml)和水(25ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。在减压下除去甲醇,并通过加入1.0M的盐酸将所得水相调节至pH为2。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物(700mg,理论值的86%)。

[2383] LC/MS[方法7]:R_t=0.81分钟;MS(ESIneg):m/z=316[M-H]$^-$。

[2384] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.08(br s,1H),11.52(s,1H),8.10(s,1H),7.84(d,1H),7.63(dd,1H),7.46(d,1H),2.63(s,3H),2.38(s,3H)。

[2385] 中间体219A

[2386] 1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2387] 

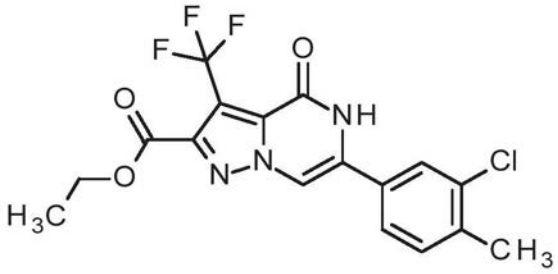
[2388] 将4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,600mg,2.14mmol)、2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙-1-酮(909mg,纯度70%,2.57mmol)和碳酸钾(740mg,5.35mmol)在丙酮(19ml)中的混合物在室温下搅拌。将不溶物过滤出,并用丙酮洗涤。将滤液浓缩,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物(1.20g,理论值的99%,纯度79%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2389] LC/MS[方法3]:R_t=2.37分钟;MS(ESIpos):m/z=447[M+H]$^+$。

[2390] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.06(d,1H),7.91(dd,1H),7.61(d,1H),6.27(s,2H),4.36(q,2H),4.26(q,2H),2.45(s,3H),1.32-1.28(m,3H),1.13(t,3H)。

[2391] 中间体220A

[2392] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

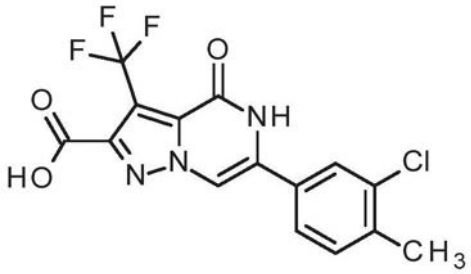
[2393] 

[2394] 将1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体219A,1.20g,纯度79%,2.12mmol)和乙酸铵(6.54g,84.9mmol)在乙酸(42ml)中的混合物在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(600ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物(920mg,定量,理论值的93%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2395] LC/MS[方法3]:R_t=2.11分钟;MS(ESIpos):m/z=400$[M+H]^+$。

[2396] 中间体221A

[2397] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2398] 

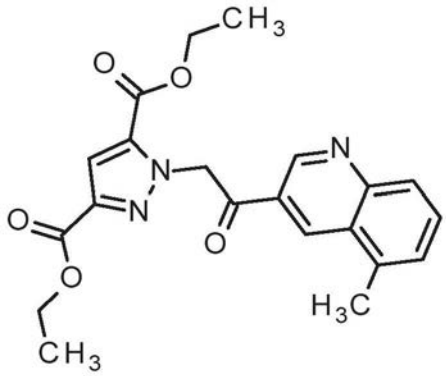
[2399] 将6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体220A,920mg,纯度93%,2.14mmol)和氢氧化锂(513mg,21.4mmol)在甲醇(100ml)和水(20ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。在减压下除去甲醇,并通过加入1.0M盐酸将所得水相调节至pH为2。沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物(700mg,理论值的88%)。

[2400] LC/MS[方法7]:R_t=0.81分钟;MS(ESIneg):m/z=370$[M-H]^-$。

[2401] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.00(br s,1H),12.10(s,1H),8.28(s,1H),7.87(d,1H),7.66(dd,1H),7.49(d,1H),2.39(s,3H)。

[2402] 中间体222A

[2403] 1-[2-(5-甲基喹啉-3-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2404] 

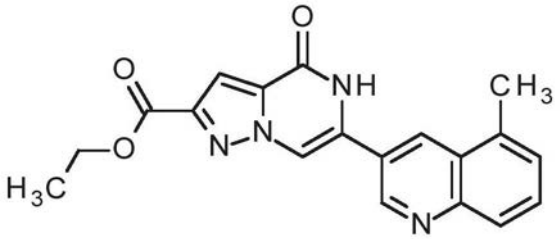
[2405] 向2-溴-1-(5-甲基喹啉-3-基)乙酮(中间体74A,5.81g,22.0mmol)在丙酮(300ml)中的溶液中加入1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(4.67g,22.0mmol)和碳酸钾(9.12g,66.00mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩,得到粗产物。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯 6:1)纯化残余物,得到标题化合物(7.23g,理论值的81%,纯度97%)。

[2406] LC/MS[方法20]:R_t=1.04分钟;MS(ESIpos):m/z=396$[M+H]^+$。

[2407] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]9.38(s,1H),9.17(s,1H),8.00(d,1H),7.84-7.98(m,1H),7.60-7.63(m,1H),7.40(s,1H),2.81(s,3H),6.52(s,2H),4.33(q,2H),4.23(q,2H),1.30-1.35(t,3H),1.20(t,3H)。

[2408] 中间体223A

[2409] 6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

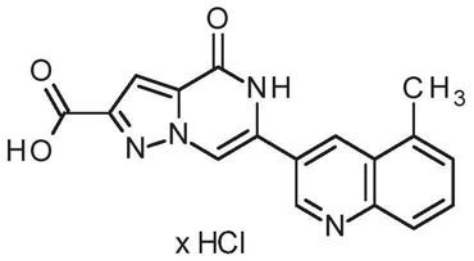
[2410] 

[2411] 将1-[2-(5-甲基喹啉-3-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体222A,7.23g,纯度97%,17.7mmol)和乙酸铵(27.3g,355mmol)在乙酸(100ml)中的溶液在110℃下搅拌过夜。将溶液倒入到冰水中,然后过滤,并用水洗涤滤饼。在空气中干燥固体,得到6.15g(定量的)标题化合物。

[2412] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]12.15(br s,1H),9.28(s,1H),8.63(s,1H),7.93-7.90(m,1H),7.75-7.70(m,1H),7.55-7.52(m,1H),7.48(s,1H),4.37(q,2H),8.86(s,1H),2.77(s,3H),1.36(t,3H)。

[2413] 中间体224A

[2414] 6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸盐酸盐

[2415] 

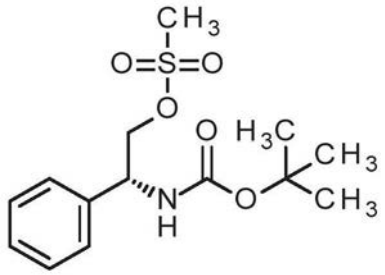
[2416] 向6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体223A,6.15g,17.65mmol)在乙醇(300ml)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(20ml,3N)。在室温下搅拌4小时后,用乙酸乙酯(100ml)萃取混合物。用稀盐酸(3M)将水相的pH值调节至1。将沉淀物过滤出,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物(6.30g,理论值的97%,纯度97%)。

[2417] LC/MS[方法39]:R_t=0.85分钟;MS(ESIpos):m/z=321[M+H]$^+$。

[2418] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]12.17(br s,1H),9.40(s,1H),9.03(s,1H),8.63(s,1H),8.00(d,1H),7.84-7.78(m,1H),7.61(d,1H),7.43(s,1H),2.80(s,3H)。

[2419] 中间体225A

[2420] [(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-苯乙基]甲磺酸酯

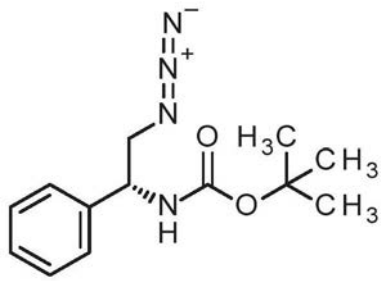
[2421] 

[2422] 根据J.Med.Chem.1994,37,1810由N-boc-D-苯基甘氨酸(2.00g)制备标题化合物。产量:2.31g(理论值的90%;通过LC纯化,NMR显示含有一些杂质)。该物质未被进一步纯化。

[2423] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.66(d,1H),7.38-7.27(m,5H),4.88(m,1H),4.26(m,2H),3.15(s,3H),1.38(s,9H)。

[2424] 中间体226A

[2425] N-[(1R)-2-叠氮基-1-苯乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2426] 

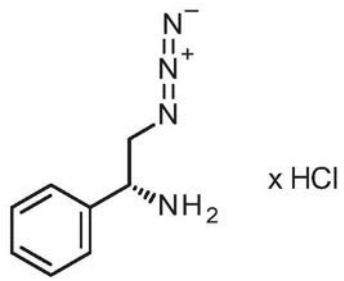
[2427] 在室温下,将叠氮化钠(216mg,3.33mmol)加入到[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-苯乙基]甲磺酸酯(中间体225A,500mg,1.59mmol)在DMF(10ml)中的溶液中。然后将该混合物在室温下搅拌过夜,然后加热至60℃,并再次搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并用水稀释。将沉淀物用水洗涤,并在减压下在室温下干燥,得到标题化合物(310mg,理论值的73%)。

[2428] LC/MS[方法3]:R_t=1.94分钟;MS(ESIpos):m/z=163(M+H-COOtBu)$^+$。

[2429] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.64(d,1H),7.37-7.25(m,5H),4.73(m,1H),4.49(m,2H),1.38(s,9H)。

[2430] 中间体227A

[2431] (1R)-2-叠氮基-1-苯基乙胺盐酸盐

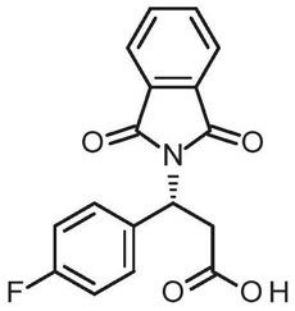
[2432] 

[2433] 在室温下,用4N盐酸的二氧杂环己烷溶液(2.86ml,11.4mmol)处理N-[(1R)-2-叠氮基-1-苯乙基]氨基甲酸叔丁酯(中间体226A,300mg,1.44mmol)和甲氧基苯(0.62ml,5.72mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5ml)中的溶液。在搅拌过夜后,将溶液蒸发。将残余物溶于乙醇中,并蒸发(三次)。将固体在高真空中干燥。该物质(239mg,定量产量)无需进一步纯化即可使用,通过NMR可检测到一些杂质。

[2434] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.8(bs,3H),7.55(m,2H),7.44(m,3H),4.49(m,1H),3.86(m,2H)。

[2435] 中间体228A

[2436] (3R)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-(4-氟苯基)丙酸

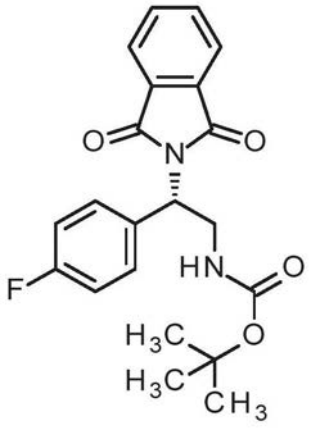
[2437] 

[2438] 将邻苯二甲酸酐(400mg,2.18mmol)和(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙酸(323mg,2.18mmol)在DMF(2.8ml)中的混合物在微波炉中加热至120℃,保持110分钟。在冷却后,过滤混合物,并将固体用水洗涤,并在40℃下真空干燥过夜,得到标题化合物(600mg,理论值的83%,纯度95%)。

[2439] ^{19}F-NMR(376.6MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-114.7(m)。

[2440] 中间体229A

[2441] N-[(2S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

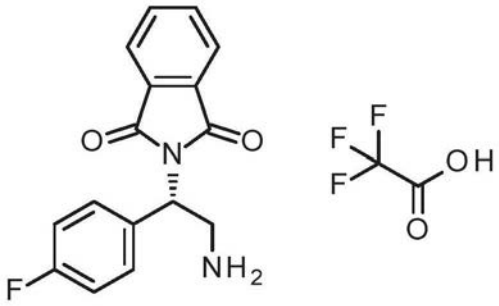
[2442] 

[2443] 在烘箱干燥的烧瓶中，用二苯基磷酰基叠氮化物(4.61g，16.8mmol)和三甲胺(3.34ml，16.8mmol)处理在叔丁醇(35ml)中的(3R)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-(4-氟苯基)丙酸(中间体228A，3.50g，11.2mmol)，并在氩气下加热90分钟至80℃。将粗混合物与先前的批次——由300mg(3R)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-(4-氟苯基)丙酸制备——合并。蒸发合并的粗反应混合物，并溶于甲基叔丁基醚。在进行水后处理并最后用盐水洗涤后，将醚溶液通过疏水性过滤器过滤并蒸发。粗产物通过二氧化硅色谱法(洗脱液：梯度的己烷/乙酸乙酯)纯化，得到标题化合物(2.06g，理论值的43％，纯度90％)。

[2444] ^{19}F-NMR(376.6MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝-115.0(m)。

[2445] 中间体230A

[2446] 2-[(1S)-2-氨基-1-(4-氟苯基)乙基]异吲哚啉-1,3-二酮;2,2,2-三氟乙酸盐

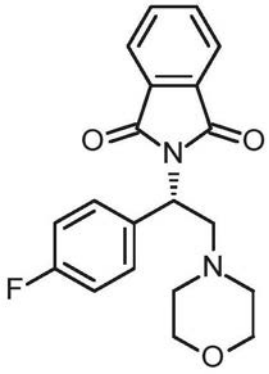
[2447] 

[2448] 在室温下，将N-[(2S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(中间体229A，2.06g，5.36mmol)在20ml二氯甲烷/三氟乙酸混合物(1:1;v/v)中搅拌2小时。蒸发混合物，残余物用二氯甲烷处理数次，并溶于甲苯，蒸发至干。在真空中干燥后，得到标题化合物(2.18g，理论值的97％，纯度95％)，其无需进一步纯化即可使用。

[2449] ^{19}F-NMR(376.6MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝-73.9(s)，-113.9(m)。

[2450] 中间体231A

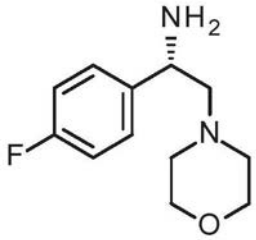
[2451] 2-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-吗啉代乙基]异吲哚啉-1,3-二酮

[2452] 

[2453] 用1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷处理在乙腈(4ml)中的2-[(1S)-2-氨基-1-(4-氟苯基)乙基]异吲哚啉-1,3-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(中间体230A,300mg,1.06mmol)和碳酸钾(437.5mg,3.17mmol)。将混合物在微波炉中在110℃下加热90分钟。将该混合物与3个相同的批次合用于后处理。在蒸发至初始体积的大约1/5后,用水和二氯甲烷稀释混合物。在水后处理并最后用盐水洗涤后,将有机相通过疏水性过滤器过滤并蒸发,得到标题化合物(1.66g)。该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[2454] 中间体232A

[2455] (1S)-1-(4-氟苯基)-2-吗啉代乙胺

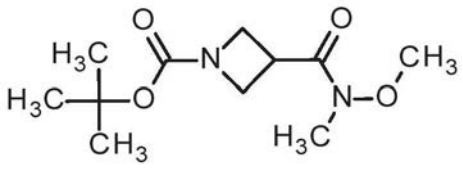
[2456] 

[2457] 在微波小瓶中,用水合肼(0.22ml,4.52mmol)处理2-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-吗啉代乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间体231A,320mg,0.90mmol)在乙醇(3.3ml)中的溶液,并在微波炉中加热至100℃。将混合物用乙醇稀释并过滤。用乙醇洗涤固体。将滤液与来自相同操作的滤液合并(总共:使用1.60g原料),并在真空中浓缩。用二氯甲烷将其稀释,搅拌5分钟并过滤。将滤液浓缩,得到标题化合物(680mg),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2458] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.43(dd,2H),7.10(m,2H),4.08(dd,1H),3.6-3.35(m,7H),2.75-2-73(m,1H),2.34-2.21(m,3H),和2.5至4ppm之间的杂质信号峰。

[2459] 中间体233A

[2460] 3-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

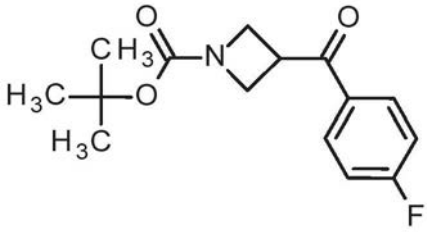
[2461] 

[2462] 将羰基二咪唑(24.4g,150mmol)分批加入到1-叔丁氧基氮杂环丁-3-甲酸(23.2g,115mmol)的THF(250ml)溶液中,并将混合物在室温下搅拌1.5小时。加入N,O-二甲基羟胺盐酸盐(15.0g,154mmol)在乙腈(300ml)与三乙胺(22.0ml,162mmol)的混合物中的悬浮液,并将反应在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,并使残余物在水(300ml)和乙酸乙酯(800ml)之间

分配。分离有机层，用5％的柠檬酸水溶液(400ml)、水(300ml)和盐水(300ml)洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在真空中浓缩，得到标题化合物(28.2g，定量)。

[2463] 中间体234A

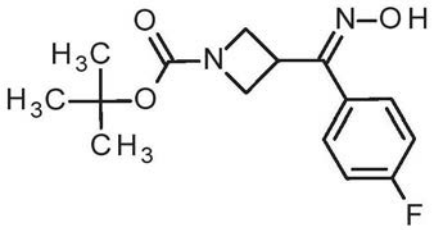
[2464] 3-(4-氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[2465] 

[2466] 在-78℃和氮气下，将正丁基锂(76.8ml，123mmol，1.6M的己烷溶液)滴加到1-溴-4-氟苯(20.0g，114mmol)在无水THF(200ml)中的溶液，并将反应在相同温度下搅拌1小时。然后，加入3-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体233A，20.0g，81.9mmol)在THF(75ml)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时，然后用冰淬灭。用乙酸乙酯(2×100ml)萃取产物。将合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯 80:20)纯化残余物，得到标题化合物(21.9g，理论值的96％)。

[2467] 中间体235A

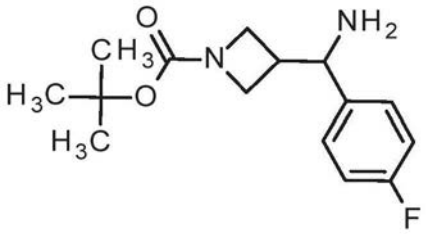
[2468] 3-[(z)-C-(4-氟苯基)-N-羟基-碳酰亚胺基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[2469] 

[2470] 在室温下，向3-(4-氟苯甲酰基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体234A，14.0g，50.1mmol)在甲醇(120ml)和水(20ml)的混合物中的溶液中加入乙酸钠(10.2g，125mmol)，随后加入盐酸羟胺(6.90g，100mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时，然后在减压下浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(200ml)中，用10％碳酸氢钠水溶液(100ml)、水(100ml)和盐水(100ml)洗涤，用硫酸钠干燥，并在减压下蒸发。粗物质通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯 70:30)纯化，得到标题化合物(13.0g，理论值的88％)。

[2471] 中间体236A

[2472] 3-[氨基-(4-氟苯基)甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(外消旋体)

[2473] 

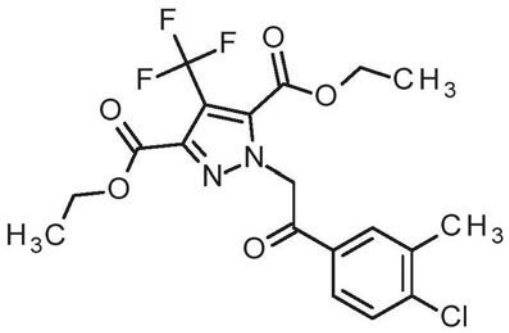
[2474] 在室温下，将3-[(z)-C-(4-氟苯基)-N-羟基-碳酰亚胺基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体235A，12.0g，40.7mmol)在脱气的甲醇(300ml)中在Pd/C(3.00g，10重量％)的存在下在氢气压力(10atm.)下搅拌12小时。过滤悬浮液并将所得溶液在减压下浓缩。将残余

物溶于1%的柠檬酸水溶液(50ml)中,并用乙酸乙酯(2×100ml)洗涤。将分离的水层用10%碳酸氢钠水溶液(40ml)碱化,并用二氯甲烷(2×100ml)萃取。将二氯甲烷层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并在减压下蒸发,得到标题化合物(8.60g,理论值的74%)。

[2475] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.42-7.35(m,2H),7.14-7.07(m,2H),3.89-3.72(m,3H),3.66-3.53(m,1H),3.52-3.35(m,1H),2.71-2.58(m,1H),2.14-1.93(m,2H),1.35(s,9H)。

[2476] 中间体237A

[2477] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2478] 

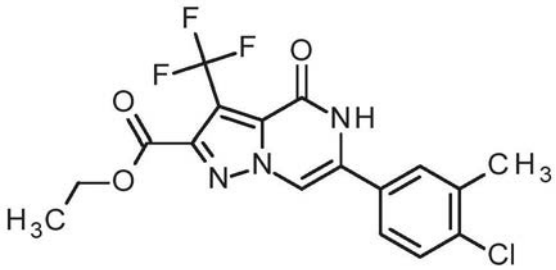
[2479] 向4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,500mg,1.78mmol)在丙酮(16ml)中的溶液中加入2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙酮(546mg,2.14mmol)和碳酸钾(616mg,4.46mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后过滤反应混合物,用丙酮洗涤滤饼,并将合并的滤液蒸发至干。粗产物通过硅胶快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯,梯度)纯化。产量:640mg(理论值的80%)。

[2480] LC/MS[方法3]:R_t=2.40分钟;MS(ESIpos):m/z=447[M+H]$^+$。

[2481] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.04(s,1H),7.88(dd,1H),7.67(d,1H),6.26(s,2H),4.36(q,2H),4.26(q,2H),2.44(s,3H),1.30(t,3H),1.14(t,3H)。

[2482] 中间体238A

[2483] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2484] 

[2485] 将1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体237A,640mg,1.43mmol)和乙酸铵(1.10g,14.3mmol)在乙酸(6ml)中的混合物加热至110℃,保持2天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(100ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:525mg(理论值的92%)。

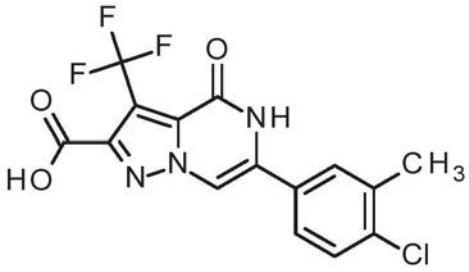
[2486] LC/MS[方法7]:R_t=1.11分钟;MS(ESIpos):m/z=400[M+H]$^+$。

[2487] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.12(s,1H),8.29(s,1H),7.80(s,1H),7.62

(dd,1H),7.56(d,1H),4.40(q,2H),2.40(s,3H),1.32(t,3H)。

[2488] 中间体239A

[2489] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2490] 

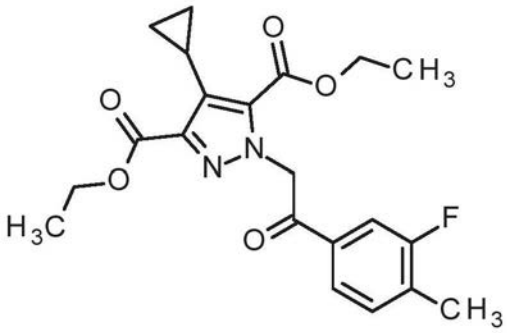
[2491] 将6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体238A,525mg,1.13mmol)和氢氧化锂(157mg,6.57mmol)在甲醇(25ml)和水(5.0ml)中的混合物在室温下搅拌3小时。然后在减压下除去甲醇。将剩余的水相用水稀释,并通过加入1.0M盐酸使pH为2。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:490mg(理论值的100%)。

[2492] LC/MS[方法3]:R_t=1.48分钟;MS(ESIpos):m/z=372$[M+H]^+$。

[2493] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.01(br s,1H),12.08(s,1H),8.24(s,1H),7.80(s,1H),7.62(dd,1H),7.55(d,1H),2.40(s,3H)。

[2494] 中间体240A

[2495] 4-环丙基-1-{2-[3-氟-4-甲基苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

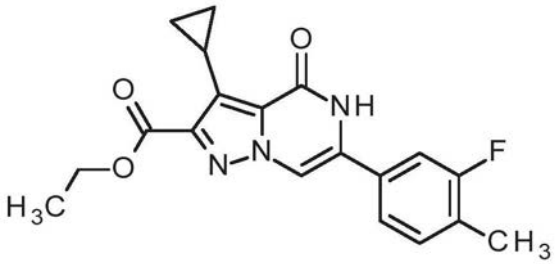
[2496] 

[2497] 将4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1500mg,5.95mmol)、2-溴-1-[3-氟-4-甲基苯基]乙-1-酮(1.65g,7.14mmol)和碳酸钾(2.05g,14.8mmol)在丙酮(52ml)中的混合物在室温下搅拌1小时。将不溶物过滤出,用丙酮洗涤,并将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:2.6g(理论值的97%,纯度90%)。

[2498] LC/MS[方法3]:R_t=2.25分钟;MS(ESIpos):m/z=403$[M+H]^+$。

[2499] 中间体241A

[2500] 3-环丙基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

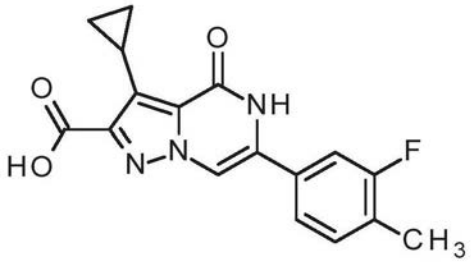
[2501] 

[2502] 将4-环丙基-1-{2-[3-氟-4-甲基苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体240A,1.72g,纯度90%,3.9mmol)和乙酸铵(12.2g,158mmol)在乙酸(60ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(300ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水(50ml)洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:1.20g(理论值的85%)。

[2503] LC/MS[方法3]:R_t=1.99分钟;MS(ESIpos):m/z=356$[M+H]^+$。

[2504] 中间体242A

[2505] 3-环丙基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2506] 

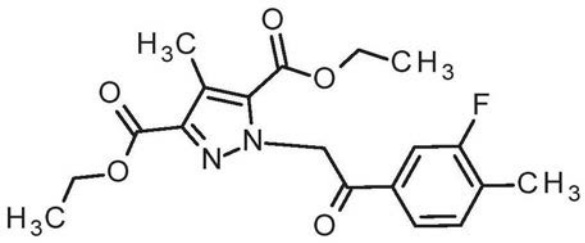
[2507] 将3-环丙基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体241A,1.20g,3.38mmol)和1N氢氧化锂水溶液(16.9ml,16.9mmol)在四氢呋喃和甲醇(5:1 v/v%)的25.5ml混合物中的混合物在室温下搅拌1小时。在减压下蒸馏出溶剂,并将残余物用水稀释,并通过加入1.0M盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.10g(理论值的97%)。

[2508] LC/MS[方法3]:R_t=1.47分钟;MS(ESIpos):m/z=328$[M+H]^+$。

[2509] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.12(br.s,1H),11.45(s,1H),8.08(s,1H),7.59(dd,1H),7.52(dd,1H),7.39(t,1H),2.76-2.70(m,1H),1.27-1.23(m,2H),0.95-0.90(m,2H)。

[2510] 中间体243A

[2511] 4-甲基-1-{2-[3-氟-4-甲基苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2512] 

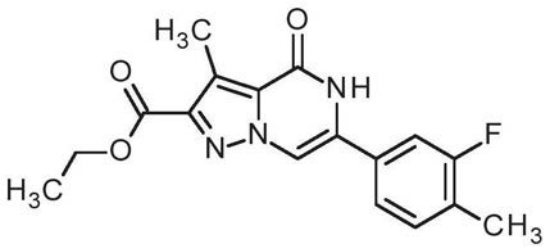
[2513] 将4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体54A,300mg,1.33mmol)、2-溴-1-[3-氟-4-甲基苯基]乙-1-酮(368mg,1.59mmol)和碳酸钾(458mg,3.31mmol)在丙酮(12ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤出不溶物,用丙酮洗涤,并将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:509mg(理论值的93%,纯

度91%)。

[2514] LC/MS[方法3]:R_t=2.16分钟;MS(ESIpos):m/z=377$[M+H]^+$。

[2515] 中间体244A

[2516] 3-甲基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

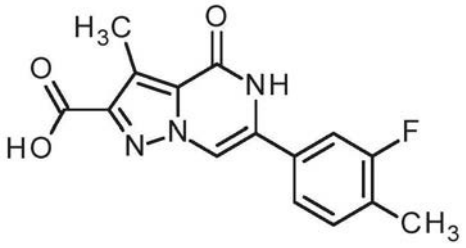
[2517] 

[2518] 将4-甲基-1-{2-[3-氟-4-甲基苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体243A,509mg,纯度91%,1.24mmol)和乙酸铵(3.81g,49.4mmol)在乙酸(25ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(100ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水(30ml)洗涤,并干燥,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:364mg(理论值的80%,纯度89%)。

[2519] LC/MS[方法3]:R_t=1.82分钟;MS(ESIpos):m/z=330$[M+H]^+$。

[2520] 中间体245A

[2521] 3-甲基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2522] 

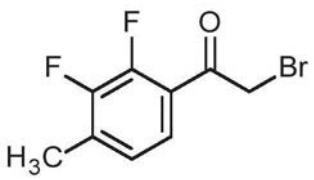
[2523] 将3-甲基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体244A,364mg,1.11mmol)和1N氢氧化锂水溶液(5.53ml,5.53mmol)在四氢呋喃和甲醇(5:1 v/v%)的8.40ml混合物中的混合物在室温下搅拌3小时。在减压下蒸馏出溶剂,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:330mg(理论值的99%)。

[2524] LC/MS[方法3]:R_t=1.35分钟;MS(ESIpos):m/z=302$[M+H]^+$。

[2525] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.12(br.s,1H),11.50(s,1H),8.09(s,1H),7.59(dd,1H),7.52(dd,1H),7.39(t,1H),2.63(s,3H),2.28(s,3H)。

[2526] 中间体246A

[2527] 2-溴-1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)乙酮

[2528] 

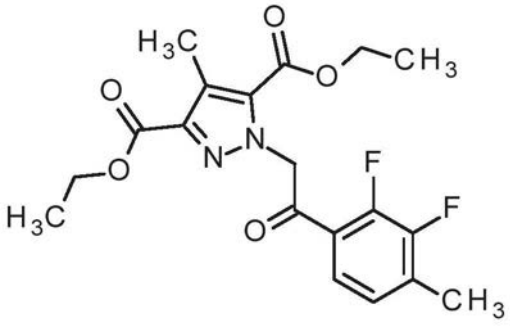
[2529] 在50℃下,向三甲基苯基三溴化铵(2.21g,5.88mmol)在9.0ml THF中的溶液中分

批加入1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)乙酮(1.00g,5.88mmol)的THF(9.0ml)溶液。随后将混合物在50℃下搅拌1小时。在反应完全后,将混合物过滤,并将滤液浓缩,得到粗产物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:2.83g,定量,纯度78%。

[2530] GC/MS[方法35]:R_t=4.46分钟;MS(ESIpos):m/z=248$[M+H]^+$。

[2531] 中间体247A

[2532] 4-甲基-1-{2-[2,3-二氟-4-甲基苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

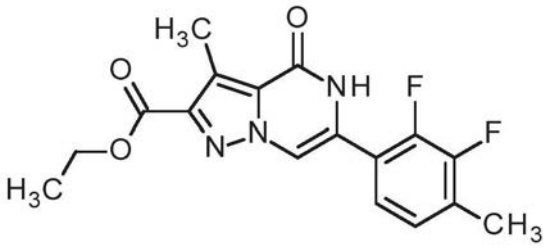
[2533] 

[2534] 将4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体54A,469mg,2.08mmol)、2-溴-1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)乙酮(中间体246A,795mg,纯度78%,2.49mmol)和碳酸钾(717mg,5.19mmol)在丙酮(18ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。将不溶物过滤出,用丙酮洗涤,并将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:850mg(理论值的92%,纯度88%)。

[2535] LC/MS[方法3]:R_t=2.23分钟;MS(ESIpos):m/z=395$[M+H]^+$。

[2536] 中间体248A

[2537] 3-甲基-6-[2,3-二氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

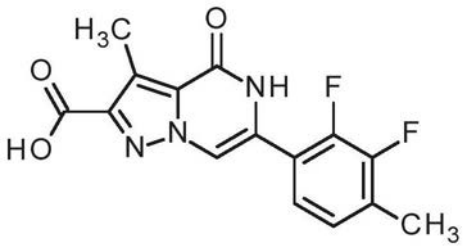
[2538] 

[2539] 将4-甲基-1-{2-[2,3-二氟-4-甲基苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体247A,850mg,纯度88%,1.90mmol)和乙酸铵(5.88g,76.2mmol)在乙酸(38ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(150ml)中。固体通过过滤收集,用水(30ml)洗涤,并干燥,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:615mg(理论值的88%,纯度95%)。

[2540] LC/MS[方法3]:R_t=1.86分钟;MS(ESIpos):m/z=348$[M+H]^+$。

[2541] 中间体249A

[2542] 3-甲基-6-[2,3-二氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2543] 

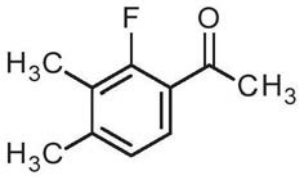
[2544] 将3-甲基-6-[2,3-二氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体248A,139mg,0.42mmol)和1N氢氧化锂水溶液(2.08ml,2.08mmol)在四氢呋喃和甲醇(5:1 v/v%)的3.16ml混合物中的混合物在室温下搅拌1小时。在减压下蒸馏出溶剂,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:111mg(理论值的87%)。

[2545] LC/MS[方法3]:R_t=1.32分钟;MS(ESIpos):m/z=320$[M+H]^+$。

[2546] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.59(br s,1H),7.88(s,1H),7.34(t,1H),7.24(t,1H),2.63(s,3H),2.35(s,3H)。

[2547] 中间体250A

[2548] 1-(2-氟-3,4-二甲基苯基)乙酮

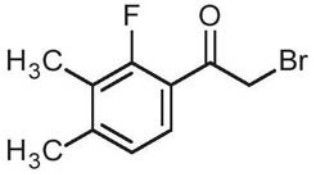
[2549] 

[2550] 在70℃下,向1.4M的仲丁基锂在环己烷(12.1ml,16.9mmol)中的溶液中缓慢加入1-氟-2,3-二甲基苯(2.0g,16.1mmol)在THF(45ml)中的溶液,并在-70℃下搅拌1小时。然后,加入N-甲氧基-N-甲基乙酰胺,并在70℃下搅拌20分钟。之后,小心地将反应混合物用水(10ml)淬灭,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去溶剂。粗产物通过快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯,梯度)纯化。产量:909mg(理论值的34%,假定纯度70%)。

[2551] GC/MS[方法35]:R_t=3.70分钟;MS(EIpos):m/z=166$[M]^+$。

[2552] 中间体251A

[2553] 2-溴-1-(2-氟-3,4-二甲基苯基)乙酮

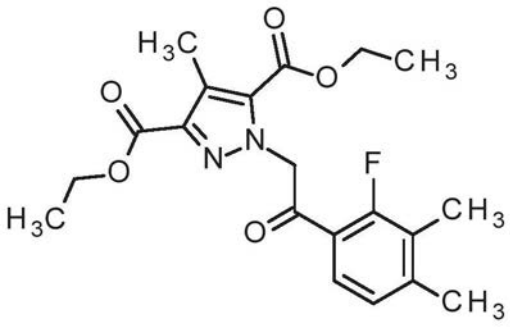
[2554] 

[2555] 将三甲基苯基三溴化铵(452mg,1.20mmol)分批加入到1-(2-氟-3,4-二甲基苯基)乙酮(中间体250A,200mg,1.20mmol)在THF(2.0ml)中的溶液中,并在室温下搅拌1小时。在反应完全后,过滤混合物,并浓缩滤液,得到粗产物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:434mg,定量,假定纯度70%)。

[2556] LC/MS[方法3]:R_t=1.98分钟;MS(ESIpos):m/z=245$[M+H]^+$。

[2557] 中间体252A

[2558] 4-甲基-1-{2-氟-3,4-二甲基苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

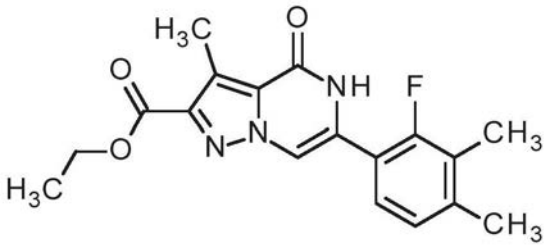
[2559] 

[2560] 将4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体54A,498mg,2.08mmol)、2-溴-1-(2-氟-3,4-二甲基苯基)乙酮(中间体251A,924mg,纯度70%,2.64mmol)和碳酸钾(760mg,5.50mmol)在丙酮(19ml)中的混合物在室温下搅拌1小时。将不溶物过滤出,用丙酮洗涤,并将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:1.13g(理论值的104%,纯度79%)。

[2561] LC/MS[方法3]:R_t=2.33分钟;MS(ESIpos):m/z=391$[M+H]^+$。

[2562] 中间体253A

[2563] 3-甲基-6-[2-氟-3,4-二甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

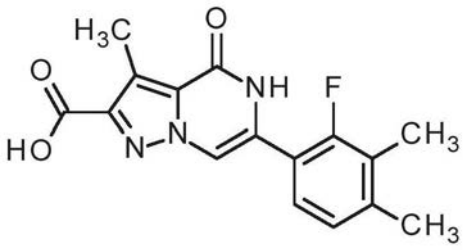
[2564] 

[2565] 将4-甲基-1-{2-[2-氟-3,4-二甲基苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体252A,1.13g,2.90mmol)和乙酸铵(4.47g,58.0mmol)在乙酸(16ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(100ml)中。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题混合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。产量:643mg(理论值的41%,纯度63%)。

[2566] LC/MS[方法7]:R_t=1.02分钟;MS(ESIpos):m/z=344$[M+H]^+$。

[2567] 中间体254A

[2568] 3-甲基-6-[2-氟-3,4-二甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2569] 

[2570] 将3-甲基-6-[2-氟-3,4-二甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-

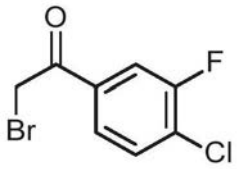
甲酸乙酯(中间体253A,643mg,1.87mmol)和1N的氢氧化锂水溶液(9.36ml,9.36mmol)在四氢呋喃和甲醇(5:1 v/v%)的14.2ml混合物中的混合物在室温下搅拌1小时。在减压下蒸馏出溶剂,将残余物用水洗涤,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题混合物。产量:572mg(理论值的92%)。

[2571] LC/MS[方法3]:R_t=1.43分钟;MS(ESIpos):m/z=316$[M+H]^+$。

[2572] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.07(br s,1H),11.48(s,1H),7.76(s,1H),7.31(t,1H),7.12(d,1H),2.63(s,3H).2.32(s,3H),2.20(s,3H)。

[2573] 中间体255A

[2574] 2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮

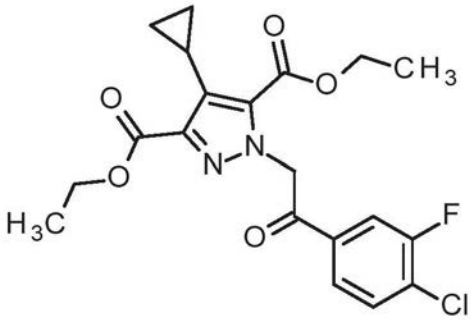
[2575] 

[2576] 将1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮(3.00g,17.4mmol)和苯基三甲基三溴化铵(7.19g,19.1mmol)在二氯甲烷(150ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。将不溶物过滤出,并用乙酸乙酯洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩,并将残余物干燥,得到标题化合物(4.3g,理论值的75%,纯度76%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2577] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.02(dd,1H),7.88-7.80(m,2H),4.97(s,2H),2.75-2.54(m,1H)ppm。

[2578] 中间体256A

[2579] 1-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2580] 

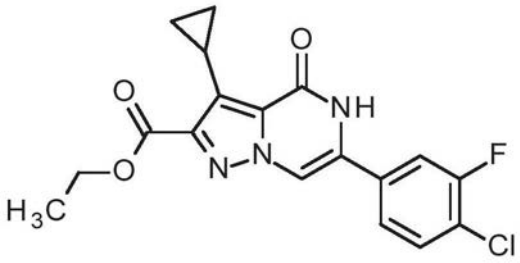
[2581] 向2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮(中间体255A,4.84g(纯度75%),14.4mmol)在乙醇(150ml)中的溶液中加入4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,2.84g,纯度95%,10.7mmol)和碳酸钾(4.40g,36.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。过滤出不溶物,并将滤液在减压下浓缩。将所得粗产物悬浮于乙酸乙酯/石油醚(200ml)(1:20)中,并搅拌30分钟。通过过滤收集形成的沉淀物,得到标题化合物(3.88g,理论值的76%,纯度89%)。

[2582] 1H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.08(dd,1H),7.95-7.84(m,2H),6.16(s,2H),4.30(q,2H),4.20(q,2H),2.13-2.01(m,1H),1.31(t,3H),1.16(t,3H),0.99-0.87(m,2H),0.73-0.63(m,2H)。

[2583] 中间体257A

[2584] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙

酯

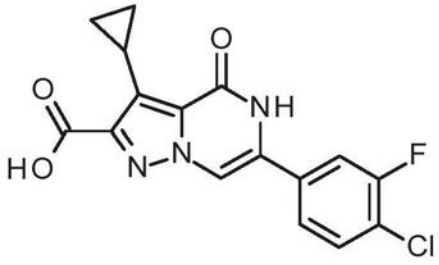
[2585] 

[2586] 向1-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体256A,3.88g,8.17mmol,纯度89%)在乙酸(150ml)中的溶液中加入乙酸铵(19.23g,24.50mmol),并将所得混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到标题混合物(2.94g,理论值的91%,纯度95%)。

[2587] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.94(br s,1H),8.23(s,1H),7.86(dd,1H),7.74-7.68(m,1H),7.68-7.62(m,1H),4.34(q,2H),2.69-2.59(m,1H),1.33(t,3H),1.27-1.17(m,2H),1.01-0.91(m,2H)。

[2588] 中间体258A

[2589] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

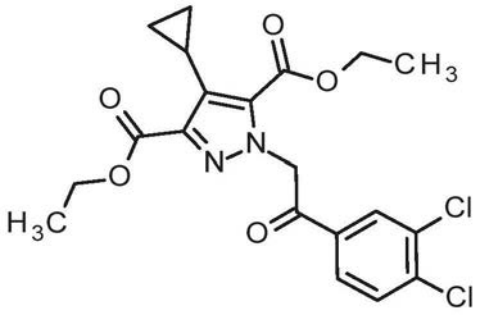
[2590] 

[2591] 将氢氧化钠(4.63g,146.12mmol)加入到6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体257A,2.89g,纯度95%,7.31mmol)在乙醇(50ml)和水(33ml)中的溶液中。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物在减压下浓缩。用水稀释残余物,并用盐酸将混合物的pH值调节至3-4。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并在空气中干燥,得到2.28g(理论值的89%,纯度99%)标题化合物。

[2592] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.12(br s,1H),11.51(s,1H),8.16(s,1H),7.85(dd,1H),7.76-7.55(m,2H),2.78-2.63(m,1H),1.30-1.14(m,2H),1.00-0.82(m,2H)。

[2593] 中间体259A

[2594] 4-环丙基-1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

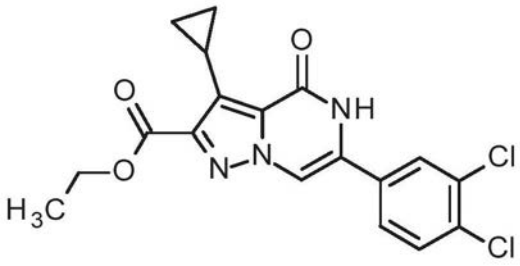
[2595] 

[2596] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.30g,纯度90%,4.64mmol)在丙酮(30ml)中的溶液中加入2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙酮(1.37g,5.10mmol)和碳酸钾(1.92g,13.91mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物悬浮于乙酸乙酯/石油醚(200ml)(1:20)中,并搅拌30分钟。固体通过过滤收集并干燥,得到2.70g(理论值的96%,纯度80%)标题化合物。

[2597] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.28(d,1H),8.03-7.96(m,1H),7.93-7.88(m,1H),6.17(s,2H),4.30(q,2H),4.21(q,2H),2.11-2.01(m,1H),1.31(t,3H),1.17(t,3H),1.04-0.83(m,2H),0.80-0.55(m,2H)。

[2598] 中间体260A

[2599] 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

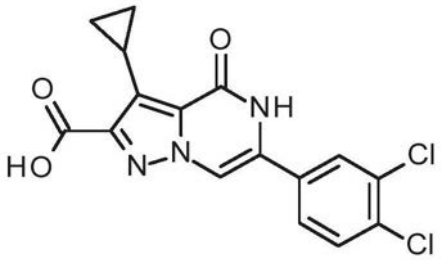
[2600] 

[2601] 将乙酸铵(9.39g,156.73mmol)加入到4-环丙基-1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体259A,2.70g,5.22mmol,纯度85%)在乙酸(150ml)中的溶液中,并将所得混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中,固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到标题化合物(2.20g,理论值的96%,纯度90%)。

[2602] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.22(s,1H),8.08-8.03(m,1H),7.78-7.71(m,2H),4.33(q,2H),2.71-2.61(m,1H),1.33(t,3H),1.25-1.16(m,2H),0.99-0.89(m,2H)。

[2603] 中间体261A

[2604] 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

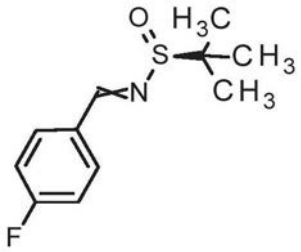
[2605] 

[2606] 将氢氧化钠((2.02g,50.48mmol,溶于15ml水中)加入到3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体260A,2.20g,纯度90%,5.05mmol)在乙醇(45ml)中的溶液中。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物在减压下浓缩以除去乙醇。然后,将剩余的混合物用水(150ml)稀释,并通过加入2N的盐酸酸化至pH为1。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题混合物(1.85g,理论值的99%)。

[2607] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.46(br s,1H),8.17(br s,1H),8.04(br s,1H),7.74(br s,2H),2.99-2.73(m,1H),1.32-1.13(m,2H),0.92-0.66(m,2H)。

[2608] 中间体262A

[2609] (S)-N-[(4-氟苯基)亚甲基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

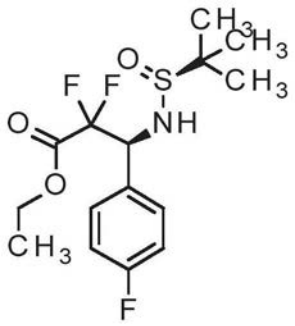
[2610] 

[2611] 向4-氟苯甲醛(30g,241.72mmol)和$CuSO_4$(120g,751.8mmol)在DCM(300mL)中的溶液中加入2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(29.3g,241.7mmol)和PTSA(1.5g,8.7mmol),并将混合物在30℃下在N_2气氛下搅拌60小时。过滤反应混合物,并用DCM洗涤滤饼。用饱和$NaHCO_3$溶液(120mL)和饱和NaCl溶液(50mL)洗涤滤液,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粘稠的黄色油状的(S)-N-[(4-氟苯基)亚甲基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(44.5g,195.7mmol,理论值的81%)。

[2612] ^{1}H-NMR(400MHz,$CHCl_3$-d):δ[ppm]=8.55(s,1H),7.87(m,2H),7.17(m,2H),1.69(s,1H),1.27(s,9H)。

[2613] 中间体263A

[2614] (3S)-3-[[(S)-叔丁基亚磺酰基]氨基]-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯

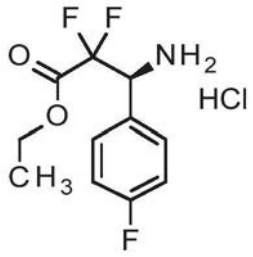
[2615] 

[2616] 将Zn(153.0g,2.3mol)在THF(600mL)中的悬浮液在30℃下在N_2气氛下搅拌。加入TMSCl(6.8g,63mmol),并将混合物搅拌15分钟。然后滴加在THF(700mL)中的2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(236.6g,1.17mol,149.8mL),并使反应温度保持低于50℃。搅拌混合物,并冷却至室温,并加入在THF(200mL)中的(S)-N-[(4-氟苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(中间体262A,53g,233.2mmol)。将混合物在30℃下在N_2气氛下搅拌20小时。过滤混合物,并浓缩滤液,用饱和NH_4Cl溶液(1600mL)淬灭,用盐水(1000mL)洗涤,并用无水Na_2SO_4干燥。通过硅胶柱色谱法(洗脱液:在环己烷中的乙酸乙酯,梯度)纯化混合物,得到黄色油状的标题化合物,纯度86%。通过硅胶柱色谱法(洗脱液:在环己烷中的乙酸乙酯,梯度)第二次纯化该化合物,得到黄色油状的(3S)-3-[[(S)-叔丁基亚磺酰基]氨基]-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯(47.7g,135.8mmol)。

[2617] ^{1}H-NMR(400MHz,$CHCl_3$-d):δ[ppm]=7.37(m,2H),7.06-7.10(m,2H),5.01-4.94(dd,1H),4.4(m,1H),4.26(m,2H),1.29(dd,3H),1.24(s,9H)。

[2618] 中间体264A

[2619] (3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯盐酸盐

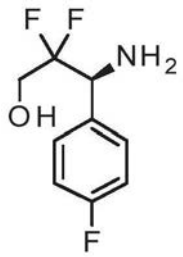
[2620] 

[2621] 向(3S)-3-[[(S)-叔丁基亚磺酰基]氨基]-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯(中间体263A,46g,130.9mmol)在EtOH(300mL)中的溶液中加入HCl/二氧杂环己烷(4M,350mL),并将混合物在30℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩。然后加入500mL MTBE,并将悬浮液搅拌1小时,并过滤,得到白色固体形式的标题化合物(29.3g,102.3mmol,理论值的78%,纯度99%,91.9%ee)。由此,将一部分从乙酸乙酯/甲醇(1.5:1,125mL)的混合物中重结晶(14.2g,50.1mmol),得到白色固体形式的(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯(3.28g,11.6mmol,理论值的23%,96.7%ee)。

[2622] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.42-9.38(br s,2H),7.61(br s,2H),7.39-7.33(m,2H),5.36-5.29(m,1H),4.24-4.19(dd,2H),1.12(dd,3H)。

[2623] 中间体265A

[2624] (3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇

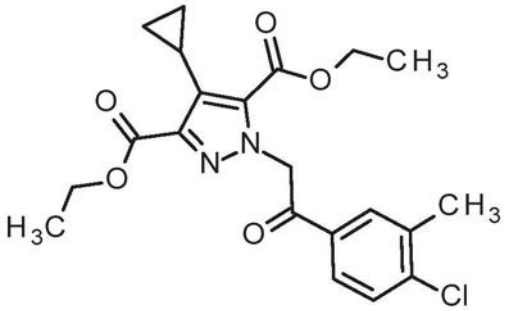
[2625] 

[2626] 在0℃下,向$LiBH_4$(1.43g,65.6mmol)在THF(100mL)中的悬浮液中加入(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯(中间体264A,6.2g,21.8mmol)。将混合物温热至室温,并搅拌2小时。将反应混合物倒入到NH_4OH(20mL)和水(50mL)的溶液中。将混合物搅拌1小时,然后用乙酸乙酯(3×150mL)萃取,用饱和NaCl(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中蒸发。通过制备型HPLC(方法P15)纯化残余物,得到无色油状的标题化合物(3.5g,16.4mmol,产率77.56%,理论值的96%)。

[2627] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.46-7.42(dd,2H),7.18-7.14(m,2H),5.46(br s,1H),4.28-4.22(m,1H),3.77(m,1H),3.54(m,1H),2.21(br s,2H)。

[2628] 中间体266A

[2629] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

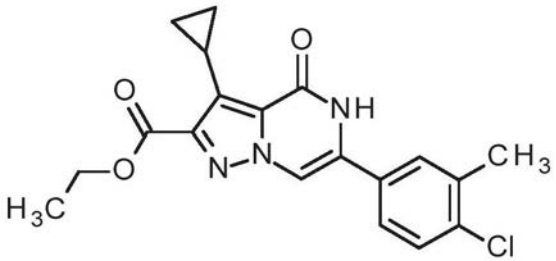
[2630] 

[2631] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,2.5g,9.91mmol)在丙酮(87ml)中的溶液中加入2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙酮(3.0g,11.89mmol,纯度97%)和碳酸钾(3.4g,24.77mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩,得到5.05g(理论值的100%,纯度83%)标题化合物。

[2632] LC/MS[方法3]:R_t=2.38分钟;MS(ESIpos):m/z=419$[M+H]^+$。

[2633] 中间体267A

[2634] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

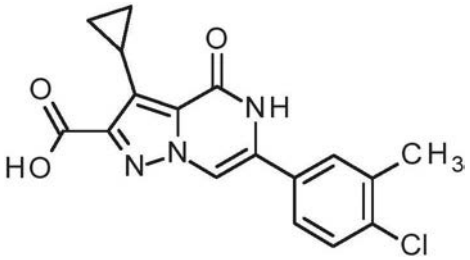
[2635] 

[2636] 将乙酸铵(7.71g,100mmol)加入到1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体266A,5.05g,10mmol,纯度83%)在乙酸(42ml)中的溶液中,并将所得混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中,固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到标题化合物(3.29g,理论值的88%)。

[2637] LC/MS[方法3]:R_t=2.16分钟;MS(ESIpos):m/z=372$[M+H]^+$。

[2638] 中间体268A

[2639] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2640] 

[2641] 将氢氧化锂(51.48ml 1M的溶液,51.49mmol)加入到6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体267A,3.82g,10.23mmol)在混合物THF/甲醇5/1(78ml)中的溶液中。在室温下搅拌6小时后,将反应混合物在减压下浓缩。用水稀释残余物,并用盐酸将混合物的pH值调节至3-4。沉淀物通过过滤收集,用水洗

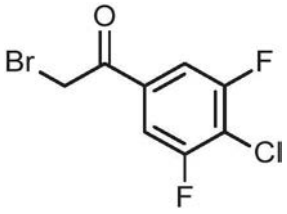
涤,并在空气中干燥,得到2.66g(理论值的75%)标题化合物。

[2642] LC/MS[方法3]:R_t=1.61分钟;MS(ESIpos):m/z=344$[M+H]^+$。

[2643] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.96-13.23(br s,1H),11.44(s,1H),8.04(s,1H),7.78(s,1H),7.60(dd,1H),7.52(d,1H),2.73(m,1H),2.38(s,3H),1.19-1.30(m,2H),0.86-0.99(m,2H)。

[2644] 中间体269A

[2645] 2-溴-1-(4-氯-3,5-二氟苯基)乙-1-酮

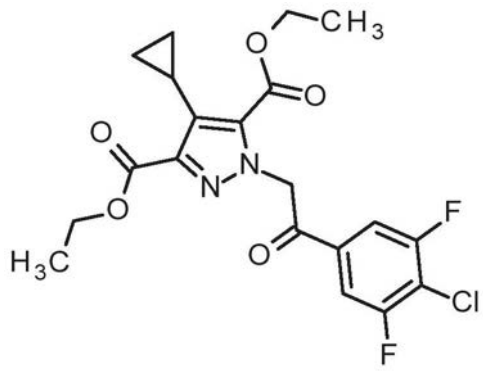
[2646] 

[2647] 在室温下,向1-(4-氯-3,5-二氟苯基)乙-1-酮(5.25g,27.5mmol)在THF(53ml)中的溶液中分批加入苯基三甲基三溴化铵(10.4g,27.5mmol),并将混合物在该温度下搅拌过夜。过滤出不溶物,蒸发滤液,得到粗产物(10.3g,定量,纯度75%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2648] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.96-7.91(m,2H),4.97(s,2H)。

[2649] 中间体270A

[2650] 1-[2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

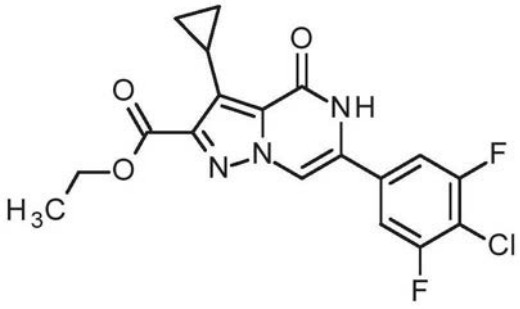
[2651] 

[2652] 将2-溴-1-(4-氯-3,5-二氟苯基)乙-1-酮(5.20g,纯度75%,14.5mmol,中间体269A)和碳酸钾(4.17g,30.2mmol)加入到4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,3.04g,12.1mmol)在丙酮(95ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。过滤出不溶物,用丙酮洗涤固体,并蒸发合并的滤液,得到粗产物(7.67g,定量,纯度84%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2653] LC/MS[方法3]:R_t=2.35min;MS(ESIpos):m/z=441$[M+H]^+$。

[2654] 中间体271A

[2655] 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2656] 

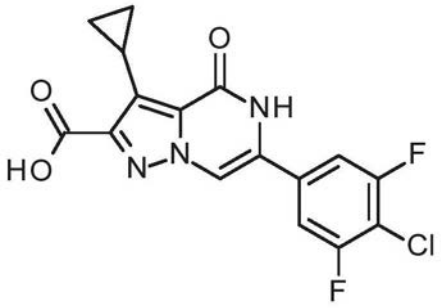
[2657] 将1-[2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体270A,7.67g,17.4mmol)和乙酸铵(53.6g,696mmol)在乙酸(120ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(200ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,用水和MTBE(50ml)洗涤,并干燥,得到标题化合物(4.25g,理论值的62%)。

[2658] LC/MS[方法3]:R_t=2.11分钟;MS(ESIpos):m/z=394$[M+H]^+$。

[2659] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.55(br s,1H),8.34(s,1H),7.84-7.79(m,2H),4.34(q,2H),2.68-2.61(m,1H),1.33(t,3H),1.26-1.17(m,2H),0.99-0.93(m,2H)。

[2660] 中间体272A

[2661] 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2662] 

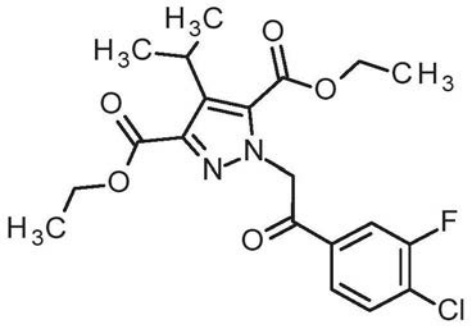
[2663] 将6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体271A,4.25g,10.8mmol)和氢氧化锂(1.29g,54.0mmol)在水(54ml)和乙醇(110ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸馏出乙醇,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:3.85g(理论值的98%)。

[2664] LC/MS[方法7]:R_t=0.86分钟;MS(ESIneg):m/z=364$[M-H]^-$。

[2665] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.18(br s,1H),11.51(br s,1H),8.28(s,1H),7.86-7.80(m,2H),2.77-2.66(m,1H),1.33-1.16(m,2H),1.06-0.84(m,2H)。

[2666] 中间体273A

[2667] 1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

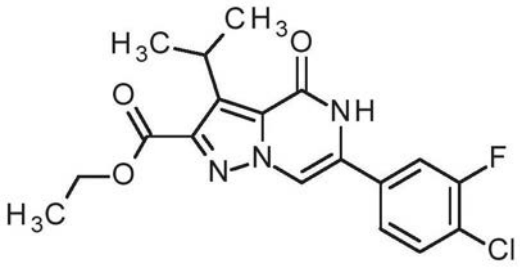
[2668] 

[2669] 将4-(异-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体16A,1.10g,4.33mmol)、2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮(中间体255A,1.31g,5.19mmol)和碳酸钾(1.49g,10.8mmol)在丙酮(44ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤出不溶物,用丙酮洗涤固体,并蒸发合并的滤液,得到粗产物(1.90g,理论值的93%,纯度90%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2670] LC/MS[方法3]:R_t=2.40分钟;MS(ESIpos):m/z=425$[M+H]^+$。

[2671] 中间体274A

[2672] 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2673] 

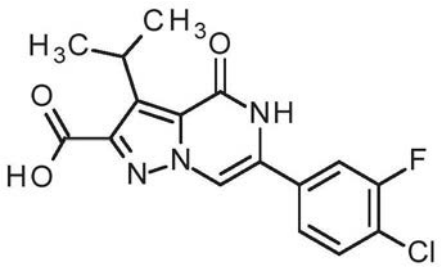
[2674] 将1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体273A,2.00g,纯度90%,4.24mmol)和乙酸铵(13.1g,169mmol)在乙酸(54ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(100ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并干燥,得到标题化合物(1.80g,理论值的98%,纯度87%)。

[2675] LC/MS[方法3]:R_t=2.15分钟;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[2676] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.64(br s,1H),8.26(s,1H),7.87(dd,1H),7.77-7.69(m,1H),7.65(dd,1H),4.34(q,2H),4.12(spt,1H),1.36(d,6H),1.33(t,3H)。

[2677] 中间体275A

[2678] 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2679] 

[2680] 将6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体274A,1.80g,纯度87%,4.14mmol)和氢氧化锂(993mg,41.4mmol)在水

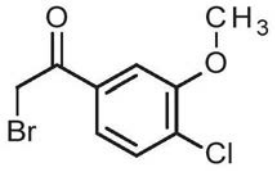
(22ml)和乙醇(43ml)中的混合物在室温下搅拌3天。在减压下蒸馏出乙醇,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:1.45g(理论值的98%)。

[2681] LC/MS[方法3]:R_t=1.64分钟;MS(ESIneg):m/z=348$[M-H]^-$。

[2682] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.17(br s,1H),11.59(s,1H),8.19(s,1H),7.88(dd,1H),7.75-7.68(m,1H),7.68-7.63(m,1H),4.12(spt,1H),1.36(d,6H)。

[2683] 中间体276A

[2684] 2-溴-1-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙-1-酮

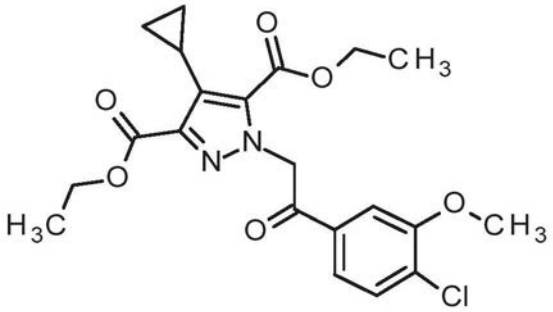
[2685] 

[2686] 在室温下,向1-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙-1-酮(4.34g,23.5mmol)的THF(38ml)溶液中分批加入苯基三甲基三溴化铵(8.84g,23.5mmol),并将混合物在该温度下搅拌2天。过滤出不溶物,并蒸发滤液,得到粗产物(9.42g,定量,纯度66%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2687] LC/MS[方法3]:R_t=1.86分钟;MS(ESIpos):m/z=263$[M+H]^+$。

[2688] 中间体277A

[2689] 1-[2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

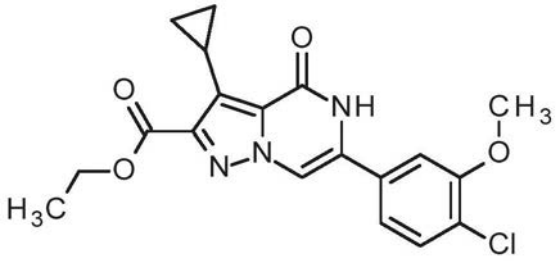
[2690] 

[2691] 将4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,4.94g,19.6mmol)、2-溴-1-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙-1-酮(中间体276A,6.19g,23.5mmol)和碳酸钾(4.06g,29.4mmol)在丙酮(150ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤出不溶物,用丙酮洗涤固体,并蒸发合并的滤液,得到粗产物(12.8g,理论值的99%,纯度66%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2692] LC/MS[方法3]:R_t=2.26分钟;MS(ESIpos):m/z=435$[M+H]^+$。

[2693] 中间体278A

[2694] 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

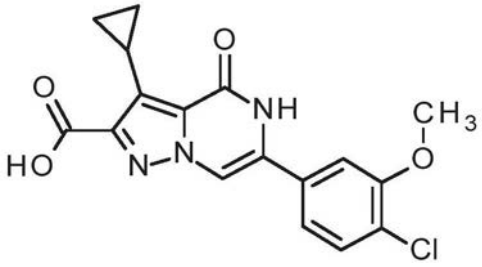
[2695] 

[2696] 将1-[2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体277A,8.52g,19.6mmol)和乙酸铵(60.4g,784mmol)在乙酸(150ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(800ml)中,并将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物(7.60g,理论值的85%,纯度97%)。

[2697] LC/MS[方法3]:R_t=2.16分钟;MS(ESIpos):m/z=388$[M+H]^+$。

[2698] 中间体279A

[2699] 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2700] 

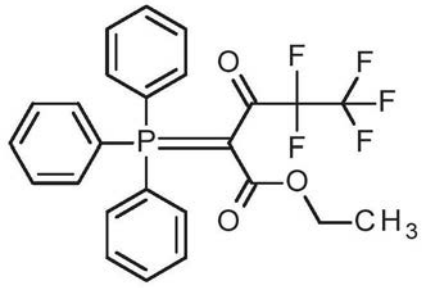
[2701] 将6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体278A,7.60g,19.6mmol)和氢氧化锂(2.35g,98.0mmol)在水(100ml)和乙醇(200ml)中的混合物在室温下搅拌2天。在减压下蒸馏出乙醇,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:5.37g(理论值的76%)。

[2702] LC/MS[方法3]:R_t=1.53分钟;MS(ESIpos):m/z=360$[M+H]^+$。

[2703] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.10(br s,1H),11.53(s,1H),8.17(s,1H),7.52(d,1H),7.50-7.49(m,1H),7.35(dd,1H),3.97(s,3H),2.78-2.67(m,1H),1.29-1.22(m,2H),0.97-0.89(m,2H)。

[2704] 中间体280A

[2705] 4,4,5,5,5-五氟-3-氧代-2-(三苯基亚正膦基)戊酸乙酯

[2706] 

[2707] 在0℃下,向(三苯基亚正膦基)乙酸乙酯(45.00g,129.2mmol)和三乙胺(21.6mL,155.0mmol)在四氢呋喃(600ml)中的溶液中加入五氟丙酸酐(44.05g,142.1mmol)。在0℃下

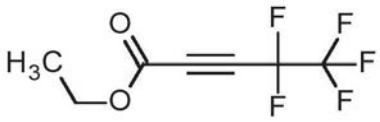
搅拌2小时后，将反应混合物用水(500ml)淬灭，并用乙酸乙酯(3x800ml)萃取。将合并的有机层用盐水(2x800ml)洗涤，并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。浓缩滤液。残余物用石油醚/乙酸乙酯(20:1,200ml)研磨。通过过滤收集固体，并在真空下干燥，得到标题化合物。产量:63.2g(理论值的98%，纯度99%)。

[2708] LC/MS[方法40]:R_t=1.33分钟;MS(ESIpos):m/z=495$[M+H]^+$。

[2709] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.71-7.49(m,15H),3.85(q,2H),0.95(t,3H)。

[2710] 中间体281A

[2711] 4,4,5,5,5-五氟戊-2-炔酸乙酯

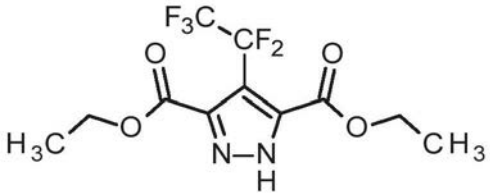
[2712] 

[2713] 将4,4,5,5,5-五氟-3-氧代-2-(三苯基亚正膦基)戊酸乙酯(中间体280A,54.00g,109.2mmol)置于250-ml圆底烧瓶中。将固体在使用水循环多用途真空泵减压下(～23托)在沙浴中加热。蒸馏釜达到120℃后，固体磷烷开始熔化，并开始释放乙炔。将混合物加热至135～260℃，并在乙醇-干冰浴中收集乙炔。得到19.50g(理论值的81%，纯度99%)标题化合物。

[2714] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=4.36(q,2H),1.38(t,3H)。

[2715] 中间体282A

[2716] 4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2717] 

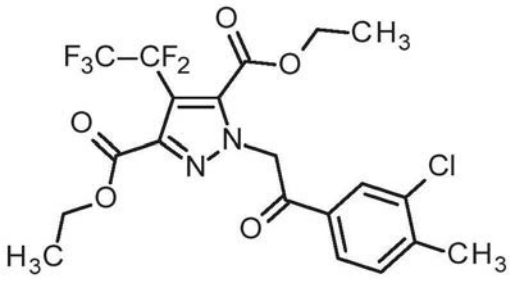
[2718] 在0℃和氮气气氛下，向4,4,5,5,5-五氟戊-2-炔酸乙酯(中间体281A,21.20g,98.1mmol)的乙醚(200ml)溶液中加入重氮乙酸乙酯(11.19g,98.1mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%,88:12)纯化，得到19.00g(理论值的97%，纯度97%)标题化合物。

[2719] LC/MS[方法41]:R_t=1.51分钟;MS(ESIpos):m/z=331$[M+H]^+$。

[2720] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=15.30(s,1H),4.35(q,4H),1.30(t,6H)。

[2721] 中间体283A

[2722] 1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2723] 

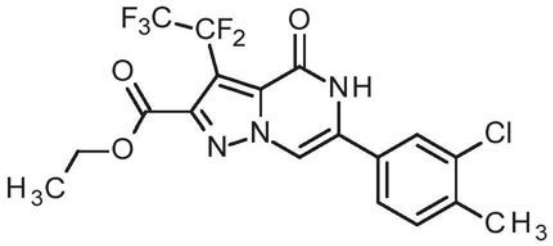
[2724] 向4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体282A,3.20g,9.4mmol,纯度97%)和2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙酮(2.50g,9.4mmol,纯度93%)在丙酮(30ml)溶液中加入碳酸钾(3.90g,28.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤饼用乙酸乙酯洗涤,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯,9:1)纯化残余物,得到4.70g(理论值的94%,纯度93%)标题化合物。

[2725] LC/MS[方法42]:R_t=1.43分钟;MS(ESIpos):m/z=497$[M+H]^+$。

[2726] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.07(d,1H),7.91(dd,1H),7.62(t,1H),6.29(s,2H),4.35(q,2H),4.24(q,2H),2.45(s,3H),1.29(t,3H),1.12(t,3H)。

[2727] 中间体284A

[2728] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

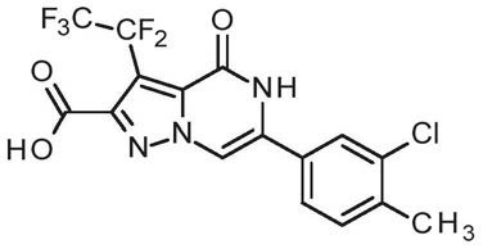
[2729] 

[2730] 向1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体283A,4.70g,8.8mmol,纯度93%)的乙酸(60ml)溶液中加入乙酸铵(27.13g,351.9mmol)。将所得混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到4.20g(理论值的99%,纯度94%)标题化合物。

[2731] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.13(s,1H),8.34(s,1H),7.87(d,1H),7.66(dd,1H),7.50(d,1H),4.38(q,2H),2.40(s,3H),1.31(t,3H)。

[2732] 中间体285A

[2733] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2734] 

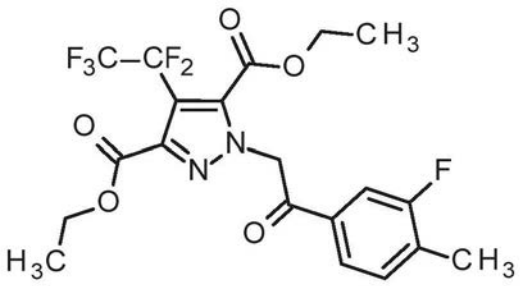
[2735] 向6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体284A,4.10g,8.6mmol,纯度94%)的乙醇(60ml)溶液中加入氢氧化钠(3.43g,85.7mmol)的水(20ml)溶液。在40℃下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩以除去乙醇。然后,将剩余混合物用水(20ml)稀释,并用甲基叔丁基醚(2x50ml)萃取。用2M的盐酸将水层酸化至pH=1。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到3.59g(理论值的96%)标题化合物。

[2736] LC/MS[方法43]:R_t=1.68分钟;MS(ESIpos):m/z=422$[M+H]^+$。

[2737] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.99(s,1H),8.22(s,1H),7.86(s,1H),7.65(d,1H),7.48(d,1H),2.38(d,3H)。

[2738] 中间体286A

[2739] 1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2740] 

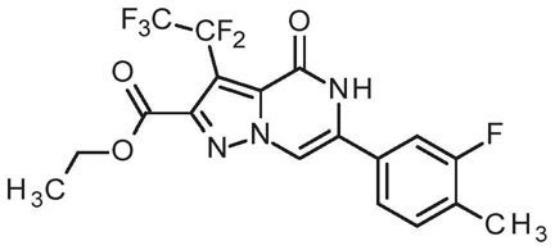
[2741] 该化合物通过与用于中间体283A所述的相同方法合成,不同之处在于使用2-溴-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙酮(2.24g,8.8mmol,纯度91%)。产量:3.00g(理论值的69%,纯度97%)。

[2742] LC/MS[方法12]:R_t=1.25分钟;MS(ESIpos):m/z=481[M+H]$^+$。

[2743] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.83-7.79(m,2H),7.57(t,1H),6.28(s,2H),4.37(q,2H),4.25(q,2H),2.37(d,3H),1.30(t,3H),1.13(t,3H)。

[2744] 中间体287A

[2745] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2746] 

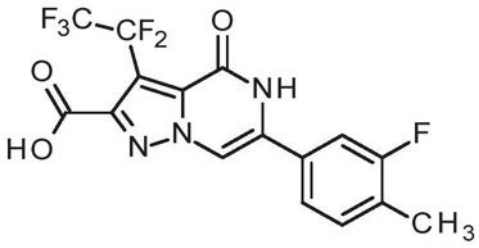
[2747] 该化合物通过与用于中间体284A所述的相同方法合成,不同之处在于使用1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体286A,3.00g,6.1mmol,纯度97%)。产量:2.50g(理论值的86%,纯度90%)。

[2748] LC/MS[方法44]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=434[M+H]$^+$。

[2749] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.12(s,1H),8.34(s,1H),7.65-7.41(m,3H),4.39(q,2H),2.30(d,3H),1.32(t,3H)。

[2750] 中间体288A

[2751] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2752] 

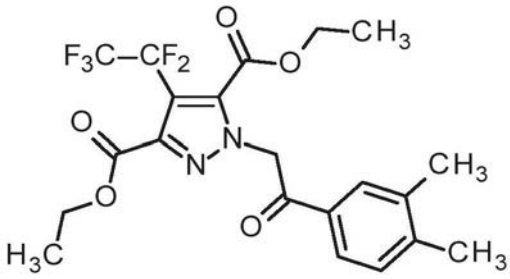
[2753] 该化合物通过与用于中间体285A所述的相同方法合成，不同之处在于使用6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体287A，2.40g，5.0mmol，纯度90％)。产量：1.91g(理论值的94％，纯度99％)。

[2754] LC/MS[方法43]：R_t＝1.60分钟；MS(ESIpos)：m/z＝406$[M+H]^+$。

[2755] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.91(s，1H)，8.23-8.19(m，1H)，7.61(dd，1H)，7.54(dd，1H)，7.40(d，1H)，2.33(d，3H)。

[2756] 中间体289A

[2757] 1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2758] 

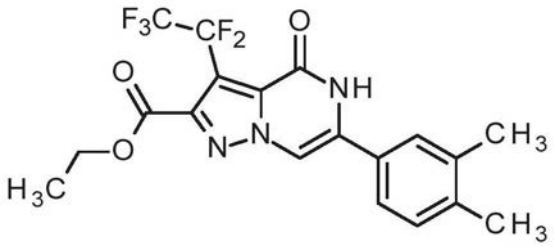
[2759] 该化合物通过与用于中间体283A所述的相同方法合成，不同之处在于使用2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙酮(中间体20A，2.50g，8.8mmol，纯度80％)。产量：3.30g(理论值的77％，纯度98％)。

[2760] LC/MS[方法44]：R_t＝1.26分钟；MS(ESIpos)：m/z＝477$[M+H]^+$。

[2761] ^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝7.83-7.77(m，2H)，7.38(d，1H)，6.23(s，2H)，4.37(q，2H)，4.25(q，2H)，2.33(d，6H)，1.31(t，3H)，1.14(t，3H)。

[2762] 中间体290A

[2763] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2764] 

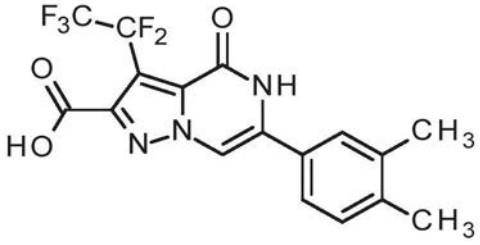
[2765] 该化合物通过与用于中间体284A所述的相同方法合成，不同之处在于使用1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体289A，3.30g，6.8mmol，纯度98％)。产量：3.20g(理论值的93％，纯度85％)。

[2766] LC/MS[方法12]：R_t＝1.22分钟；MS(ESIpos)：m/z＝430$[M+H]^+$。

[2767] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.02(s,1H),8.20(s,1H),7.58(d,1H),7.50(dd,1H),7.27(d,1H),4.38(q,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.31(t,3H)。

[2768] 中间体291A

[2769] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2770] 

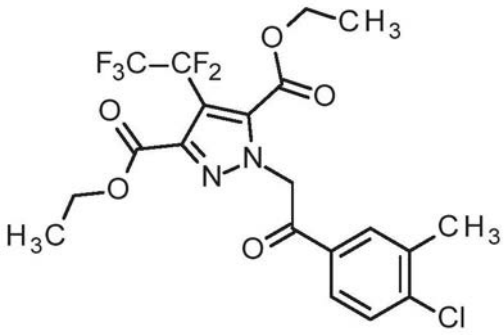
[2771] 该化合物通过与用于中间体285A所述的相同方法合成,不同之处在于使用6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体290A,3.10g,6.1mmol,纯度85%)。产量:2.47g(理论值的95%,纯度95%)。

[2772] LC/MS[方法43]:R_t=1.63分钟;MS(ESIpos):m/z=402[M+H]$^+$。

[2773] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.90(s,1H),8.10(s,1H),7.57(s,1H),7.49(dd,1H),7.26(d,1H),2.29(s,3H),2.28(s,3H)。

[2774] 中间体292A

[2775] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2776] 

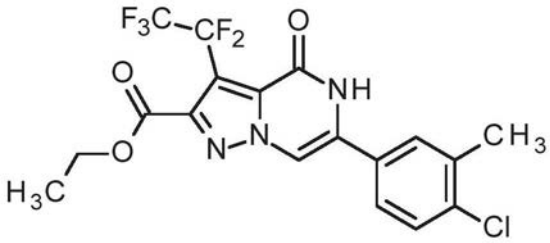
[2777] 将碳酸钾(1.05g,7.57mmol)加入到4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体282A,1.00g,3.03mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙-1-酮(1.20g,纯度75%,3.63mmol)在丙酮(24ml)中的混合物中。在室温下搅拌过夜后,过滤混合物,并用丙酮洗涤滤饼。蒸发合并的滤液,并在减压下干燥,得到标题化合物。产量:1.90g(定量,纯度96%)。

[2778] LC/MS[方法7]:R_t=1.31分钟;MS(ESIpos):m/z=497/499[M+H]$^+$。

[2779] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.04(d,1H),7.87(dd,1H),7.67(d,1H),6.26(s,2H),4.34(q,2H),4.24(q,2H),2.44(s,3H),1.29(t,3H),1.12(t,3H)。

[2780] 中间体293A

[2781] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2782] 

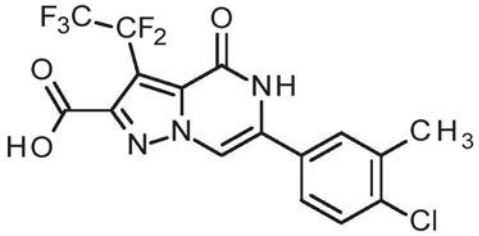
[2783] 将1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体292A,1.90g,3.82mmol)和乙酸铵(11.8g,153mmol)在乙酸(27ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(200ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水和MTBE洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:1.28g(理论值的71%,纯度95%)。

[2784] LC/MS[方法3]:R_t=2.25分钟;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]$^+$。

[2785] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.10(s,1H),8.29(s,1H),7.80(d,1H),7.62(dd,1H),7.56(d,1H),4.38(q,2H),2.40(s,3H),1.31(t,3H)。

[2786] 中间体294A

[2787] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2788] 

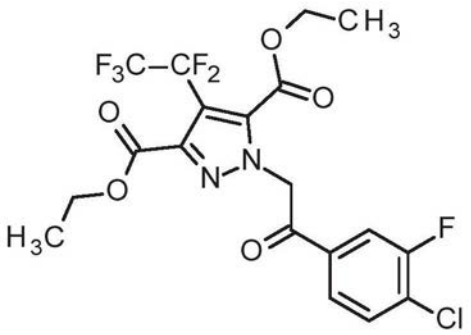
[2789] 将6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体293A,1.28g,2.85mmol)和氢氧化锂(341mg,14.2mmol)在水(14ml)和乙醇(29ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸馏出乙醇,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.13g(理论值的94%)。

[2790] LC/MS[方法7]:R_t=0.89分钟;MS(ESIpos):m/z=422[M+H]$^+$。

[2791] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.87(br s,1H),12.02(br s,1H),8.22(s,1H),7.84-7.76(m,1H),7.62(dd,1H),7.55(d,1H),2.40(s,3H)。

[2792] 中间体295A

[2793] 1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

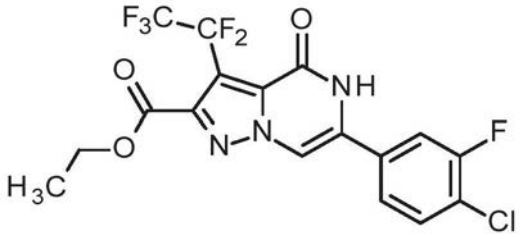
[2794] 

[2795] 将碳酸钾(1.05g,7.57mmol)加入到4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体282A,1.00g,3.03mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮(中间体255A,1.23g,纯度74%,3.63mmol)在丙酮(24ml)中的混合物中,并将该混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,并用丙酮洗涤滤饼。将合并的滤液蒸发,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.96g(定量,纯度94%)。

[2796] LC/MS[方法3]:R_t=2.43分钟;MS(ESIneg):m/z=499$[M-H]^-$。

[2797] 中间体296A

[2798] 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2799] 

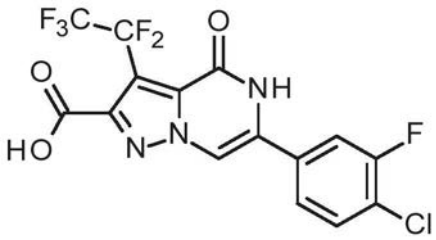
[2800] 将1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(五氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体295A,1.90g,3.79mmol)和乙酸铵(11.7g,152mmol)在乙酸(27ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(200ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水和MTBE洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:1.50g(理论值的87%)。

[2801] LC/MS[方法3]:R_t=2.14分钟;MS(ESIpos):m/z=454$[M+H]^+$。

[2802] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.18(s,1H),8.40(s,1H),7.89(dd,1H),7.81-7.72(m,1H),7.67(dd,1H),4.38(q,2H),1.31(t,3H)。

[2803] 中间体297A

[2804] 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

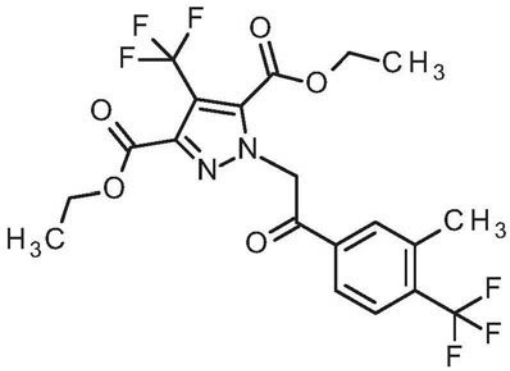
[2805] 

[2806] 将6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体296A,1.50g,3.31mmol)和氢氧化锂(396mg,16.5mmol)在水(17ml)和乙醇(33ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸馏出乙醇,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.30g(理论值的92%)。

[2807] LC/MS[方法3]:R_t=1.52分钟;MS(ESIpos):m/z=426$[M+H]^+$。

[2808] 中间体298A

[2809] 1-{2-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

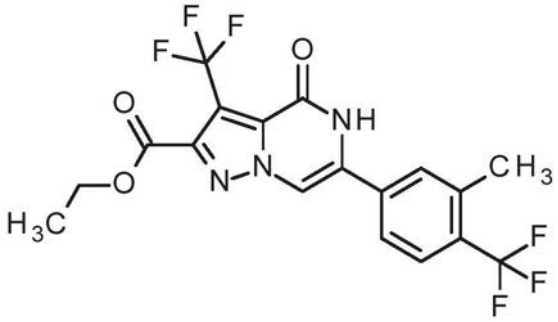
[2810] 

[2811] 将碳酸钾(697mg,5.04mmol)加入到4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,588mg,纯度96%,2.02mmol)和2-溴-1-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮(中间体188A,1.00g,纯度68%,2.42mmol)在丙酮(22ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,并用丙酮洗涤滤饼。将合并的滤液蒸发,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.20g(理论值的98%,纯度79%)。

[2812] LC/MS[方法3]:R_t=2.43分钟;MS(ESIneg):m/z=479$[M-H]^-$。

[2813] 中间体299A

[2814] 6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2815] 

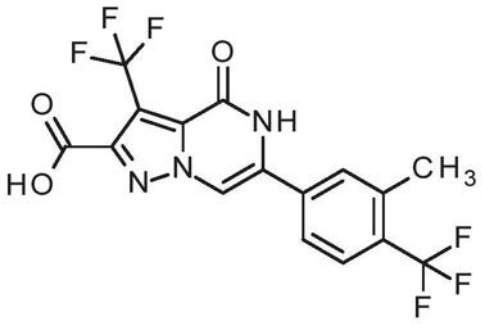
[2816] 将1-{2-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体298A,1.20g,纯度79%,1.97mmol)和乙酸铵(3.80g,49.3mmol)在乙酸(20ml)中的混合物加热至110℃过夜,保持3天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(250ml)中。沉淀物通过过滤收集,得到标题化合物。产量:990mg(定量,纯度86%)。

[2817] LC/MS[方法3]:R_t=2.15分钟;MS(ESIpos):m/z=434$[M+H]^+$。

[2818] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.22(s,1H),8.40(s,1H),7.89(s,1H),7.83-7.76(m,2H),4.40(q,2H),1.33(t,3H)。

[2819] 中间体300A

[2820] 6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2821] 

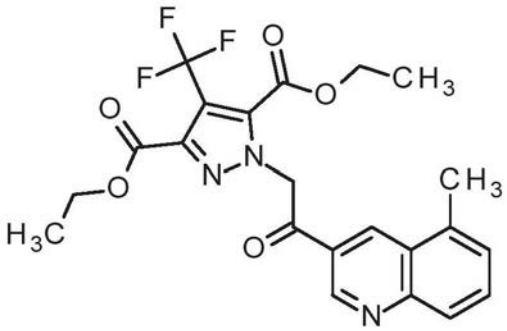
[2822] 将6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体299A,990mg,纯度86%,1.96mmol)和氢氧化锂(235mg,9.82mmol)在水(25ml)和甲醇(100ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸馏出甲醇,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:710mg(理论值的89%)。

[2823] LC/MS[方法3]:R_t=1.57分钟;MS(ESIpos):m/z=406$[M+H]^+$。

[2824] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.04(br s,1H),12.17(br s,1H),8.35(s,1H),7.89(s,1H),7.82-7.77(m,2H)。

[2825] 中间体301A

[2826] 1-[2-(5-甲基喹啉-3-基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

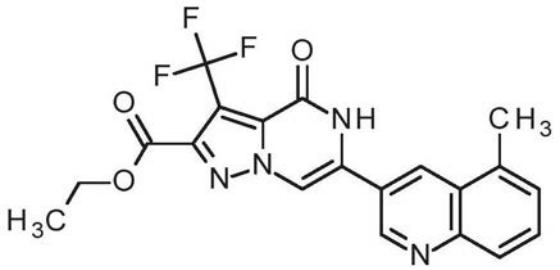
[2827] 

[2828] 将碳酸钾(986mg,7.14mmol)加入到4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,800mg,2.86mmol)和2-溴-1-(5-甲基喹啉-3-基)乙-1-酮(中间体74A,1.39g,纯度65%,3.43mmol)在丙酮(25ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,并用丙酮洗涤滤饼。将合并的滤液蒸发,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.85g(定量,纯度74%)。

[2829] LC/MS[方法7]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=464$[M+H]^+$。

[2830] 中间体302A

[2831] 6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

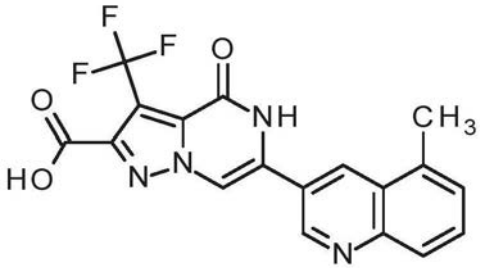
[2832] 

[2833] 将1-[2-(5-甲基喹啉-3-基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体301A,1.80g,纯度74%,2.87mmol)和乙酸铵(8.86g,115mmol)在乙酸(57ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(400ml)中。沉淀物通过过滤收集,用乙酸乙酯(10ml)和MTBE(50ml)洗涤,并干燥。将获得的固体用MTBE研磨,并干燥,得到标题化合物。产量:1.60g(定量,纯度77%)。

[2834] LC/MS[方法3]:R_t=1.84分钟;MS(ESIpos):m/z=417$[M+H]^+$。

[2835] 中间体303A

[2836] 6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

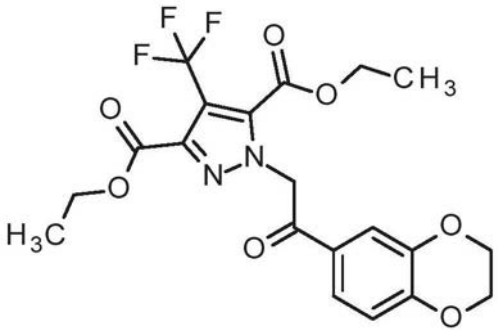
[2837] 

[2838] 将6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体302A,1.60g,3.84mmol)和氢氧化锂(920mg,38.4mmol)在水(7.7ml)和乙醇(15ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。在减压下蒸馏出乙醇,将残余物用水稀释,并用1.0M的盐酸酸化至pH为2。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.06g(理论值的61%,纯度86%)。

[2839] LC/MS[方法3]:R_t=1.12分钟;MS(ESIpos):m/z=389$[M+H]^+$。

[2840] 中间体304A

[2841] 1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2842] 

[2843] 向2-溴-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙酮(中间体99A,3.56g,纯

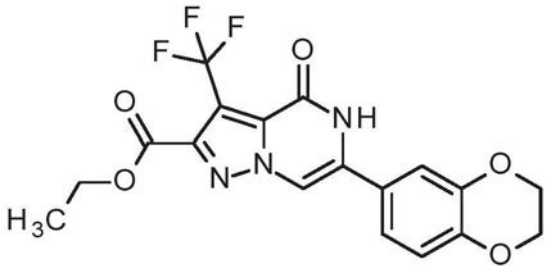
度85%,11.8mmol)在丙酮(80ml)中的溶液中加入4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,3.00g,10.7mmol)和碳酸钾(3.69g,26.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩,得到粗产物。粗产物通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯 4:1)纯化,得到标题化合物。产量:4.50g(纯度98%,理论值的90%)。

[2844] LC/MS[方法5]:R_t=1.24分钟;MS(ESIpos):m/z=479[M+Na]$^+$.

[2845] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.58-7.55(m,2H),7.07-7.04(m,1H),6.18(s,2H),4.39-4.22(m,8H),1.30(t,3H),1.14(t,3H)。

[2846] 中间体305A

[2847] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2848] 

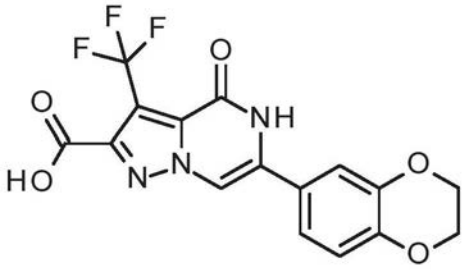
[2849] 向1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体304A,4.50g,9.86mmol)在乙酸(60ml)中的溶液中加入乙酸铵(15.2g,197mmol),并将混合物加热至100℃过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到冰水(80ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:3.30g(理论值的81%)。

[2850] LC/MS[方法12]:R_t=1.11分钟;MS(ESIpos):m/z=410[M+H]$^+$。

[2851] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.17(s,1H),7.33(s,1H),7.28-7.25(m,1H),6.98(d,1H),4.39(q,2H),4.31-4.28(m,4H),1.33(t,3H)。

[2852] 中间体306A

[2853] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2854] 

[2855] 向6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体305A,3.30g,8.06mmol)在乙醇(54ml)和水(6.0ml)中的混合物中加入氢氧化钠(3.22g,80.6mmol),并将所得混合物在室温下搅拌4小时。将溶液用水(30ml)稀释,并用乙酸乙酯(2x30ml)萃取。然后,用1N的盐酸溶液将水层调节至pH=3,产物沉淀出。固体通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:2.43g(理论值

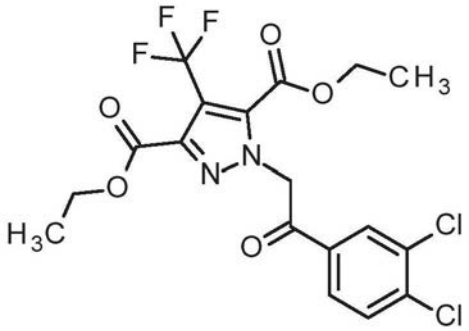
的77%,纯度98%)。

[2856] LC/MS[方法24]:R_t=2.36分钟;MS(ESIpos):m/z=382[M+H]$^+$。

[2857] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.95(brs,1H),11.95(s,1H),8.11(s,1H),7.32-7.24(m,2H),6.97(d,1H),4.30-4.25(m,4H)。

[2858] 中间体307A

[2859] 1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2,4-二甲酸二乙酯

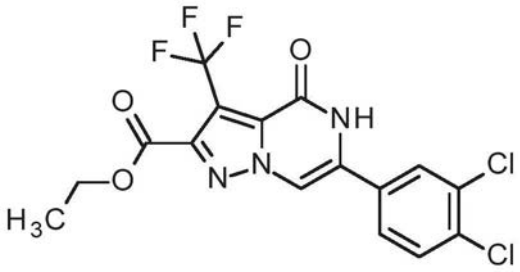
[2860] 

[2861] 向2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙酮(3.00g,11.20mmol)在丙酮(150ml)中的溶液中加入4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,1.41g,5.60mmol)和碳酸钾(2.32g,16.80mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩。粗产物用乙酸乙酯/石油醚(200ml,1:20)研磨。固体通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:3.0g(理论值的49%,纯度84%)。

[2862] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.30(d,1H),8.00(d,1H),7.93(d,1H),6.31(s,2H),4.34(q,2H),4.24(q,2H),1.30(t,3H),1.19(t,3H)。

[2863] 中间体308A

[2864] 6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2865] 

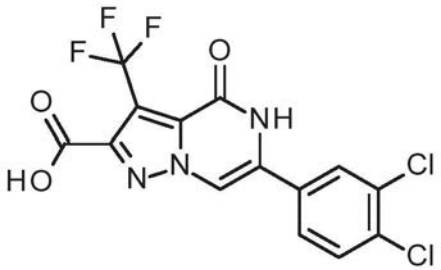
[2866] 向1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体307A,3.00g,纯度84%,5.42mmol)的乙酸(50ml)溶液中的加入乙酸铵(14.85g,162.58mmol)。将所得混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到标题化合物。产量:1.10g(理论值的45%,纯度93%)。

[2867] LC/MS[方法45]:R_t=1.48分钟;MS(ESIpos):m/z=420[M+H]$^+$。

[2868] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.21(s,1H),8.41(s,1H),8.09(d,1H),7.83-7.75(m,2H),4.40(q,2H),1.33(t,3H)。

[2869] 中间体309A

[2870] 6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2871] 

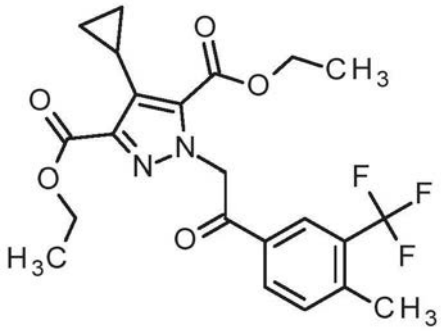
[2872] 向6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体308A,1.10g,纯度93%,2.45mmol)在乙醇(50ml)和水(13ml)中的溶液中加入氢氧化钠(2.09g,49.06mmol)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物在减压下浓缩。用水稀释残余物,并用盐酸将混合物的pH值调节至3～4。形成的沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物。产量:760mg(理论值的65%,纯度83%)。

[2873] LC/MS[方法41]:R_t=1.32分钟;MS(ESIpos):m/z=414$[M+H]^+$。

[2874] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.05(s,1H),12.18(s,1H),8.37(s,1H),8.14-8.09(m,1H),7.89-7.76(m,2H)。

[2875] 中间体310A

[2876] 4-环丙基-1-{2-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2877] 

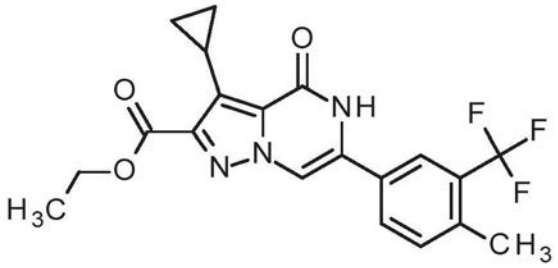
[2878] 向2-溴-1-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮(中间体194A,3.70g,纯度84%,11.1mmol)的丙酮(150ml)溶液中加入碳酸钾(4.17g,30.2mmol)和4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,2.70g,纯度94%,10.1mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩。将所得粗产物悬浮在乙酸乙酯/石油醚(200ml,1:20)中,并搅拌30分钟。固体通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:4.30g(理论值的76%,纯度81%)。

[2879] LC/MS[方法47]:R_t=2.39分钟;MS(ESIpos):m/z=453$[M+H]^+$。

[2880] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.25-8.22(m,2H),7.71(d,1H),6.20(s,2H),4.34-4.27(m,2H),4.24-4.16(m,2H),2.57-2.56(m,3H),2.10-2.02(m,1H),1.33-1.29(m,3H),1.19-1.13(m,3H),0.97-0.90(m,2H),0.70-0.65(m,2H)。

[2881] 中间体311A

[2882] 3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2883] 

[2884] 向4-环丙基-1-{2-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体310A,3.60g,纯度82%,6.51mmol)的乙酸(150ml)溶液中加入乙酸铵(15.5g,195mmol)。将所得混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:2.74g(理论值的93%,纯度90%)。

[2885] LC/MS[方法46]:R_t=1.66分钟;MS(ESIpos):m/z=406$[M+H]^+$。

[2886] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.67(s,1H),8.23(s,1H),8.04(d,1H),7.92(dd,1H),7.56(d,1H),4.32(q,2H),2.49(s,3H),2.71-2.64(m,1H),1.33(t,3H),1.28-1.21(m,2H),0.99-0.92(m,2H)。

[2887] 中间体312A

[2888] 3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2889] 

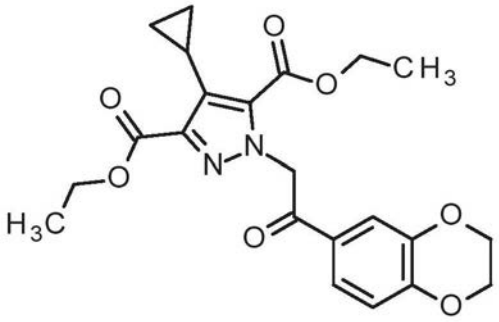
[2890] 向3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体311A,2.74g,纯度90%,6.08mmol)的乙醇(50ml)溶液中加入氢氧化钠溶液(4.87g,122mmol,溶于20ml水中)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物在减压下浓缩。用水稀释残余物,并用盐酸将混合物的pH值调节至3～4。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:2.24g(理论值的96%,纯度98%)。

[2891] LC/MS[方法48]:R_t=0.93分钟;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[2892] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.06(br s,1H),11.61(s,1H),8.14(s,1H),8.03(s,1H),7.92(d,1H),7.46(d,1H),2.82-2.70(m,1H),2.48(s,3H),1.30-1.22(m,2H),0.97-0.95(m,2H)。

[2893] 中间体313A

[2894] 4-环丙基-1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

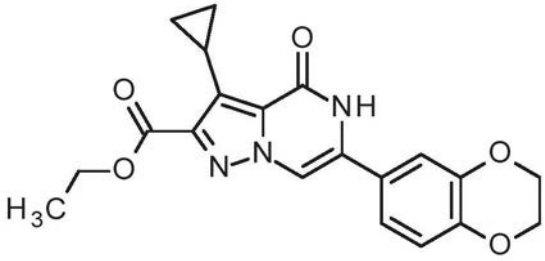
[2895] 

[2896] 将碳酸钾(2.24g,16.2mmol)加入到4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.70g,纯度96%,6.48mmol)和2-溴-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙-1-酮(中间体99A,2.00g,7.78mmol)在丙酮(70ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物,并用丙酮洗涤滤饼。蒸发合并的滤液,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:3.10g(理论值的98%,纯度88%)。

[2897] LC/MS[方法3]:R_t=2.09分钟;MS(ESIpos):m/z=429$[M+H]^+$。

[2898] 中间体314A

[2899] 3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2900] 

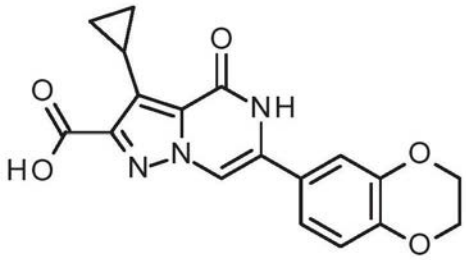
[2901] 将4-环丙基-1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体313A,3.10g,纯度88%,6.37mmol)和乙酸铵(12.3g,159mmol)在乙酸(60ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(700ml)中。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:2.65g(理论值的98%,纯度90%)。

[2902] LC/MS[方法3]:R_t=1.85分钟;MS(ESIpos):m/z=382$[M+H]^+$。

[2903] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.37(s,1H),7.98(d,1H),7.29(d,1H),7.23(dd,1H),6.95(d,1H),4.37-4.21(m,6H),2.73-2.59(m,1H),1.32(t,3H),1.26-1.14(m,2H),1.05-0.82(m,2H)。

[2904] 中间体315A

[2905] 3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2906] 

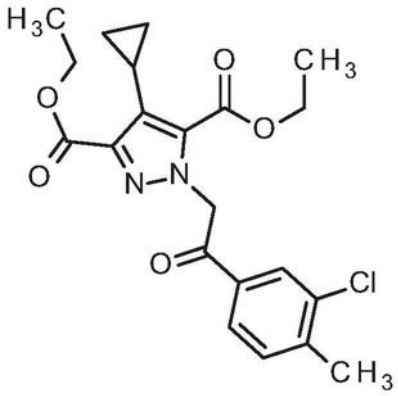
[2907] 将3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体314A,2.65g,纯度90%,6.25mmol)和氢氧化锂(749mg,31.3mmol)在甲醇(91ml)和水(30ml)中的混合物在50℃下搅拌3小时。再次加入甲醇(200ml)和1.0M的氢氧化钠水溶液(10ml),并继续在50℃下搅拌过夜。在减压下蒸馏出甲醇,并通过加入1.0M的盐酸将残余物酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:2.50g(定量)。

[2908] LC/MS[方法3]:R_t=1.32分钟;MS(ESIpos):m/z=354$[M+H]^+$。

[2909] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.06(br s,1H),11.33(s,1H),7.91(d,1H),7.29(d,1H),7.23(dd,1H),6.95(d,1H),4.32-4.20(m,4H),2.77-2.67(m,1H),1.32-1.17(m,2H),0.98-0.80(m,2H)。

[2910] 中间体316A

[2911] 1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

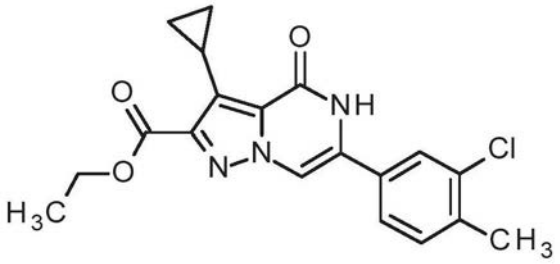
[2912] 

[2913] 向2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙酮(19.75g,纯度85%,67.82mmol)在丙酮(400ml)中的溶液中加入4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,18.30g,纯度85%,61.66mmol)和碳酸钾(25.53g,184.97mmol)。在室温下搅拌2小时,过滤出固体,并在减压下蒸发滤液,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:29.00g(理论值的96%,纯度95%)。

[2914] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.06(d,1H),7.91(dd,1H),7.60(d,1H),6.14(s,2H),4.30(q,2H),4.20(q,2H),2.45(s,3H),2.10-2.02(m,1H),1.31(t,3H),1.16(t,3H),0.99-0.89(m,2H),0.73-0.63(m,2H)。

[2915] 中间体317A

[2916] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2917] 

[2918] 向1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体316A,27.00g,纯度95%,61.24mmol)的乙酸(400ml)溶液中加入乙酸铵(142g,1.84mol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物。产量:23.0g(理论值的95%,纯度95%)。

[2919] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.53(s,1H),8.16(s,1H),7.85(s,1H),7.64(dd,1H),7.47(d,1H),4.34(q,2H),2.76-2.60(m,1H),2.38(s,3H),1.34(t,3H),1.28-1.15(m,2H),1.08-0.82(m,2H)。

[2920] 中间体318A

[2921] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

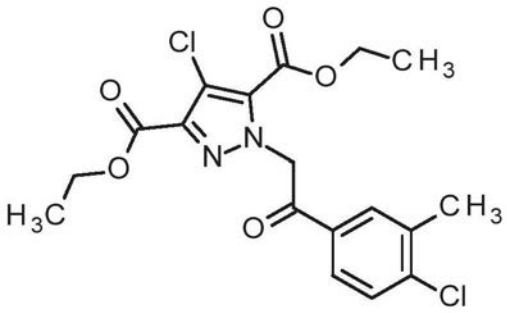
[2922] 

[2923] 向6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体317A,23.00g,纯度95%,58.76mmol)在乙醇(450ml)和水(300ml)中的溶液中加入氢氧化钠(23.5g,588mmol)。在40℃下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用水(500ml)稀释,并用MTBE洗涤。用2N的盐酸将水相的pH值调节至3。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到标题化合物。产量:13.8g(理论值的63%,纯度93%)。

[2924] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.13(br s,1H),11.49(s,1H),8.09(s,1H),7.84(d,1H),7.63(dd,1H),7.46(d,1H),2.90-2.54(m,1H),2.38(s,3H),1.34-1.17(m,2H),1.02-0.84(m,2H)。

[2925] 中间体319A

[2926] 4-氯-1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

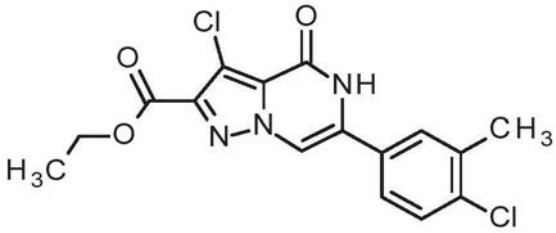
[2927] 

[2928] 将碳酸钾(2.02g,14.6mmol)加入到4-氯-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体118A,1.70g,纯度85%,5.86mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙-1-酮(1.60g,6.44mmol)在丙酮(53ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌3天。然后,过滤混合物,并用丙酮洗涤滤饼。蒸发合并的滤液,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:2.32g(理论值的80%,纯度83%)。

[2929] LC/MS[方法3]:R_t=2.30分钟;MS(ESIpos):m/z=413$[M+H]^+$。

[2930] 中间体320A

[2931] 3-氯-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

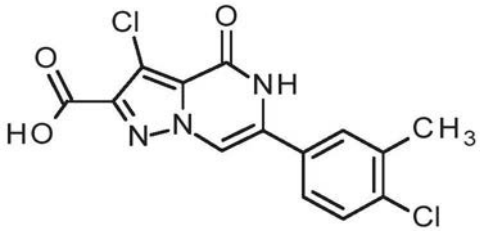
[2932] 

[2933] 将4-氯-1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体319A,2.32g,纯度83%,4.66mmol)和乙酸铵(14.4g,186mmol)在乙酸(88ml)中的混合物加热至110℃,保持6天。再次加入乙酸铵(3.59g,46.5mmol),并继续在110℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(600ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:2.0g(理论值的85%,纯度70%)。

[2934] LC/MS[方法3]:R_t=1.93分钟;MS(ESIpos):m/z=366$[M+H]^+$。

[2935] 中间体321A

[2936] 3-氯-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

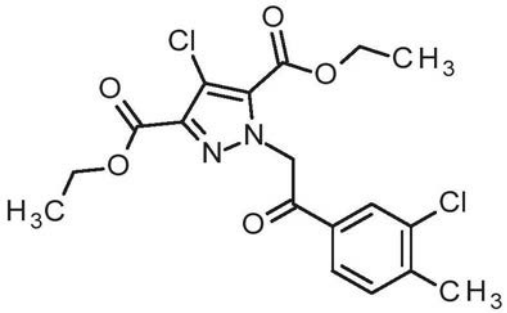
[2937] 

[2938] 将3-氯-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体320A,2.00g,纯度70%,3.82mmol)和氢氧化锂在乙醇(15ml)和水(7.5ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸馏出乙醇,并通过加入1.0M的盐酸将残余物酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:769mg(理论值的59%)。

[2939] LC/MS[方法3]:R_t=1.44分钟;MS(ESIpos):m/z=338$[M+H]^+$。

[2940] 中间体322A

[2941] 4-氯-1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

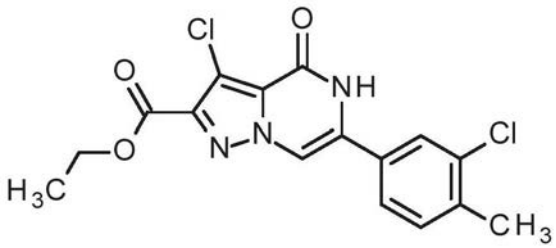
[2942] 

[2943] 将碳酸钾(3.15g,22.8mmol)加入到4-氯-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体118A,2.50g,纯度90%,9.12mmol)和2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙-1-酮(3.55g,纯度70%,10.0mmol)在丙酮(82ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,并用丙酮洗涤滤饼。蒸发合并的滤液,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:4.01g(理论值的74%,纯度70%)。

[2944] LC/MS[方法3]:R_t=2.32分钟;MS(ESIpos):m/z=413$[M+H]^+$。

[2945] 中间体323A

[2946] 3-氯-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

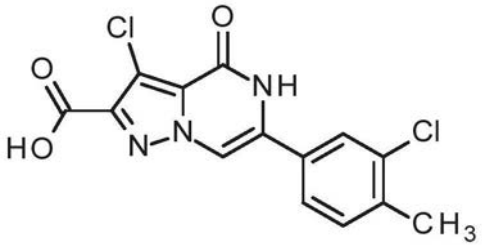
[2947] 

[2948] 将4-氯-1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体322A,4.09g,纯度70%,6.93mmol)和乙酸铵(21.4g,277mmol)在乙酸(130ml)中的混合物加热至110℃,保持3天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(600ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:2.50g(理论值的79%,纯度80%)。

[2949] LC/MS[方法3]:R_t=1.93分钟;MS(ESIpos):m/z=366$[M+H]^+$。

[2950] 中间体324A

[2951] 3-氯-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2952] 

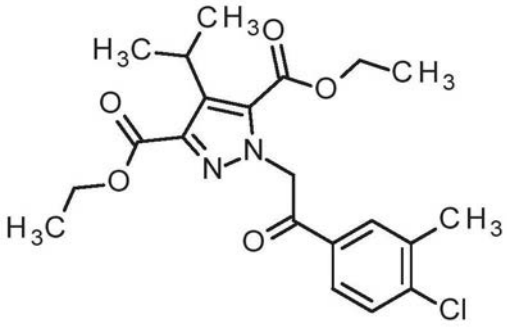
[2953] 将3-氯-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体323A,2.50g,6.83mmol)和氢氧化锂(817mg,34.1mmol)在乙醇(27ml)和水(13ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸馏出乙醇,用水稀释残余物,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.13g(理论值的45%,纯度93%)。

[2954] LC/MS[方法3]:R_t=1.43分钟;MS(ESIpos):m/z=338$[M+H]^+$。

[2955] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.44(br s,1H),11.79(s,1H),8.18(s,1H),7.84(s,1H),7.64(dd,1H),7.48(d,1H),2.38(s,3H)。

[2956] 中间体325A

[2957] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

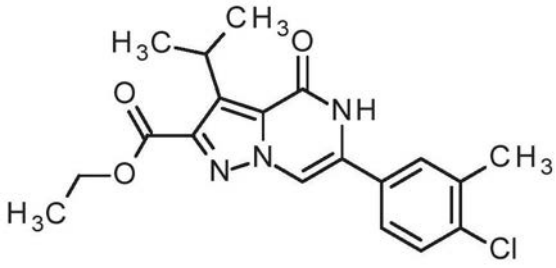
[2958] 

[2959] 将碳酸钾(1.36g,9.83mmo)加入到4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体16A,1.00g,3.93mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙-1-酮(1.44g,纯度81%,4.72mmol)在丙酮(40ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤混合物,蒸发滤液,并在减压下干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.80g(理论值的99%,纯度91%)。

[2960] LC/MS[方法3]:R_t=2.48分钟;MS(ESIpos):m/z=421$[M+H]^+$。

[2961] 中间体326A

[2962] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2963] 

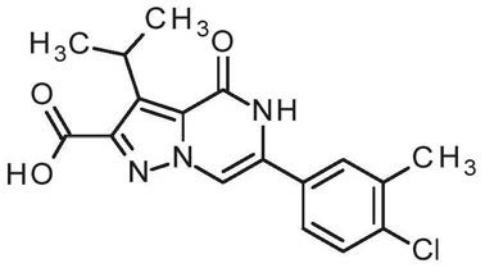
[2964] 将1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体325A,1.80g,纯度91%,3.89mmol)和乙酸铵(12.0g,156mmol)在乙酸(70ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(100ml)中。固体通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.55g(理论值的99%,纯度93%)。

[2965] LC/MS[方法3]:R_t=2.27分钟;MS(ESIpos):m/z=374$[M+H]^+$。

[2966] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.56(s,1H),8.14(s,1H),7.79(d,1H),7.60(dd,1H),7.53(d,1H),4.34(q,2H),4.18-4.07(m,1H),2.39(s,3H),1.36(d,6H),1.33(t,3H)。

[2967] 中间体327A

[2968] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2969] 

[2970] 将6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体326A,1.55g,纯度93%,3.86mmol)和氢氧化锂在乙醇(39ml)和水(20ml)中的混合物在室温下搅拌3天。在减压下蒸馏出乙醇,用水稀释残余物,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:1.45g(理论值的98%,纯度90%)。

[2971] LC/MS[方法3]:R_t=1.75分钟;MS(ESIneg):m/z=344$[M-H]^-$。

[2972] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.00(br s,1H),11.50(br s,1H),8.06(s,1H),7.79(d,1H),7.60(dd,1H),7.52(d,1H),4.12(spt,1H),2.39(s,3H),1.36(d,6H)。

[2973] 中间体328A

[2974] 2-溴-1-(4-氯-3,5-二氟苯基)乙-1-酮

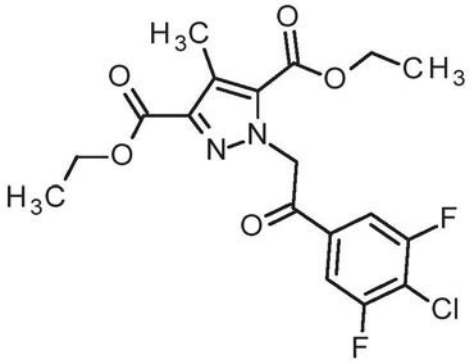
[2975] 

[2976] 将三甲基苯基三溴化铵(10.4g,27.5mmol)分批加入到1-(4-氯-3,5-二氟苯基)乙-1-酮(5.25g,27.5mmol)的THF(53ml)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,通过过滤除去不溶物,并将滤液在减压下浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:10.3g(定量,纯度75%)。

[2977] GC/MS[方法35]:R_t=4.62分钟;MS(ESIneg):m/z=269$[M+H]^+$。

[2978] 中间体329A

[2979] 1-[2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2-氧代乙基]-4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[2980] 

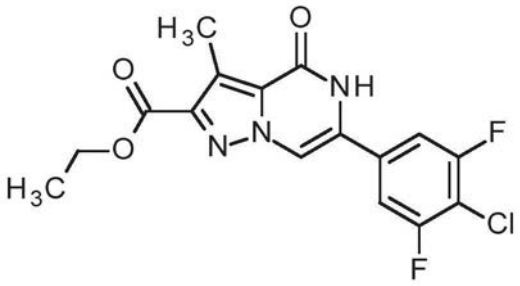
[2981] 将碳酸钾(4.33g,31.3mmol)加入到4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体54A,2.83g,12.5mmol)和2-溴-1-(4-氯-3,5-二氟苯基)乙-1-酮(中间体328A,5.40g,纯度75%,15.0mmol)在丙酮(110ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,过滤

混合物，并用丙酮洗涤滤饼。蒸发合并的滤液，并在减压下干燥，得到粗的标题化合物，其无需进一步纯化即可用于下一步。产量：6.67g（理论值的91％，纯度71％）。

[2982] LC/MS[方法11]：R_t＝3.98分钟；MS(ESIpos)：m/z＝415[M+H]$^+$。

[2983] 中间体330A

[2984] 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[2985] 

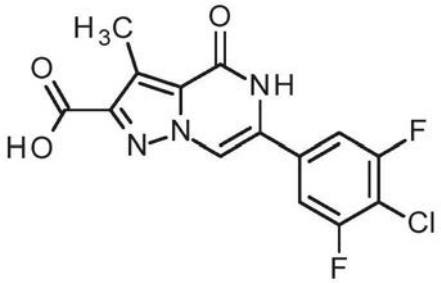
[2986] 将1-[2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2-氧代乙基]-4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体329A，6.67g，16.1mmol)和乙酸铵(49.6g，643mmol)在乙酸(260ml)中的混合物加热至110℃，保持3天。在冷却至室温后，将反应混合物倒入到水(400ml)中。固体通过过滤收集，用乙酸乙酯(10ml)和MTBE(50ml)洗涤，并干燥，得到标题化合物。产量：3.47g(理论值的59％)。

[2987] LC/MS[方法3]：R_t＝1.92分钟；MS(ESIneg)：m/z＝366[M-H]$^-$。

[2988] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.61(br s，1H)，8.35(s，1H)，7.82(d，2H)，4.34(q，2H)，2.64(s，3H)，1.34(t，3H)。

[2989] 中间体331A

[2990] 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[2991] 

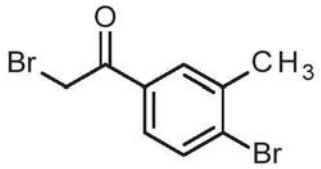
[2992] 将6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体330A，3.47g，9.44mmol)和氢氧化锂(2.26g，94.4mmol)在乙醇(38ml)和水(19ml)中的混合物在室温下搅拌4小时。在减压下蒸馏出乙醇，将残余物用水稀释，并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集，并干燥，得到标题化合物。产量：3.55g(定量)。

[2993] LC/MS[方法3]：R_t＝1.44分钟；MS(ESIpos)：m/z＝340[M+H]$^+$。

[2994] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝13.16(br s，1H)，11.53(br s，1H)，8.28(s，1H)，7.86-7.80(m，2H)，2.62(s，3H)。

[2995] 中间体332A

[2996] 2-溴-1-(3-溴-4-甲基苯基)乙酮

[2997] 

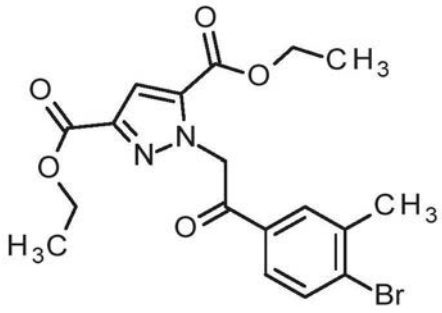
[2998] 将1-(4-溴-3-甲基苯基)乙酮(10.0g,46.9mmol)和苯基三甲基三溴化铵(19.5g,51.6mmol)在二氯甲烷(300ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。过滤出铵盐,并用二氯甲烷洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到15.00g(理论值的94%,纯度84%)标题化合物。

[2999] LC/MS[方法49]:R_t=1.54min;MS(ESIpos):m/z=291$[M+H]^+$。

[3000] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.06-7.64(m,3H),4.93(s,2H),2.40-2.45(m,3H)。

[3001] 中间体333A

[3002] 1-[2-(4-溴-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

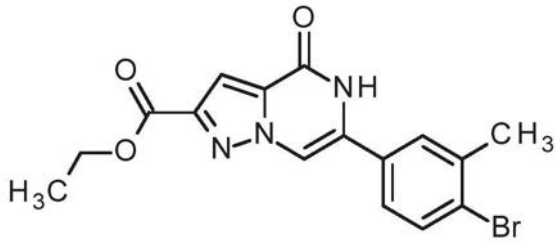
[3003] 

[3004] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(8.52g,40.2mmol)的丙酮(150ml)溶液中加入2-溴-1-(4-溴-3-甲基苯基)乙酮(中间体332A,15.0g,纯度86%,44.2mmol)和碳酸钾8.31g(60.3mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩。通过柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/石油醚9:1)纯化残余物,得到12.0g(理论值的58%,纯度83%)标题化合物。

[3005] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.05(d,1H),7.84-7.78(m,2H),7.36(s,1H),6.24(s,2H),4.32(q,2H),4.21(q,2H),2.47(s,3H),1.31(t,3H),1.20(t,3H)。

[3006] 中间体334A

[3007] 6-(4-溴-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3008] 

[3009] 向1-[2-(4-溴-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体333A,12.0g,23.5mmol,纯度83%)的乙酸(300ml)溶液中加入乙酸铵(54.4g,0.706mol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到7.77g(理论值的92%,纯度93%)标题化合物。

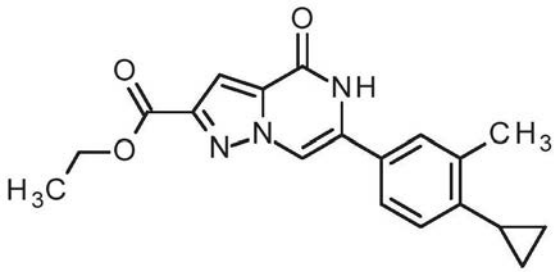
[3010] LC/MS[方法45]:R_t=1.38分钟;MS(ESIpos):m/z=376$[M+H]^+$。

[3011] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.79(s,1H),8.22(d,1H),7.78(d,1H),7.70

(d,1H),7.53-7.43(m,1H),7.41(s,1H),4.35(q,2H),2.48(s,3H),1.34(d,3H)。

[3012] 中间体335A

[3013] 6-(4-环丙基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

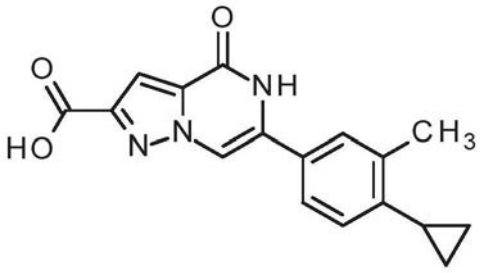
[3014] 

[3015] 在氩气下,向6-(4-溴-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体334A,500mg,1.33mmol)的THF(24ml)溶液中加入[(2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲基氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)(CPhos-Pd-G3,214mg,266μmol)。在0℃下,滴加溴代(环丙基)锌(20ml,0.50M的THF溶液,10mmol)。在加入完全后,除去冷却浴,并将混合物在室温下搅拌3天。混合物通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化,得到标题化合物。产量:160mg(理论值的27%,纯度75%)。

[3016] LC/MS[方法3]:R_t=1.92分钟;MS(ESIpos):m/z=338$[M+H]^+$。

[3017] 中间体336A

[3018] 6-(4-环丙基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3019] 

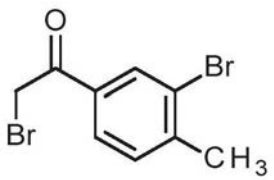
[3020] 将6-(4-环丙基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体335A,160mg,纯度75%,356μmol)和氢氧化锂(85.2mg,3.56mmol)在乙醇(3.0ml)和水(1.0ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过加入盐酸使反应混合物的pH为5,并将溶液直接通过制备型HPLC(方法P14)纯化,得到标题化合物。产量:87.4mg(理论值的79%)。

[3021] LC/MS[方法3]:R_t=1.47分钟;MS(ESIpos):m/z=310$[M+H]^+$。

[3022] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.21(br s,1H),11.65(s,1H),8.08(s,1H),7.58(s,1H),7.49(d,1H),7.34(s,1H),7.02(d,1H),2.44(s,3H),2.00-1.92(m,1H),1.00-0.92(m,2H),0.70-0.62(m,2H)。

[3023] 中间体337A

[3024] 2-溴-1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮

[3025] 

[3026] 将1-(3-溴-4-甲基苯基)乙酮(9.00g,42.2mmol)和苯基三甲基三溴化铵(17.00g,

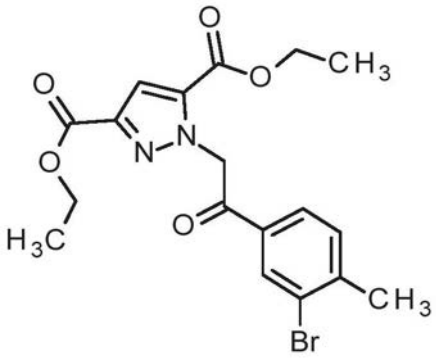
46.5mmol)在二氯甲烷(200ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。过滤出铵盐,并用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到13.00(理论值的85%,纯度81%)标题化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[3027] LC/MS[方法49]:R_t=1.51分钟;MS(ESIpos):m/z=291$[M+H]^+$。

[3028] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.26(d,1H),7.93-7.86(m,1H),7.57-7.51(m,1H),4.95(s,2H),2.46-2.42(m,3H)。

[3029] 中间体338A

[3030] 1-[2-(3-溴-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

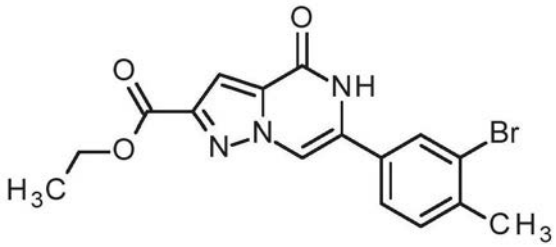
[3031] 

[3032] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(7.07g,33.3mmol)的丙酮(120ml)溶液中加入2-溴-1-(3-溴-4-甲基苯基)乙酮(中间体337A,13.2g(纯度81%),36.6mmol)和碳酸钾(6.89g,49.9mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物悬浮于乙酸乙酯/石油醚(300ml,1:20)中,并搅拌30分钟。固体通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:10.7g(理论值的75%,纯度99%)。

[3033] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.20(d,1H),7.95(dd,1H),7.58(d,1H),7.34(s,1H),6.23(s,2H),4.29(q,2H),4.18(q,2H),2.44(s,3H),1.29(t,3H),1.17(t,3H)。

[3034] 中间体339A

[3035] 6-(3-溴-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3036] 

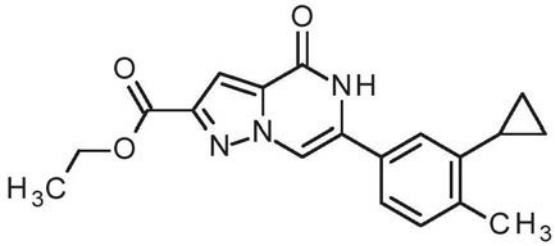
[3037] 向1-[2-(3-溴-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体338A,10.7g,25.0mmol,纯度99%)的乙酸(350ml)溶液中加入乙酸铵(57.81g,751mmol)。将所得混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到标题化合物。产量:6.20g(理论值的64%,纯度98%)。

[3038] LC/MS[方法49]:R_t=1.37分钟;MS(ESIpos):m/z=376$[M+H]^+$。

[3039] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.82(s,1H),8.26(s,1H),8.01(d,1H),7.67(d,1H),7.48(d,1H),7.41(d,1H),4.35(q,2H),2.40(s,3H),1.34(t,3H)。

[3040] 中间体340A

[3041] 6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3042] 

[3043] 在氩气下,向6-(3-溴-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体339A,500mg,1.33mmol)的THF(24ml)溶液中加入[(2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲基氨基)-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)(CPhos-Pd-G3,214mg,266μmol)。在0℃下,滴加溴代(环丙基)锌(20ml,0.50M的THF溶液,10mmol)。在加入完全后,除去冷却浴,并将混合物在室温下搅拌3天。混合物直接通过制备型HPLC(方法P14)纯化,得到标题化合物。产量:160mg(理论值的27%,纯度75%)。

[3044] LC/MS[方法27]:R_t=1.32分钟;MS(ESIneg):m/z=336$[M-H]^-$。

[3045] 中间体341A

[3046] 6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3047] 

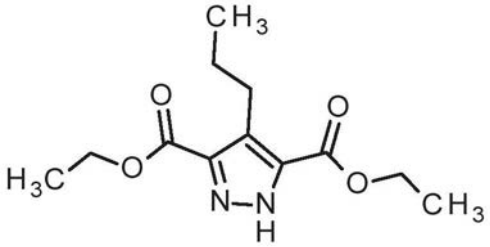
[3048] 将6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体340A,330mg,978μmol)和氢氧化锂(234mg,9.78mmol)在甲醇(4.0ml)和水(2.0ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸馏出甲醇,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:340mg(定量,纯度88%)。

[3049] LC/MS[方法3]:R_t=1.45分钟;MS(ESIpos):m/z=310$[M+H]^+$。

[3050] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.67(br s,1H),8.11(s,1H),7.48-7.44(m,1H),7.32-7.23(m,3H),2.42(s,3H),1.99-1.91(m,1H),0.96-0.91(m,2H),0.85-0.77(m,2H)。

[3051] 中间体342A

[3052] 4-丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3053] 

[3054] 在10℃下,向3-氧代己酸乙酯(3.00g,19.0mmol)的甲苯(120ml)溶液中加入氢氧

化锂(3.41g,142mmol)的水(35ml)溶液。将混合物搅拌5分钟,之后滴加三氟甲磺酸酐(6.4ml,38mmol),同时保持温度低于25℃。在室温下搅拌2小时后,将混合物倒入到水(150ml)中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗的3-[(三氟甲磺酰基)氧基]己-2-烯酸乙酯(6.00g,20.7mmol)。

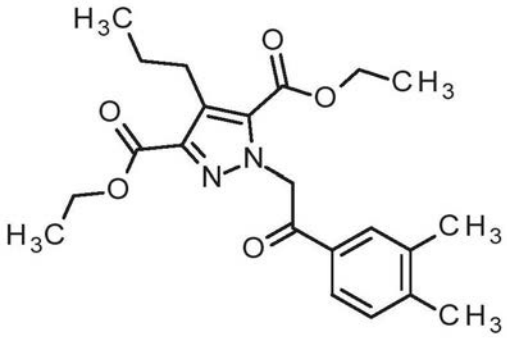
[3055] 将粗的3-[(三氟甲磺酰基)氧基]己-2-烯酸乙酯(6.00g,20.7mmol)溶于DMF(61ml)。加入重氮乙酸乙酯(3.54g,31.0mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(1.19g,1.03mmol),并使用氩气流将混合物脱气5分钟。然后,滴加N-甲基吗啉(4.5ml,41mmol),将混合物在室温下搅拌3小时,并在60℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物直接通过制备型HPLC(方法P14)纯化,得到标题化合物。产量:3.00g(理论值的57%)。

[3056] LC/MS[方法3]:R_t=1.76分钟;MS(ESIneg):m/z=253$[M-H]^-$。

[3057] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.31(br s,1H),4.37-4.24(m,4H),2.93(t,2H),1.55-1.46(m,2H),1.36-1.27(m,6H),0.87(t,3H)。

[3058] 中间体343A

[3059] 1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

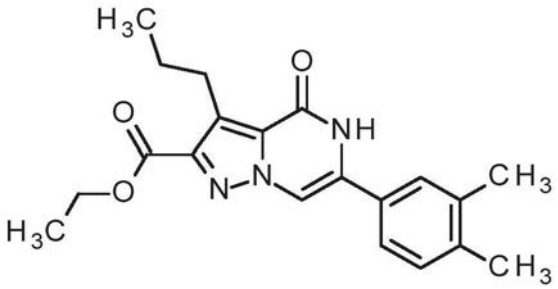
[3060] 

[3061] 将2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙-1-酮(中间体20A,1.53g,纯度70%,4.72mmol)、4-丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体342A,1.00g,3.93mmol)和碳酸钾(1.36g,9.83mmol)在丙酮(35ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤液在减压下浓缩,得到粗产物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:2.20g(定量,纯度72%)。

[3062] LC/MS[方法3]:R_t=2.41分钟;MS(ESIpos):m/z=401$[M+H]^+$。

[3063] 中间体344A

[3064] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3065] 

[3066] 将1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体343A,2.20g,纯度72%,3.96mmol)和乙酸铵(12.2g,158mmol)在乙酸(80ml)中的混合物加热至110℃,保持4天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(300ml)中,沉淀物通过过滤收集并干燥,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.70g

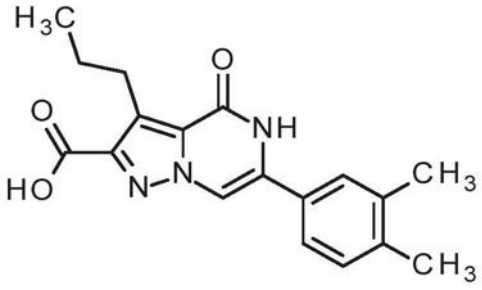
(理论值的97%,纯度80%)。

[3067] LC/MS[方法3]:R_t=2.19分钟;MS(ESIneg):m/z=352$[M-H]^-$。

[3068] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.45(s,1H),8.02(s,1H),7.56(s,1H),7.47(d,1H),7.24(d,1H),4.33(q,2H),3.13(t,2H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.65-1.56(m,2H),1.33(t,3H),0.90(t,3H)。

[3069] 中间体345A

[3070] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3071] 

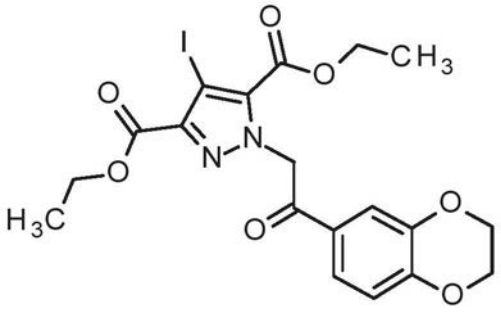
[3072] 将6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体344A,1.70g,纯度80%,3.85mmol)和氢氧化锂(461mg,19.2mmol)在甲醇(40ml)和水(10ml)中的混合物在50℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,在减压下蒸馏出甲醇,将残余物用水稀释,并通过加入1.0M的盐酸酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.14g(理论值的81%,纯度89%)。

[3073] LC/MS[方法3]:R_t=1.66分钟;MS(ESIpos):m/z=326$[M+H]^+$。

[3074] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.05(br s,1H),11.41(s,1H),7.96(s,1H),7.56(s,1H),7.47(dd,1H),7.24(d,1H),3.17-3.09(m,2H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.65-1.55(m,2H),0.89(t,3H)。

[3075] 中间体346A

[3076] 1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-4-碘-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3077] 

[3078] 向2-溴-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙酮(中间体99A,5.40g,纯度82%,17.2mmol)的丙酮(150ml)溶液中加入4-碘-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体78A,5.29g,15.7mmol)和碳酸钾(5.41g,39.2mmol)。在室温下搅拌过夜后,过滤出固体,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(240g硅胶,洗脱液:石油醚-乙酸乙酯 3:1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:7.00g(理论值的85%,纯度98%)。

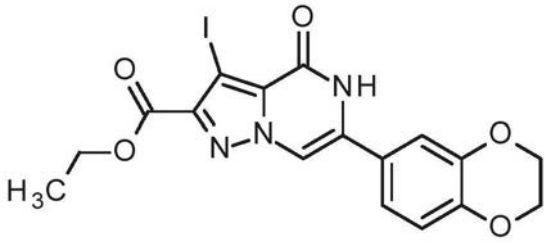
[3079] LC/MS[方法18]:R_t=1.06分钟;MS(ESIpos):m/z=515$[M+H]^+$。

[3080] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.58-7.54(m,2H),7.05(d,1H),6.17(s,2H),

4.40-4.28(m,6H),4.21(q,2H),1.31(t,3H),1.13(t,3H)。

[3081] 中间体347A

[3082] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-碘-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3083] 

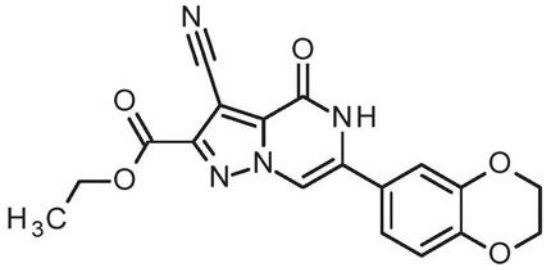
[3084] 在室温下,向1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-4-碘-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体346A,7.00g,13.4mmol)的乙酸(120ml)溶液中加入乙酸铵(20.6g,267mmol)。将反应逐渐温热至110℃,并将混合物在该温度下搅拌18小时。在冷却至室温后,用水(200ml)稀释溶液,沉淀物通过过滤收集,用水(50ml)洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:6.60g(理论值的75%,纯度71%)。

[3085] LC/MS[方法20]:R_t=0.94分钟;MS(ESIpos):m/z=468$[M+H]^+$。

[3086] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.61(s,1H),8.11(s,1H),7.29(s,1H),7.25-7.22(m,1H),6.96(d,1H),4.35-4.29(m,6H),1.34(t,3H)。

[3087] 中间体348A

[3088] 3-氰基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

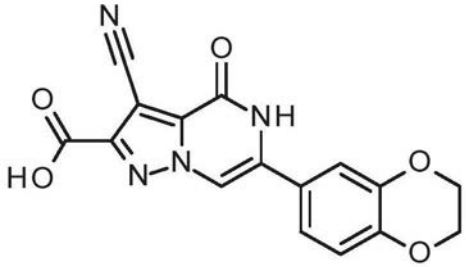
[3089] 

[3090] 向6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-碘-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体347A,6.60g,9.96mmol,纯度71%)的N,N-二甲基甲酰胺(100ml)溶液中加入氰化亚铜(I)(1.78g,19.9mmol)。将反应逐渐温热至150℃,并将混合物搅拌1小时。在冷却至室温后,过滤出不溶物。用水(100ml)稀释滤液,沉淀物通过过滤收集,用水(100ml)洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:6.20g(理论值的99%,纯度58%)。

[3091] LC/MS[方法10]:R_t=0.97分钟;MS(ESIpos):m/z=367$[M+H]^+$。

[3092] 中间体349A

[3093] 3-氰基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3094] 

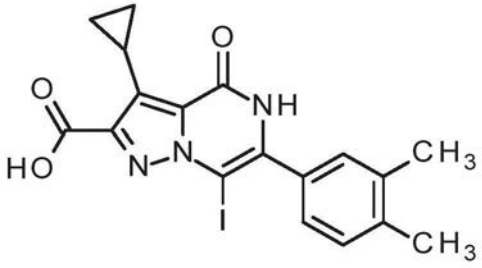
[3095] 向3-氰基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体348A,6.20g,9.82mmol)在乙醇(50ml)和水(40ml)中的溶液中加入氢氧化锂(2.35g,98.2mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。用水(50ml)稀释溶液,并用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。用3.0M的盐酸溶液将水层调节至pH=3,沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:1.00g(理论值的29%,纯度96%)。

[3096] LC/MS[方法39]:R_t=0.84分钟;MS(ESIpos):m/z=339$[M+H]^+$。

[3097] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.07(br s,1H),12.16(s,1H),8.26-8.18(m,1H),7.39-7.11(m,2H),6.95-6.91(m,1H),4.31-4.25(m,4H)。

[3098] 中间体350A

[3099] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-7-碘-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3100] 

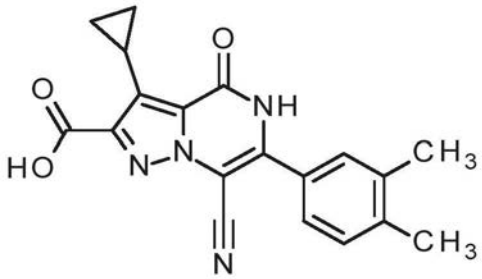
[3101] 向3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体92A,300mg,928μmol)在DMF(18ml)中的悬浮液中加入N-甲基吗啉(310μl,2.8mmol)和N-碘代琥珀酰亚胺(209mg,928μmol)。在室温下搅拌过夜,将混合物倒入到水中,并加入1.0M的盐酸直至pH=3。用乙酸乙酯萃取混合物,将合并的有机层用硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(方法P14)纯化残余物,得到标题化合物。产量:88.3mg(理论值的16%,纯度75%)。

[3102] LC/MS[方法3]:R_t=1.67分钟;MS(ESIpos):m/z=450$[M+H]^+$。

[3103] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.17(br s,1H),11.58(s,1H),7.31-7.23(m,2H),7.21(d,1H),2.74-2.63(m,1H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.27-1.16(m,2H),0.97-0.86(m,2H)。

[3104] 中间体351A

[3105] 7-氰基-3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

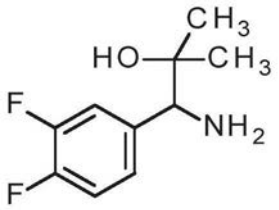
[3106] 

[3107] 用氰化亚铜(I)处理3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-7-碘-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体350A,88.0mg,196μmol)在N-甲基吡咯烷酮(1.7ml)中的溶液,并将混合物在微波反应器中加热至150℃,保持1小时。在冷却至室温后,将混合物用水稀释并过滤。将滤液直接通过制备型HPLC(方法P2)进行纯化,得到标题化合物。产量:10.0mg(理论值的12%,纯度75%)。

[3108] LC/MS[方法3]:Rt=1.59分钟;MS(ESIneg):m/z=347[M-H]-。

[3109] 中间体352A

[3110] (1S)-1-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基丙-2-醇

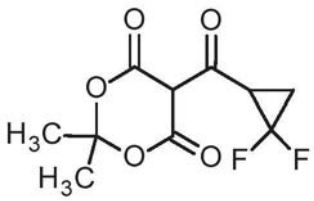
[3111] 

[3112] 在0℃下,向氨基(3,4-二氟苯基)乙酸甲酯(803mg,3.99mmol)在THF(18ml)中的溶液中滴加甲基溴化镁(24ml,1.0M的THF溶液,24mmol),并将混合物温热至室温过夜。然后,小心地加入1.0M的盐酸,并用MTBE将水层洗涤三次。丢弃有机层,并通过1.0M的氢氧化钠水溶液将水层碱化。通过过滤收集沉淀物,并用乙酸乙酯洗涤。用乙酸乙酯萃取水层,并合并所有的乙酸乙酯级分,用硫酸钠干燥,并蒸发至干。通过柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/7 N氨的甲醇溶液,60:1至20:1)纯化残余物,得到标题化合物(92.0mg,理论值的11%)。

[3113] LC/MS[方法4]:R_t=1.10分钟;MS(ESIpos):m/z=202$[M+H]^+$。

[3114] 中间体353A

[3115] 5-[(2,2-二氟环丙基)羰基]-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮

[3116] 

[3117] 在0℃下,向2,2-二氟环丙烷甲酸(14.0g,114.7mmol)的DCM(150mL)搅拌溶液中加入4-二甲基氨基吡啶(14.0g,114.7mmol)、2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(16.5g,114.7mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(21.9g,114.69mmol)。将反应温度升至室温。在搅拌过夜后,用水(120ml)将反应混合物淬灭,并用DCM(2x150ml)萃取。将有机相用1M的硫酸氢钠(2x150ml)和盐水(2x150ml)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:DCM 100%)

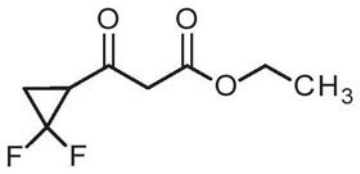
纯化残余物，得到20.0g(理论值的63％，纯度90％)标题化合物。

[3118] LC/MS[方法42]：R_t＝1.03分钟；MS(ESIpos)：m/z＝247$[M-H]^-$。

[3119] ^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝3.87-4.18(m，1H)，2.11-2.35(m，2H)，1.85-2.07(m，1H)，1.69(s，6H)。

[3120] 中间体354A

[3121] 3-(2，2-二氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯

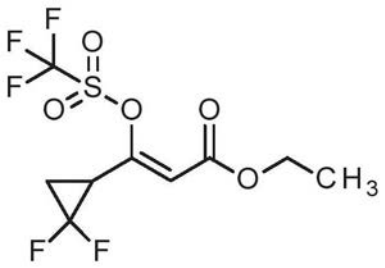
[3122] 

[3123] 将5-[(2，2-二氟环丙基)羰基]-2，2-二甲基-1，3-二氧杂环己烷-4，6-二酮(中间体353A，20.0g，72.5mmol，纯度90％)在乙醇(200ml)中的溶液在85℃下搅拌3小时。然后将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液：DCM 100％)纯化残余物，得到17.4g(理论值的99％，纯度80％)标题化合物。

[3124] ^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝4.04-4.17(m，2H)，3.58-3.88(m，2H)，3.18-3.27(m，1H)，1.97-2.10(m，2H)，1.19(t，3H)。

[3125] 中间体355A

[3126] (2Z)-3-(2，2-二氟环丙基)-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}丙烯酸乙酯

[3127] 

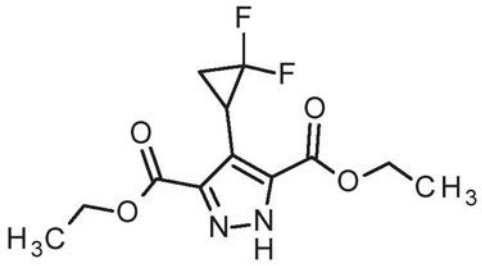
[3128] 在0℃下，向3-(2，2-二氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯(中间体354A，16.4g，76.8mmol，纯度90％)在甲苯(200ml)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂(13.8g，576.1mmol)的水(95ml)溶液。在搅拌10分钟后，滴加三氟甲磺酸酐(26ml，153.6mmol)。在室温下搅拌2小时后，将反应混合物用水(150ml)淬灭，并用乙酸乙酯(2x200ml)萃取。将有机相用盐水(2x200ml)洗涤，并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩，得到22.0g(理论值的72％，纯度81％)标题化合物。

[3129] LC/MS[方法42]：R_t＝1.26分钟；MS(ESIpos)：m/z＝325$[M+H]^+$。

[3130] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝6.46(d，1H)，4.06-4.23(m，2H)，2.88-2.98(td，1H)，2.31-2.40(m，1H)，2.01-2.19(m，1H)，1.16-1.26(m，3H)。

[3131] 中间体356A

[3132] 4-(2，2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3，5-二甲酸二乙酯

[3133] 

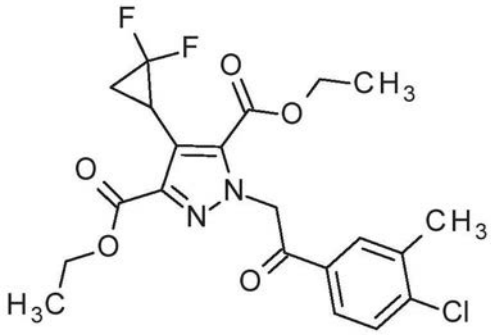
[3134] 在室温下,向(2Z)-3-(2,2-二氟环丙基)-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}丙烯酸乙酯(中间体355A,22.0g,54.9mmol,纯度81%)在N,N-二甲基甲酰胺(200ml)中的搅拌溶液中加入重氮乙酸乙酯(9.4g,82.4mmol)和4-甲基吗啉(12.1ml,109.9mmol),随后加入四(三苯基膦)钯(0)(3.2g,2.8mmol)。将所得混合物在室温下在氮气下搅拌3小时,并在60℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(150ml)淬灭,并用乙酸乙酯(2x200ml)萃取。将有机相用盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%,85:15)纯化残余物,得到7.5g粗化合物。粗产物用石油醚-乙酸乙酯(1:20)研磨,并搅拌30分钟。固体通过过滤收集,得到5.75g(理论值的36%,纯度98%)标题化合物。

[3135] LC/MS[方法43]:R_t=1.46分钟;MS(ESIpos):m/z=289$[M+H]^+$。

[3136] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=6.46(d,1H),4.06-4.23(m,2H),2.88-2.98(td,1H),2.31-2.40(m,1H),2.01-2.19(m,1H),1.16-1.26(m,3H)。

[3137] 中间体357A

[3138] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3139] 

[3140] 向4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体356A,2.0g,6.8mmol,纯度98%)和2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙酮(2.18g,7.48mmol,纯度85%)的丙酮(20ml)溶液中加入碳酸钾(2.8g,20.4mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,将滤饼用乙酸乙酯洗涤,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%,5:1)纯化残余物,得到2.4g(理论值的75%,纯度97%)标题化合物。

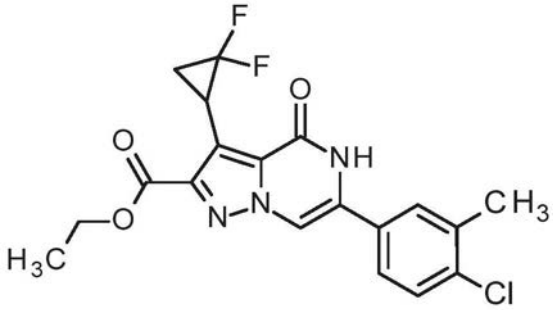
[3141] LC/MS[方法40]:R_t=1.34分钟;MS(ESIpos):m/z=455$[M+H]^+$。

[3142] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.05(d,1H),7.89(dd,1H),7.66(d,1H),6.20(s,2H),4.14-4.37(m,4H),2.84-2.95(m,1H),2.44(s,3H),2.03-2.16(m,1H),1.54-1.64(m,1H),1.32(t,3H),1.16-1.22(m,3H)。

[3143] 中间体358A

[3144] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡

嗪-2-甲酸乙酯

[3145] 

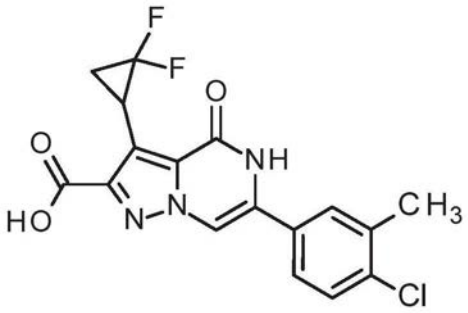
[3146] 向1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体357A,1.85g,3.95mmol,纯度97%)的乙酸(50ml)溶液中加入乙酸铵(9.1g,118.3mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.3g(理论值的75%,纯度92%)标题化合物。

[3147] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.68(s,1H),8.17(s,1H),7.79(d,1H),7.60(dd,1H),7.54(d,1H),4.36(q,2H),3.02-3.10(m,1H),2.39(s,3H),2.03-2.16(m,2H),1.35(t,3H)。

[3148] ^{19}F-NMR(376MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-128.09(d,1F),-137.29(d,1F)。

[3149] 中间体359A

[3150] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3151] 

[3152] 向6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体358A,1.3g,2.9mmol,纯度92%)在乙醇(15ml)中的混合物中加入氢氧化钠(1.2g,29.8mmol)在水(4ml)中的溶液。在室温下搅拌3小时后,将反应混合物在减压下浓缩以除去乙醇。然后将剩余的混合物用水(10ml)稀释,并用MTBE(2x10mL)萃取。用2M的盐酸将水相酸化至pH=1。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到1.08g(理论值的91%,纯度95%)标题化合物。

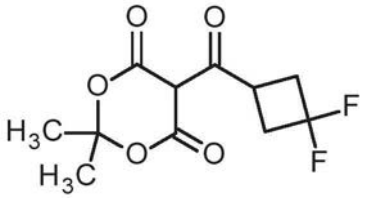
[3153] LC/MS[方法50]:R_t=1.49分钟;MS(ESIpos):m/z=402[M+Na]$^{+}$。

[3154] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.59(s,1H),8.11(s,1H),7.81(d,1H),7.60(dd,1H),7.52(d,1H),3.13-3.29(m,1H),2.41(s,3H),2.23-2.39(m,1H),2.02-2.09(m,1H)。

[3155] ^{19}F-NMR(376MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-127.70(d,1F),-137.90(d,1F)。

[3156] 中间体360A

[3157] 5-[(3,3-二氟环丁基)羰基]-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮

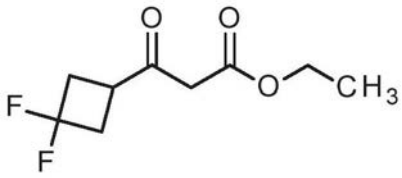
[3158] 

[3159] 在0℃下,向3,3-二氟环丁烷甲酸(14.7g,108.0mmol)在DCM(150ml)中的搅拌溶液中加入4-二甲基氨基吡啶(13.2g,108.0mmol)、2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(15.5g,108.0mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(20.7g,108.0mmol)。将反应温度升至室温。在搅拌过夜后,将反应混合物用水(100ml)淬灭,并用DCM(2x100ml)萃取。将有机相用1M的硫酸氢钠(2x100ml)和盐水(2x100ml)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:DCM 100%)纯化残余物,得到13.0g(理论值的41%,纯度90%)标题化合物。

[3160] LC/MS[方法42]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=261[M-H]$^-$。

[3161] 中间体361A

[3162] 3-(3,3-二氟环丁基)-3-氧代丙酸乙酯

[3163] 

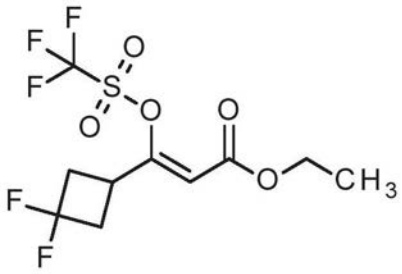
[3164] 将5-[(3,3-二氟环丁基)羰基]-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(中间体360A,13.0g,44.6mmol,纯度90%)在乙醇(120ml)中的溶液在85℃下搅拌3小时。然后将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:DCM 100%)纯化残余物,得到8.0g(理论值的83%,纯度96%)标题化合物。

[3165] LC/MS[方法43]:R_t=1.38分钟;MS(ESIpos):m/z=207[M+H]$^+$。

[3166] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=4.11(q,2H),3.68(s,2H),3.28-3.37(m,1H),2.68-2.84(m,4H),1.18-1.25(m,3H)。

[3167] 中间体362A

[3168] (2Z)-3-(3,3-二氟环丁基)-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}丙烯酸乙酯

[3169] 

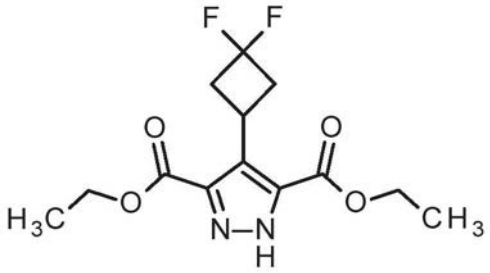
[3170] 在0℃下,向3-(3,3-二氟环丁基)-3-氧代丙酸乙酯(中间体361A,8.00g,37.25mmol,纯度96%)在甲苯(100ml)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂(11.7g,279.3mmol)在水(48ml)中的溶液。在搅拌10分钟后,滴加三氟甲磺酸酐(12.6ml,74.5mmol)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用水(80ml)淬灭,并用乙酸乙酯(2x100ml)萃取。将有机相用盐水

(2x100ml)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩,得到11.0g(理论值的83%,纯度95%)标题化合物。

[3171] LC/MS[方法42]:R_t=1.28分钟;MS(ESIpos):m/z=339[M+H]$^+$。

[3172] 中间体363A

[3173] 4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3174] 

[3175] 在室温下,向(2Z)-3-(3,3-二氟环丁基)-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}丙烯酸乙酯(中间体362A,11.0g,29.3mmol,纯度90%)在N,N-二甲基甲酰胺(100ml)中的搅拌溶液中加入重氮乙酸乙酯(5.0g,43.9mmol)和4-甲基吗啉(6.4ml,58.5mmol),随后加入四(三苯基膦)钯(0)(1.7g,1.5mmol)。将所得混合物在室温下在氮气下搅拌3小时,并在60℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(100ml)淬灭,并用乙酸乙酯(2x100ml)萃取。将有机相用盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%,77:23)纯化残余物,得到5.1g(理论值的52%,纯度91%)标题化合物。

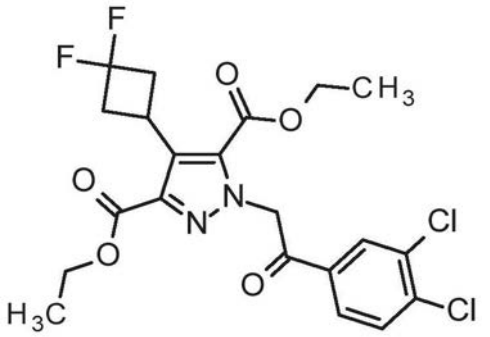
[3176] LC/MS[方法51]:R_t=1.36分钟;MS(ESIpos):m/z=303[M+H]$^+$。

[3177] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.44(s,1H),4.13-4.35(m,4H),4.10-4.20(m,1H),3.01-3.19(m,2H),2.71-2.83(m,2H),1.09-1.33(m,6H)。

[3178] ^{19}F-NMR(282MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-80.45(d,1F),-100.59(d,1F)。

[3179] 中间体364A

[3180] 1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3181] 

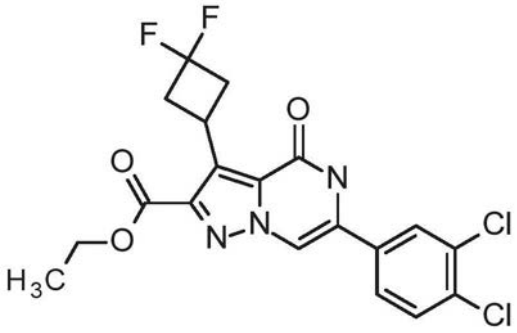
[3182] 向4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体363A,600.0mg,1.9mmol)和2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙酮(651.2mg,2.4mmol,纯度98%)的丙酮(17.4ml)溶液中加入碳酸钾(685.8mg,4.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯7:3)纯化残余物,得到886mg(理论值的91%,纯度100%)标题化合物。

[3183] LC/MS[方法3]:R_t=2.45分钟;MS(ESIpos):m/z=489$[M+H]^+$。

[3184] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.29(d,1H),8.00(dd,1H),7.90(d,1H),6.23(s,2H),4.34(q,2H),4.21(q,2H),4.18-4.09(m,1H),3.16-3.02(m,2H),2.87-2.77(m,2H),1.31(t,3H),1.10(t,3H)。

[3185] 中间体365A

[3186] 6-(3,4-二氯苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3187] 

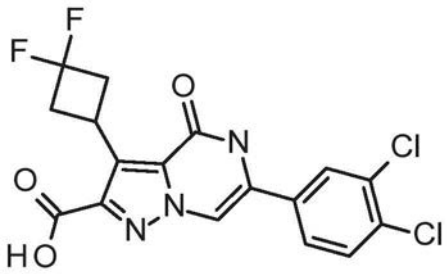
[3188] 向1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体364A,886mg,1.8mmol)在乙酸(15ml)中的溶液中加入乙酸铵(1.4g,18.1mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用水淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到748.0mg(理论值的92%,纯度98%)标题化合物。

[3189] LC/MS[方法3]:R_t=2.28分钟;MS(ESIpos):m/z=442$[M+H]^+$。

[3190] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.81(s,1H),8.31(s,1H),8.07(d,1H),7.778q,2H),4.42-4.35(m,3H),3.35-3.25(m,1H),2.85-2.79(m,2H),1.91(s,1H),1.35-1.31(m,3H)。

[3191] 中间体366A

[3192] 6-(3,4-二氯苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3193] 

[3194] 向6-(3,4-二氯苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体365A,745.0mg,1.6mmol,纯度98%)在THF/甲醇(18ml,5/1)混合物中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(8.2ml,8.2mmol)。在室温下搅拌3.5小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用2M的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到671.0mg(理论值的98%,纯度100%)标题化合物。

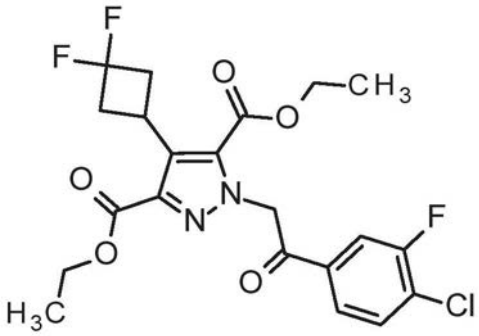
[3195] LC/MS[方法3]:R_t=1.83分钟;MS(ESIpos):m/z=412$[M-H]^-$。

[3196] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.77(s,1H),8.24(s,1H),8.07(s,1H),7.77

(q,2H),4.42(t,1H),3.29(m,2H),2.81(m,2H)。

[3197] 中间体367A

[3198] 1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3199] 

[3200] 向4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体363A,300.0mg,0.9mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(中间体255A,406.9mg,1.2mmol,纯度74%)在丙酮(8.7ml)中的溶液中加入碳酸钾(342.9mg,2.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,将滤饼用丙酮洗涤,并将滤液在减压下浓缩,得到348mg(理论值的60%,纯度81%)标题化合物。

[3201] LC/MS[方法3]:R_t=2.35分钟;MS(ESIpos):m/z=473$[M+H]^+$。

[3202] 中间体368A

[3203] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

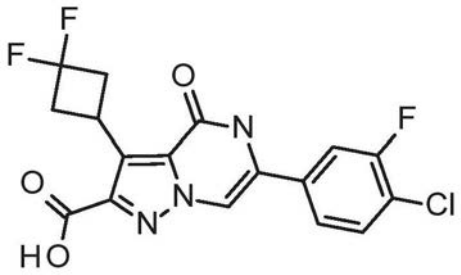
[3204] 

[3205] 向1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体367A,348.0mg,0.7mmol)在乙酸(6.2ml)中的溶液中加入乙酸铵(567.3mg,7.4mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用水淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到227.0mg(理论值的71%,纯度98%)标题化合物。

[3206] LC/MS[方法11]:R_t=1.12分钟;MS(ESIpos):m/z=426$[M+H]^+$。

[3207] 中间体369A

[3208] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3209] 

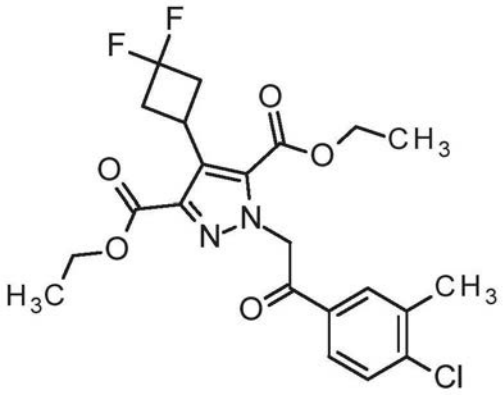
[3210] 向6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体368A,227.0mg,0.5mmol,纯度98%)在THF/甲醇(4ml,5/1)混合物中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(2.7ml,2.7mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到156.6mg(理论值的72%,纯度98%)标题化合物。

[3211] LC/MS[方法3]:R_t=1.73分钟;MS(ESIpos):m/z=396[M-H]$^-$。

[3212] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.39(bs,1H),11.76(s,1H),8.25(d,1H),7.90-7.86(dd,1H),7.74(m,1H),7.66(m,1H),4.41(m,1H),3.28(m,2H),2.85-2.76(m,2H)。

[3213] 中间体370A

[3214] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

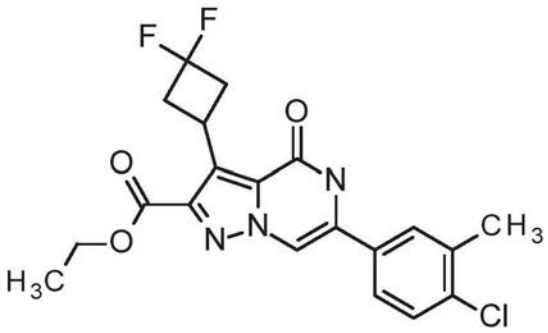
[3215] 

[3216] 向4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体363A,600.0mg,1.9mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙酮(1.6g,6.1mmol,纯度95%)在丙酮(17ml)中的溶液中加入碳酸钾(685.8mg,4.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼,并将滤液在减压下浓缩,得到1.0g(理论值的97%,纯度90%)标题化合物。

[3217] LC/MS[方法3]:R_t=2.43分钟;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$。

[3218] 中间体371A

[3219] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

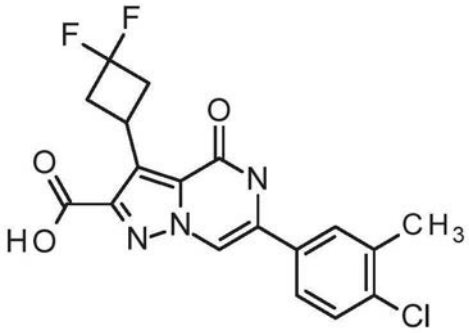
[3220] 

[3221] 向1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体370A,1.0g,1.9mmol)在乙酸(8.1ml)中的溶液中加入乙酸铵(1.5g,19.2mmol)。将所得混合物在110℃下加热2天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到432.0mg(理论值的52%,纯度98%)标题化合物。

[3222] LC/MS[方法3]:R_t=2.28分钟;MS(ESIpos):m/z=420[M-H]⁻。

[3223] 中间体372A

[3224] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3225] 

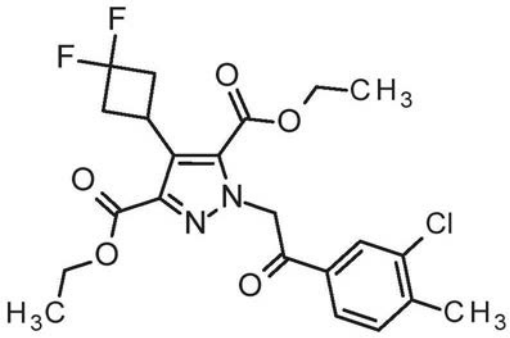
[3226] 向6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体371A,432.0mg,1.0mmol,纯度98%)在THF/甲醇(7.7ml,5/1)混合物中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(5.1ml,5.1mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到340.0mg(理论值的80%,纯度95%)标题化合物。

[3227] LC/MS[方法3]:Rt=1.79分钟;MS(ESIpos):m/z=392[M-H]⁻。

[3228] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.38(bs,1H),11.66(s,1H),8.10(bs,1H),7.77(bs,1H),7.59(bd,1H),7.51(bd,1H),4.43(m,1H),3.30(m,2H),2.81(m,2H),2.38(s,3H)。

[3229] 中间体373A

[3230] 1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3231] 

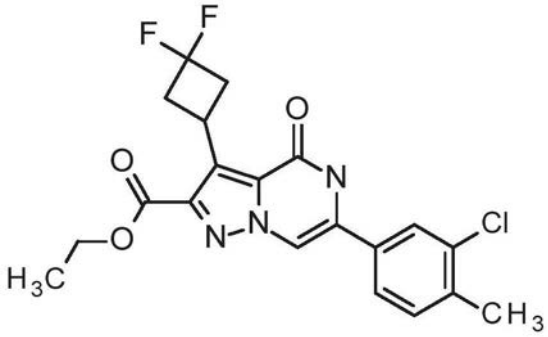
[3232] 向4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体363A,1.8g,5.6mmol,纯度91%)和2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙酮(1.6g,6.1mmol,纯度95%)在丙酮(40ml)中的溶液中加入碳酸钾(2.3g,16.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼,将滤液悬浮于乙酸乙酯-正己烷(60ml,1:20)的混合物中,并搅拌30分钟。固体通过过滤收集,得到1.8g(理论值的61%,纯度90%)标题化合物。

[3233] LC/MS[方法43]:R_t=2.08f分钟S(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$。

[3234] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.03(d,1H),7.89(dd,1H),7.57(d,1H),6.17(s,2H),4.31(q,2H),4.05-4.21(m,3H),2.97-3.12(m,2H),2.74-2.87(m,2H),2.42(s,3H),1.29(t,3H),1.07(t,3H)。

[3235] 中间体374A

[3236] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸酯

[3237] 

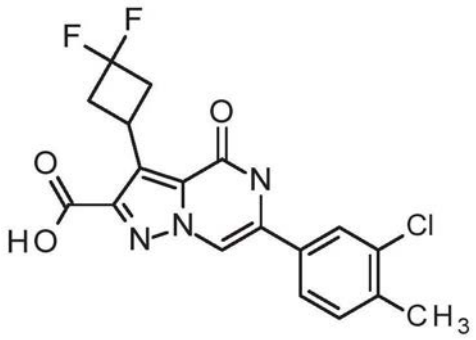
[3238] 向1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体373A,1.9g,3.6mmol,纯度90%)在乙酸(60ml)中的溶液中加入乙酸铵(8.2g,106.5mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.6g(理论值的96%,纯度90%)标题化合物。

[3239] LC/MS[方法43]:R_t=1.97分钟;MS(ESIpos):m/z=422[M+H]$^+$。

[3240] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.72(s,1H),8.19(s,1H),7.82(d,1H),7.61(d,1H),7.44(d,1H),4.32-4.37(m,3H),2.77-2.81(m,2H),2.35(s,3H),1.88(s,2H),1.31(t,3H)。

[3241] 中间体375A

[3242] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3243] 

[3244] 向6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸酯(中间体374A,1.6g,3.4mmol,纯度90%)在乙醇(60ml)中的混合物中加入氢氧化钠(1.4g,34.1mmol)在水(20ml)中的溶液。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用4N的盐酸酸化。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到1.37g(理论值的99%,纯度98%)标题化合物。

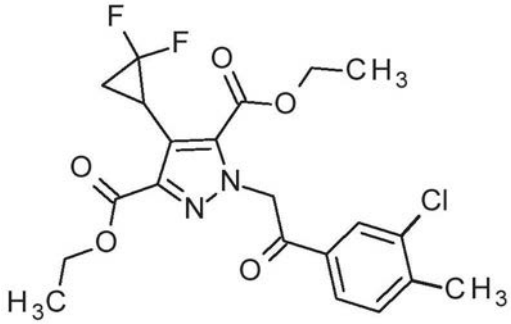
[3245] LC/MS[方法43]:R_t=1.67分钟;MS(ESIpos):m/z=416[M+Na]$^+$。

[3246] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.71(s,1H),8.14(s,1H),7.84(d,1H),7.62(dd,1H),7.45(d,1H),4.33-4.48(m,1H),3.20-3.37(m,2H),2.77-2.85(m,2H),2.37(s,3H)。

[3247] ^{19}F-NMR(282MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-101.16(d,1F),-8039(d,1F)。

[3248] 中间体376A

[3249] 1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3250] 

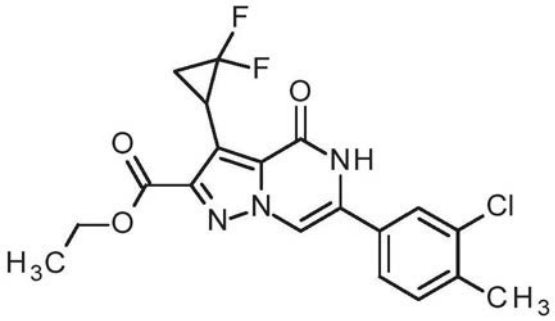
[3251] 向4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体356A,2.0g,5.9mmol,纯度85%)和2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙酮(1.57g,5.9mmol,纯度93%)在丙酮(20ml)中的溶液中加入碳酸钾(1.6g,11.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,用乙酸乙酯洗涤滤饼,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%,88:12)纯化残余物,得到2.1g(理论值的73%,纯度93%)标题化合物。

[3252] LC/MS[方法12]:R_t=1.27分钟;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[3253] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.04(d,1H),7.90(dd,1H),7.58(d,1H),6.19(s,2H),4.15-4.34(m,4H),2.82-2.93(m,1H),2.43(s,3H),2.04-2.13(m,1H),1.51-1.61(m,1H),1.30(t,3H),1.15-1.20(m,3H)。

[3254] 中间体377A

[3255] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3256] 

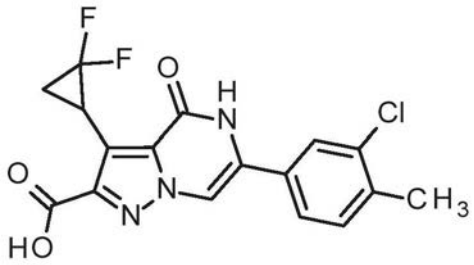
[3257] 向1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体376A,2.1g,4.3mmol,纯度93%)在乙酸(20ml)中的溶液中加入乙酸铵(13.2g,171.7mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.6g(理论值的83%,纯度91%)标题化合物。

[3258] LC/MS[方法44]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=408$[M+H]^+$。

[3259] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.69(s,1H),8.19(s,1H),7.83(d,1H),7.62(dd,1H),7.45(d,1H),4.34(q,2H),2.98-3.09(m,1H),2.36(s,3H),2.00-2.15(m,2H),1.32(t,3H)。

[3260] 中间体378A

[3261] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3262] 

[3263] 向6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体377A,1.6g,3.6mmol,纯度91%)在乙醇(30ml)中的混合物中加入氢氧化钠(1.4g,35.7mmol)在水(10ml)中的溶液。在40℃下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩以除去乙醇。然后将剩余的混合物用水(10ml)稀释,并用MTBE(2x30mL)萃取。用2M的盐酸将水相酸化至pH=1。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到1.2g(理论值的91%,纯度99%)标题化合物。

[3264] LC/MS[方法52]:R_t=1.34分钟;MS(ESIpos):m/z=380$[M+H]^+$。

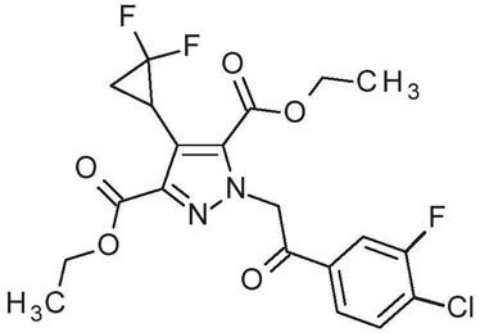
[3265] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.64(s,1H),8.17(s,1H),7.84(s,1H),7.64(d,1H),7.46(d,1H),3.08-3.19(m,1H),2.38(s,3H),2.20(s,1H),2.02-2.11(m,1H)。

[3266] ^{19}F-NMR(376MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-132.72(d,1F),-127.80(d,1F)。

[3267] 中间体379A

[3268] 1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲

酸二乙酯

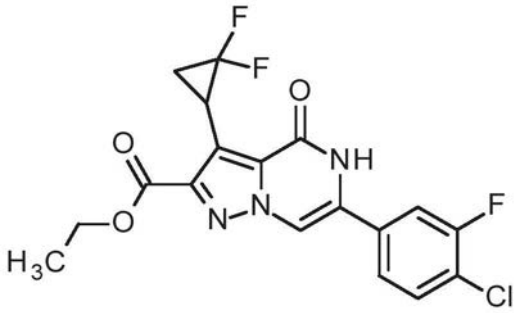
[3269] 

[3270] 向4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体356A,250.0mg,0.86mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(中间体255A,261.7mg,1.04mmol)在丙酮(7.6ml)中的溶液中加入碳酸钾(299.6mg,2.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯100%,7:3)纯化残余物,得到383.0mg(理论值的96%,纯度100%)标题化合物。

[3271] LC/MS[方法11]:Rt=1.16分钟;MS(ESIpos):m/z=459[M+H]$^+$。

[3272] 中间体380A

[3273] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

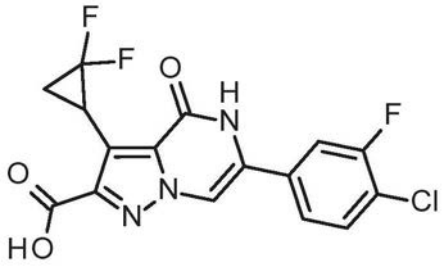
[3274] 

[3275] 向1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体379A,383.0mg,0.8mmol)在乙酸(7ml)中的溶液中加入乙酸铵(643.4mg,8.3mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到284.2mg(理论值的83%,纯度100%)标题化合物。

[3276] LC/MS[方法3]:R_t=2.09分钟;MS(ESIpos):m/z=410[M-H]$^-$。

[3277] 中间体381A

[3278] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3279] 

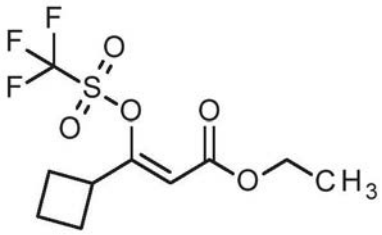
[3280] 向6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(2,2-二氟环丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体380A,284.2mg,0.69mmol)在乙醇(5ml)中的溶液中加入1N的氢氧化锂溶液(3.45ml,3.45mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩以除去乙醇。然后用1N的盐酸将剩余的混合物酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到232.0mg(理论值的86%,纯度98%)标题化合物。

[3281] LC/MS[方法3]:Rt=1.52分钟;MS(ESIpos):m/z=382[M-H]⁻。

[3282] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.32(bs,1H),11.70(bs,1H),8.23(s,1H),7.87(dd,1H),7.73(m,1H),7.65(m,1H),3.14-3.05(m,1H),2.16-2.04(m,2H)。

[3283] 中间体382A

[3284] (2Z)-3-环丁基-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}丙烯酸乙酯

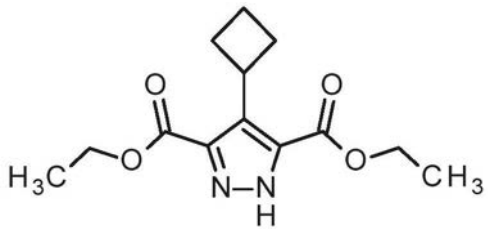
[3285] 

[3286] 在10℃下,向3-环丁基-3-氧代丙酸乙酯(1.8g,10.6mmol)在甲苯(66ml)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂(1.9g,79.3mmol)在水(20ml)中的溶液。在搅拌5分钟后,滴加三氟甲磺酸酐(3.6ml,21.1mmol)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用水(60ml)淬灭,并用乙酸乙酯(3x60ml)萃取。将有机相用盐水(1x60ml)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩,得到2.4g(理论值的71%,纯度93%)标题化合物。

[3287] LC/MS[方法3]:R_t=2.25分钟;MS(ESIpos):m/z=303[M+H]⁺。

[3288] 中间体383A

[3289] 4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3290] 

[3291] 经5分钟向(2Z)-3-环丁基-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}丙烯酸乙酯(中间体382A,2.4g,8.06mmol,纯度93%)、重氮乙酸乙酯(1.6g,12.1mmol,纯度87%)和四(三苯基膦)钯(0)在N,N-二甲基甲酰胺(24ml)中的搅拌溶液中滴加4-甲基吗啉(1.8ml,16.1mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(40ml)淬灭,并用乙酸乙酯(3x40ml)萃取。将有机相用盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩。通过

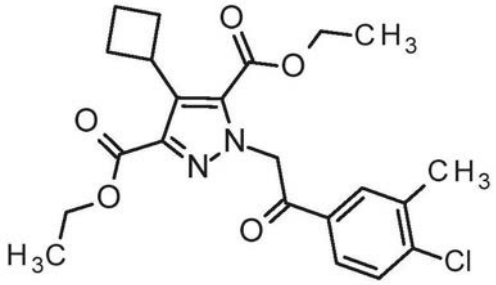
硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯,6:4)纯化残余物,得到1.28g(理论值的60%,纯度100%)标题化合物。

[3292] LC/MS[方法3]:R_t=1.86分钟;MS(ESIpos):m/z=267$[M+H]^+$。

[3293] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.20(bs,1H),4.38-4.24(m,5H),2.48-2.40(m,2H),2.19-2.12(m,2H),1.99-1.90(m,1H),1.87-1.78(m,1H),1.36-1.29(m,6H)。

[3294] 中间体384A

[3295] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

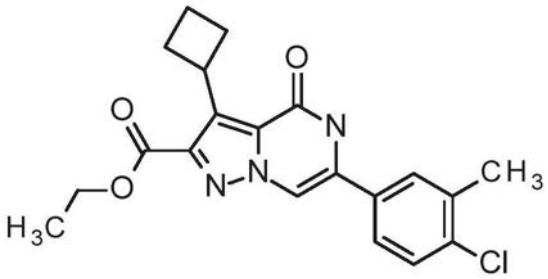
[3296] 

[3297] 向4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体383A,427mg,1.6mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙酮(501mg,1.9mmol,纯度95%)在丙酮(14ml)中的溶液中加入碳酸钾(554mg,4.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯,7:3)纯化残余物,得到708.0mg(理论值的96%,纯度94%)标题化合物。

[3298] LC/MS[方法3]:R_t=2.53分钟;MS(ESIpos):m/z=433$[M+H]^+$。

[3299] 中间体385A

[3300] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

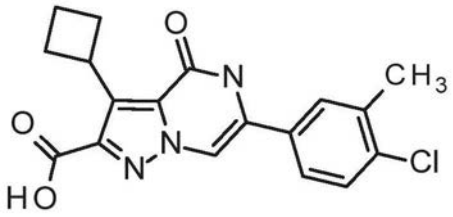
[3301] 

[3302] 向1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体384A,708.0mg,1.5mmol,纯度94%)在乙酸(13ml)中的溶液中加入乙酸铵(1.18g,15.4mmol)。将所得混合物在110℃下加热3天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到563.0mg(理论值的82%,纯度86%)标题化合物。

[3303] LC/MS[方法3]:R_t=2.33分钟;MS(ESIpos):m/z=386$[M+H]^+$。

[3304] 中间体386A

[3305] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3306] 

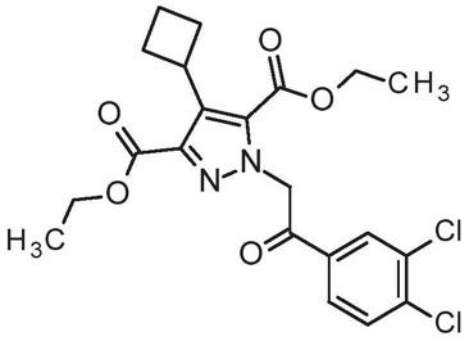
[3307] 向6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体385A,562.0mg,1.25mmol,纯度86%)在THF/甲醇混合物(13.6ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(6.3ml)。在室温下搅拌2天后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用2N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到464.0mg(理论值的100%,纯度100%)标题化合物。

[3308] LC/MS[方法3]:R_t=1.83分钟;MS(ESIpos):m/z=358$[M+H]^+$。

[3309] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.53(bs,1H),8.05(s,1H),7.79(d,1H),7.61(dd,1H),7.52(d,1H),4.61-4.55(m,1H),2.73-2.67(m,2H),2.51(s,3H),2.19-2.15(m,2H),1.99-1.92(m,1H),1.90-1.85(m,1H)。

[3310] 中间体387A

[3311] 4-环丁基-1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

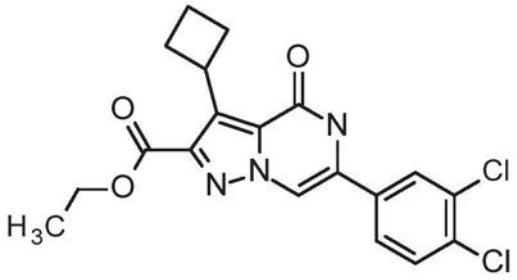
[3312] 

[3313] 向4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体383A,427mg,1.6mmol)和2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙酮(515mg,1.9mmol)在丙酮(14ml)中的溶液中加入碳酸钾(554mg,4.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯 7:3)纯化残余物,得到778.0mg(理论值的100%,纯度96%)标题化合物。

[3314] LC/MS[方法3]:R_t=2.54分钟;MS(ESIpos):m/z=453$[M+H]^+$。

[3315] 中间体388A

[3316] 3-环丁基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3317] 

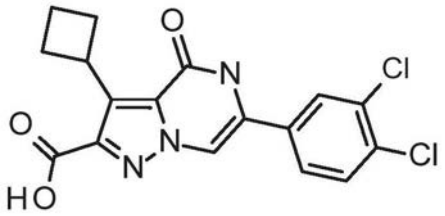
[3318] 向4-环丁基-1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

(中间体387A,778mg,1.6mmol,纯度96%)在乙酸(14ml)中的溶液中加入乙酸铵(1.27g,16.5mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到648.0mg(理论值的92%,纯度95%)标题化合物。

[3319] LC/MS[方法3]:R_t=2.32分钟;MS(ESIpos):m/z=406$[M+H]^+$。

[3320] 中间体389A

[3321] 3-环丁基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3322] 

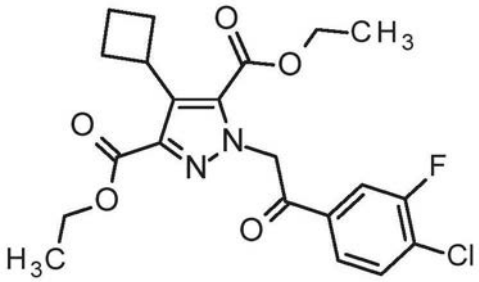
[3323] 向3-环丁基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体388A,645.0mg,1.5mmol,纯度95%)在THF/甲醇(16.4ml,5/1)混合物中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(7.5ml)。在室温下搅拌2天后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用2N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到542.0mg(理论值的91%,纯度96%)标题化合物。

[3324] LC/MS[方法3]:R_t=1.83分钟;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[3325] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.62(bs,1H),8.17(s,1H),8.07(s,1H),7.76(s,2H),4.60-4.54(m,1H),2.73-2.66(m,2H),2.19-2.15(m,2H),1.97-1.93(m,1H),1.92-1.85(m,1H)。

[3326] 中间体390A

[3327] 1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

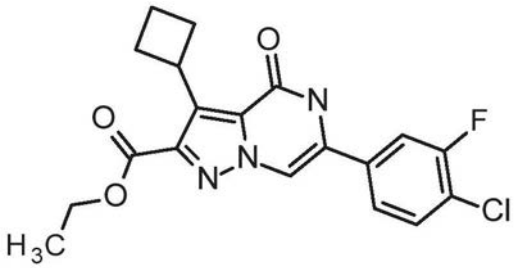
[3328] 

[3329] 向4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体383A,427mg,1.6mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(中间体255A,654mg,1.9mmol,纯度74%)在丙酮(14ml)中的溶液中加入碳酸钾(554mg,4.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯 7:3)纯化残余物,得到593mg(理论值的63%,纯度74%)标题化合物。

[3330] LC/MS[方法3]:R_t=2.46分钟;MS(ESIpos):m/z=437$[M+H]^+$。

[3331] 中间体391A

[3332] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

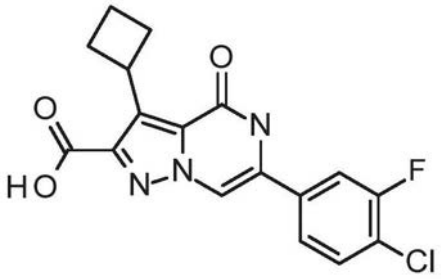
[3333] 

[3334] 向1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体390A,593mg,1.4mmol,纯度74%)在乙酸(11ml)中的溶液中加入乙酸铵(1.05g,13.6mmol)。将所得混合物在110℃下加热2天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到502.0mg(理论值的95%,纯度100%)标题化合物。

[3335] LC/MS[方法11]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=390$[M+H]^+$。

[3336] 中间体392A

[3337] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3338] 

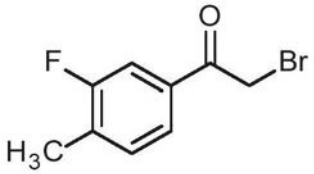
[3339] 向6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体391A,502mg,1.28mmol)在THF/甲醇混合物(18ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(6.4ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用2N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到394.0mg(理论值的85%,纯度100%)标题化合物。

[3340] LC/MS[方法3]:R_t=1.75分钟;MS(ESIpos):m/z=362$[M+H]^+$。

[3341] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.58(bs,1H),8.17(s,1H),7.89-7.86(dd,1H),7.72(t,1H),7.67-7.64(dd,1H),4.61-4.52(m,1H),2.74-2.64(m,2H),2.20-2.13(m,2H),2.00-1.84(m,2H)。

[3342] 中间体393A

[3343] 2-溴-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙酮

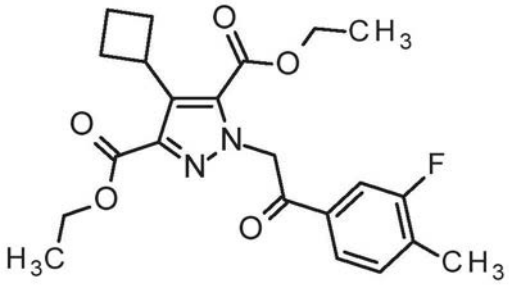
[3344] 

[3345] 将1-(3-氟-4-甲基苯基)乙酮(10.0g,52.6mmol,纯度80%)和苯基三甲基三溴化铵(24.4g,63.1mmol,纯度97%)在THF(200ml)中的溶液在50℃下搅拌1小时。过滤出铵盐,用THF洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯8:2)纯化,得到10.9g(理论值的73%,纯度82%)标题化合物。

[3346] LC/MS[方法3]:R_t＝1.83分钟;MS(ESIpos):m/z＝230$[M+H]^+$。

[3347] 中间体394A

[3348] 4-环丁基-1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

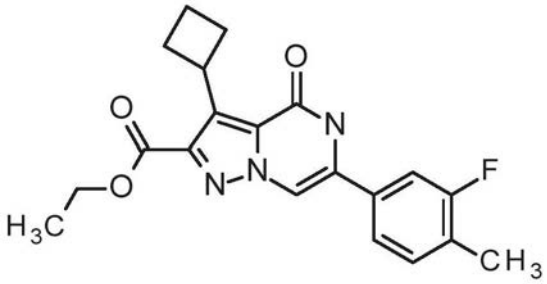
[3349] 

[3350] 向4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体383A,292.5mg,1.09mmol)和2-溴-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙酮(中间体393A,371.4mg,1.3mmol,纯度82%)在丙酮(10ml)中的溶液中加入碳酸钾(379mg,2.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到579.2mg(理论值的91%,纯度72%)标题化合物。

[3351] LC/MS[方法3]:R_t＝2.42分钟;MS(ESIpos):m/z＝417$[M+H]^+$。

[3352] 中间体395A

[3353] 3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

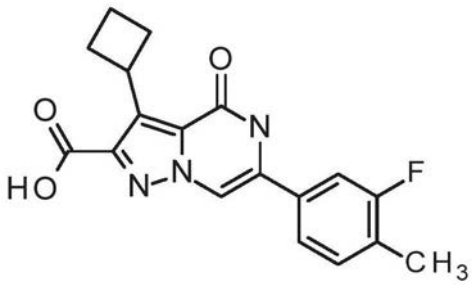
[3354] 

[3355] 向4-环丁基-1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体394A,579.2mg,1.27mmol,纯度92%)在乙酸(5.3ml)中的溶液中加入乙酸铵(983mg,12.7mmol)。将所得混合物在110℃下加热1小时。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到325.5mg(理论值的62%,纯度90%)标题化合物。

[3356] LC/MS[方法3]:R_t＝2.17分钟;MS(ESIpos):m/z＝370$[M+H]^+$。

[3357] 中间体396A

[3358] 3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

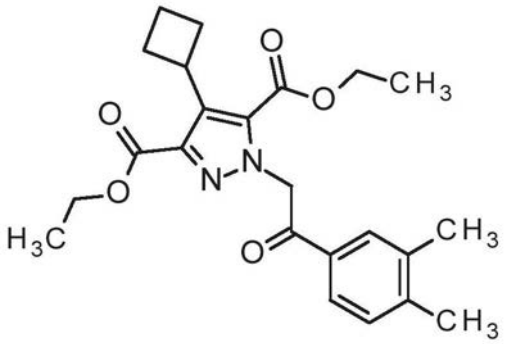
[3359] 

[3360] 向3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体395A,325.5mg,0.79mmol,纯度90%)在THF/甲醇混合物(6ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(3.9ml)。在室温下搅拌6小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用2N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到241.0mg(理论值的89%,纯度100%)标题化合物。

[3361] LC/MS[方法3]:R_t=1.67分钟;MS(ESIpos):m/z=342$[M+H]^+$。

[3362] 中间体397A

[3363] 4-环丁基-1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

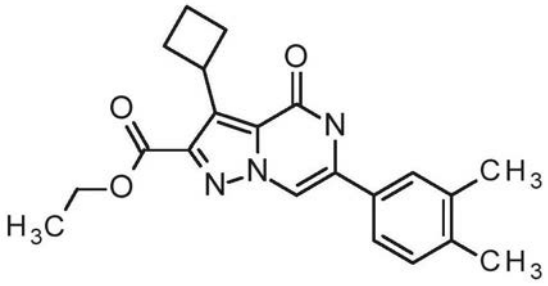
[3364] 

[3365] 向4-环丁基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体383A,292.5mg,1.09mmol)和2-溴-1-(3,4-二甲基苯基)乙酮(中间体20A,299.3mg,1.3mmol)在丙酮(9.6ml)中的溶液中加入碳酸钾(379mg,2.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到543.0mg(理论值的83%,纯度69%)标题化合物。

[3366] LC/MS[方法3]:R_t=2.47分钟;MS(ESIpos):m/z=413$[M+H]^+$。

[3367] 中间体398A

[3368] 3-环丁基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

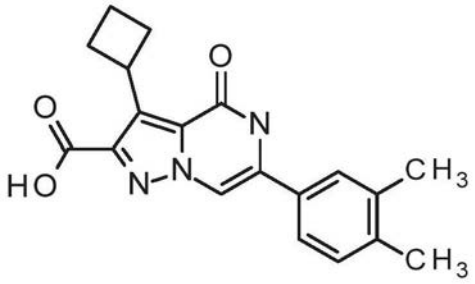
[3369] 

[3370] 向4-环丁基-1-[2-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体398A,543.0mg,0.9mmol,纯度69%)在乙酸(3.8ml)中的溶液中加入乙酸铵(703mg,9.1mmol)。将所得混合物在110℃下加热2天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到166.0mg(理论值的50%,纯度100%)标题化合物。

[3371] LC/MS[方法3]:R_t=2.26分钟;MS(ESIpos):m/z=366$[M+H]^+$。

[3372] 中间体399A

[3373] 3-环丁基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

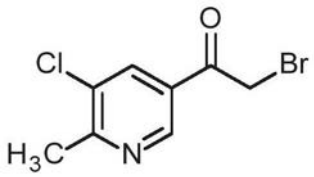
[3374] 

[3375] 向3-环丁基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体398A,166.0mg,0.45mmol)在THF/甲醇混合物(3.4ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(2.3ml)。在室温下搅拌6小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用3N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到129.8mg(理论值的85%,纯度100%)标题化合物。

[3376] LC/MS[方法3]:R_t=1.75分钟;MS(ESIpos):m/z=338$[M+H]^+$。

[3377] 中间体400A

[3378] 2-溴-1-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)乙酮

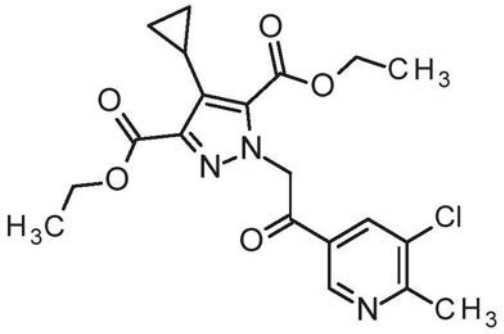
[3379] 

[3380] 将1-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)乙酮(2.0g,11.8mmol)和苯基三甲基三溴化铵(4.4g,11.8mmol)在THF(40ml)中的溶液在50℃下搅拌3小时。过滤出铵盐,并用乙腈洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到6.6g(理论值的81%,纯度48%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3381] LC/MS[方法3]:R_t=1.60分钟;MS(ESIpos):m/z=247$[M+H]^+$。

[3382] 中间体401A

[3383] 1-[2-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

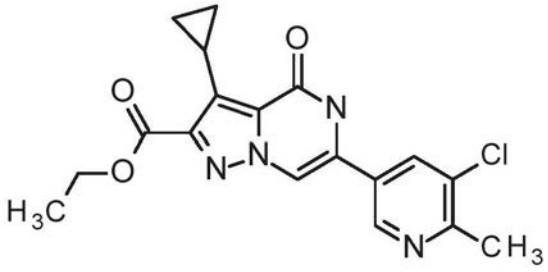
[3384] 

[3385] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.1g,3.9mmol,纯度92%)和2-溴-1-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)乙酮(中间体400A,1.6g,4.8mmol,纯度48%)在丙酮(35ml)中的溶液中加入碳酸钾(1.9g,13.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯 7/3)纯化,得到791.0mg(理论值的47%,纯度100%)标题化合物。

[3386] LC/MS[方法3]:R_t=2.15分钟;MS(ESIpos):m/z=420$[M+H]^+$。

[3387] 中间体402A

[3388] 6-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3389] 

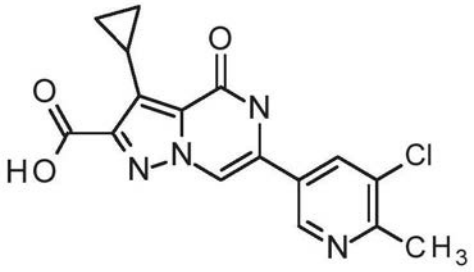
[3390] 向1-[2-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体401A,791.0mg,1.9mmol)在乙酸(15.8ml)中的溶液中加入乙酸铵(1.4g,18.8mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到600.0mg(理论值的85%,纯度100%)标题化合物。

[3391] LC/MS[方法3]:R_t=1.80分钟;MS(ESIpos):m/z=373$[M+H]^+$。

[3392] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.63(bs,1H),8.78(d,1H),8.28(d,1H),8.26(d,1H),4.36-4.31(q,2H),2.69-2.62(m,1H),2.60(s,3H),1.33(t,3H),1.23-1.19(m,2H),0.98-0.93(m,2H)。

[3393] 中间体403A

[3394] 6-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3395] 

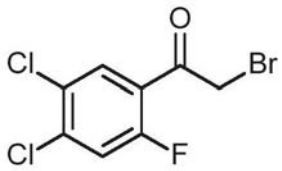
[3396] 向6-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体402A,600.0mg,1.6mmol)在THF/甲醇混合物(18ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(8.0ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用2N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到678.0mg(理论值的100%,纯度100%)标题化合物。

[3397] LC/MS[方法11]:R_t=0.74分钟;MS(ESIpos):m/z=345$[M+H]^+$。

[3398] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.14(bs,1H),11.59(s,1H),8.79(d,1H),8.27(d,1H),8.22(d,1H),2.76-2.70(m,1H),2.60(s,3H),1.26-1.26(m,2H),0.95-0.91(m,2H)。

[3399] 中间体404A

[3400] 2-溴-1-(4,5-二氯-2-氟苯基)乙酮

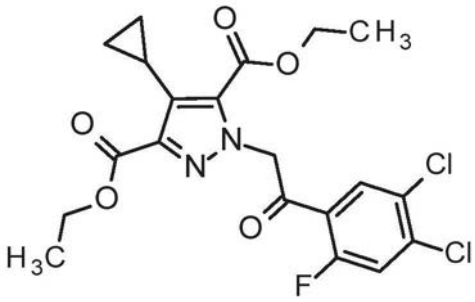
[3401] 

[3402] 将1-(4,5-二氯-2-氟苯基)乙酮(1.0g,4.8mmol)和苯基三甲基三溴化铵(1.8g,4.8mmol)在THF(20ml)中的溶液在50℃下搅拌2小时。过滤出铵盐,并用THF洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩,得到1.3g(理论值的75%,纯度77%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3403] GC/MS[方法53]:R_t=5.82分钟;MS(ESIpos):m/z=286$[M+H]^+$。

[3404] 中间体405A

[3405] 4-环丙基-1-[2-(4,5-二氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

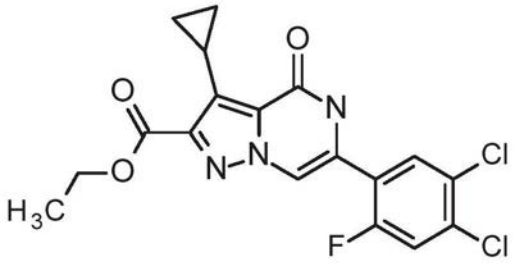
[3406] 

[3407] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,500.0mg,1.9mmol)和2-溴-1-(4,5-二氯-2-氟苯基)乙酮(中间体404A,802.9mg,2.4mmol,纯度77%)在丙酮(17ml)中的溶液中加入碳酸钾(684.8mg,4.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到1.38g(理论值的100%,纯度92%)标题化合物。

[3408] LC/MS[方法3]:R_t=2.45分钟;MS(ESIpos):m/z=457$[M+H]^+$。

[3409] 中间体406A

[3410] 3-环丙基-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

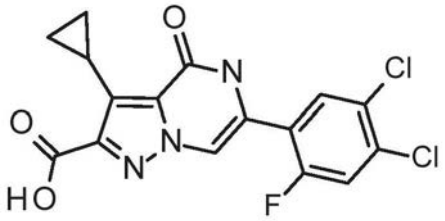
[3411] 

[3412] 向4-环丙基-1-[2-(4,5-二氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体405A,1.38g,2.8mmol,纯度92%)在乙酸(11.6ml)中的溶液中加入乙酸铵(2.1g,27.6mmol)。将所得混合物在110℃下加热7天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用MTBE洗涤,并在真空中干燥,得到537.0mg(理论值的47%,纯度100%)标题化合物。

[3413] LC/MS[方法3]:R_t=2.14分钟;MS(ESIpos):m/z=410$[M+H]^+$。

[3414] 中间体407A

[3415] 3-环丙基-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3416] 

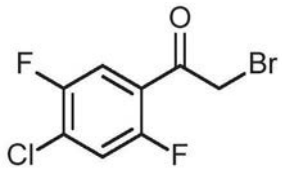
[3417] 向3-环丙基-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体406A,537.0mg,1.3mmol)在THF/甲醇混合物(10ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(6.5ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到498.0mg(理论值的98%,纯度98%)标题化合物。

[3418] LC/MS[方法11]:R_t=1.62分钟;MS(ESIpos):m/z=380$[M+H]^+$。

[3419] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.56(bs,1H),7.97(d,1H),7.91(m,2H),2.74-2.70(m,1H),1.25-1.22(m,2H),0.94-0.91(m,2H)。

[3420] 中间体408A

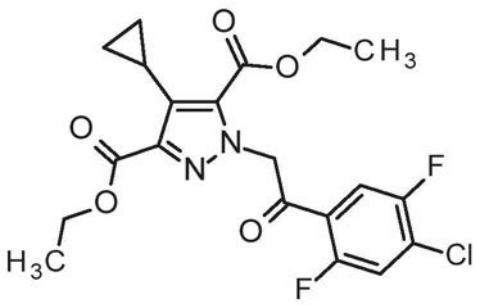
[3421] 2-溴-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)乙酮

[3422] 

[3423] 将1-(4-氯-2,5-二氟苯基)乙酮(1.0g,5.2mmol)和苯基三甲基三溴化铵(2.4g,6.3mmol)在THF(18ml)中的溶液在50℃下搅拌1小时。过滤出铵盐,并用THF洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到2.4g(理论值的>100%,纯度64%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3424] 中间体409A

[3425] 1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3426] 

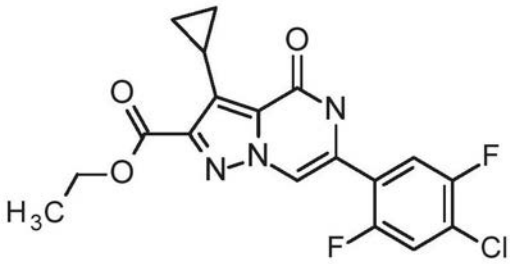
[3427] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.1g,4.2mmol)和2-溴-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)乙酮(中间体408A,2.1g,5.1mmol,纯度64%)在丙酮(38ml)中的溶液

中加入碳酸钾(1.47g,10.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到2.7g(理论值的100%,纯度72%)标题化合物。

[3428] LC/MS[方法3]:R_t=2.36分钟;MS(ESIpos):m/z=441$[M+H]^+$。

[3429] 中间体410A

[3430] 6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

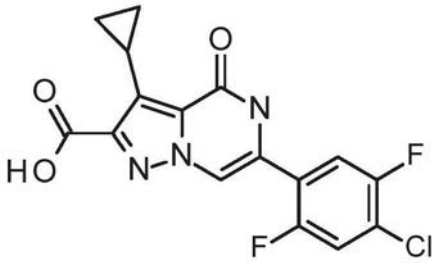
[3431] 

[3432] 向1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体409A,3.0g,4.9mmol,纯度72%)在乙酸(30ml)中的溶液中加入乙酸铵(3.8g,48.7mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.2g(理论值的54%,纯度86%)标题化合物。

[3433] LC/MS[方法11]:R_t=1.05分钟;MS(ESIpos):m/z=394$[M+H]^+$。

[3434] 中间体411A

[3435] 6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

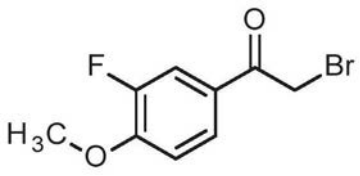
[3436] 

[3437] 向6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体410A,1.2g,3.1mmol)在THF/甲醇混合物(23ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(15.3ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到917.0mg(理论值的82%,纯度100%)标题化合物。

[3438] LC/MS[方法3]:R_t=1.52分钟;MS(ESIpos):m/z=364$[M-H]^-$。

[3439] 中间体412A

[3440] 2-溴-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酮

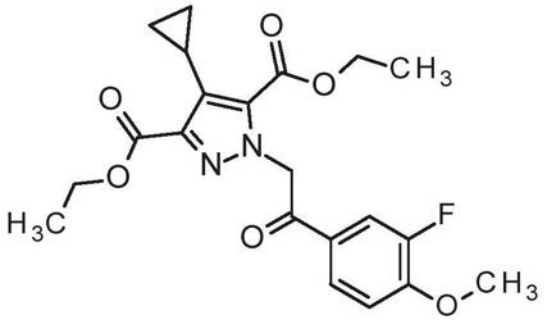
[3441] 

[3442] 将1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酮(5.0g,29.7mmol)和苯基三甲基三溴化铵(11.2g,29.7mmol)在THF(110ml)中的溶液在50℃下搅拌2小时。过滤出铵盐,并用THF洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到11.2g(理论值的89%,纯度58%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3443] GC/MS[方法53]:R_t=6.06分钟;MS(ESIpos):m/z=247$[M+H]^+$。

[3444] 中间体413A

[3445] 4-环丙基-1-[2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

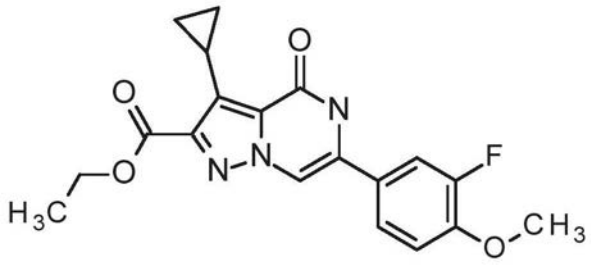
[3446] 

[3447] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,2.0g,7.9mmol)和2-溴-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酮(中间体412A,3.7g,8.7mmol,纯度58%)在丙酮(70ml)中的溶液中加入碳酸钾(2.7g,19.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯6/4)纯化,得到3.25g(理论值的98%)标题化合物。

[3448] LC/MS[方法3]:R_t=2.11分钟;MS(ESIpos):m/z=419$[M+H]^+$。

[3449] 中间体414A

[3450] 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

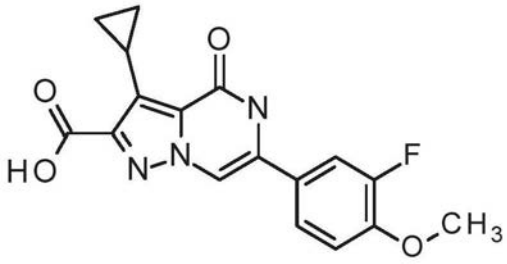
[3451] 

[3452] 向4-环丙基-1-[2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体413A,3.25g,7.8mmol)在乙酸(51ml)中的溶液中加入乙酸铵(5.9g,77.7mmol)。将所得混合物在110℃下加热48小时。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到2.85g(理论值的83%,纯度84%)标题化合物。

[3453] LC/MS[方法3]:R_t=1.86分钟;MS(ESIpos):m/z=372$[M+H]^+$。

[3454] 中间体415A

[3455] 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

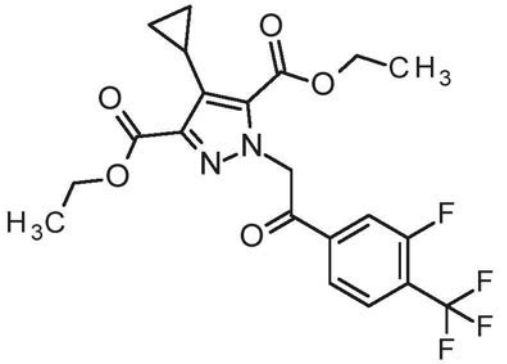
[3456] 

[3457] 向3-环丙基-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体414A,2.85g,7.7mmol)在THF/甲醇混合物(55.6ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(38.4ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用3N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.99g(理论值的76%,纯度100%)标题化合物。

[3458] LC/MS[方法3]:R_t=1.36分钟;MS(ESIpos):m/z=342[M-H]$^-$。

[3459] 中间体416A

[3460] 4-环丙基-1-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

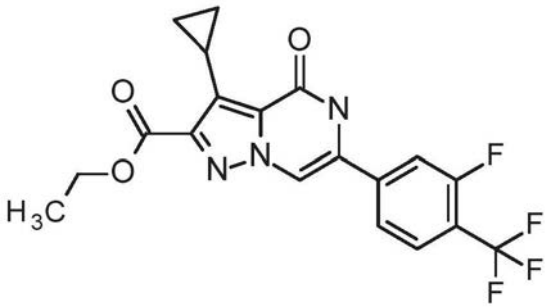
[3461] 

[3462] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.0g,3.9mmol)和2-溴-1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙酮(3.7g,4.8mmol,纯度50%)在丙酮(35ml)中的溶液中加入碳酸钾(1.37g,9.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到3.28g(理论值的>100%,纯度74%)标题化合物。

[3463] LC/MS[方法3]:R_t=2.35分钟;MS(ESIpos):m/z=457[M+H]$^+$。

[3464] 中间体417A

[3465] 3-环丙基-6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3466] 

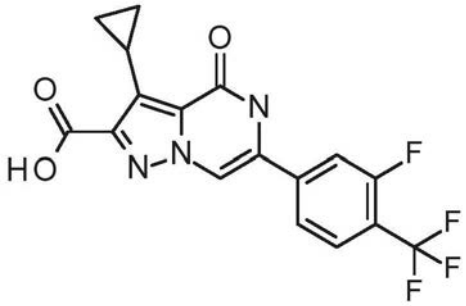
[3467] 向4-环丙基-1-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲

酸二乙酯(中间体416A,3.28g,5.3mmol,纯度74%)在乙酸(45ml)中的溶液中加入乙酸铵(4.1g,53.3mmol)。将所得混合物在110℃下加热48小时。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.77g(理论值的71%,纯度88%)标题化合物。

[3468] LC/MS[方法3]:R_t=2.07分钟;MS(ESIpos):m/z=410$[M+H]^+$。

[3469] 中间体418A

[3470] 3-环丙基-6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

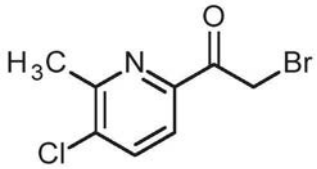
[3471] 

[3472] 向3-环丙基-6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体417A,1.77g,4.3mmol,纯度88%)在THF/甲醇混合物(34.6ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(21.6ml)。在室温下搅拌48小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用4N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到1.29g(理论值的78%,纯度100%)标题化合物。

[3473] LC/MS[方法3]:R_t=1.64分钟;MS(ESIpos):m/z=382$[M+H]^+$。

[3474] 中间体419A

[3475] 2-溴-1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)乙酮

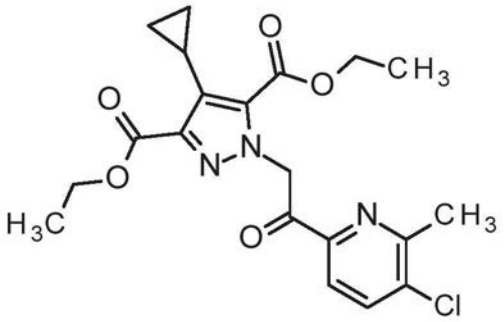
[3476] 

[3477] 将1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)乙酮(1.0g,5.9mmol)和苯基三甲基三溴化铵(2.2g,5.9mmol)在THF(20ml)中的溶液在50℃下搅拌2小时。过滤出铵盐,并用乙腈洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到3.2g(理论值的>100%,纯度76%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3478] LC/MS[方法3]:R_t=1.99分钟;MS(ESIpos):m/z=247$[M+H]^+$..

[3479] 中间体420A

[3480] 1-[2-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

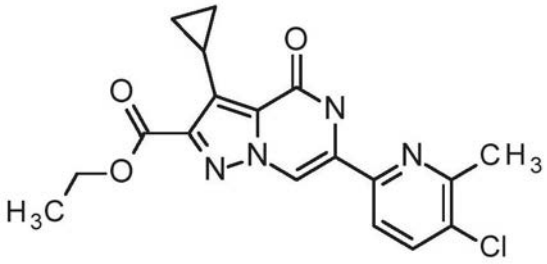
[3481] 

[3482] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,344mg,1.37mmol)和2-溴-1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)乙酮(中间体419A,540mg,1.6mmol,纯度76%)在丙酮(12ml)中的溶液中加入碳酸钾(661mg,4.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌48小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯6/4)纯化,得到623.9mg(理论值的73%,纯度68%)标题化合物。

[3483] LC/MS[方法3]:R_t=2.13分钟;MS(ESIpos):m/z=420$[M+H]^+$。

[3484] 中间体421A

[3485] 6-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

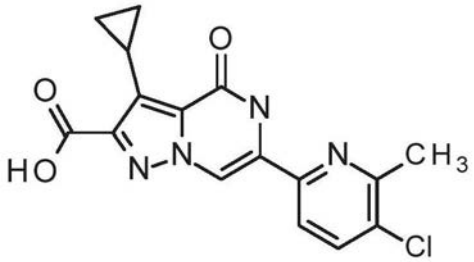
[3486] 

[3487] 向1-[2-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体420A,623.9mg,1.0mmol,纯度68%)在乙酸(8.4ml)中的溶液中加入乙酸铵(773.1mg,10.0mmol)。将所得混合物在110℃下加热48小时。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到376.7mg(理论值的80%,纯度80%)标题化合物。

[3488] LC/MS[方法3]:R_t=1.92分钟;MS(ESIpos):m/z=373$[M+H]^+$。

[3489] 中间体422A

[3490] 6-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3491] 

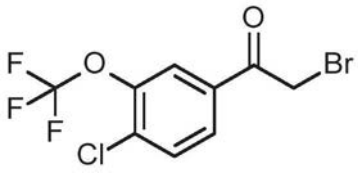
[3492] 向6-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体421A,367.7mg,0.79mmol,纯度80%)在THF/甲醇混合物(5.7ml,5/1)中

的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(3.9ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到289.0mg(理论值的99%,纯度93%)标题化合物。

[3493] LC/MS[方法3]:R_t=1.27分钟;MS(ESIpos):m/z=345[M-H]$^-$。

[3494] 中间体423A

[3495] 2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮

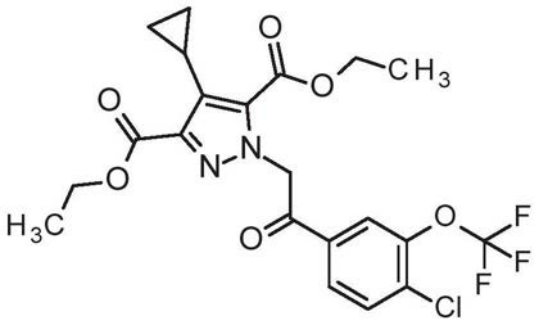
[3496] 

[3497] 将1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮(2.0g,8.4mmol)和苯基三甲基三溴化铵(3.2g,8.3mmol)在THF(40ml)中的溶液在50℃下搅拌2小时。过滤出铵盐,并用THF洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到3.7g(理论值的>100%,纯度76%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3498] LC/MS[方法11]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=316[M-H]$^-$。

[3499] 中间体424A

[3500] 1-{2-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-氧代乙基}-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

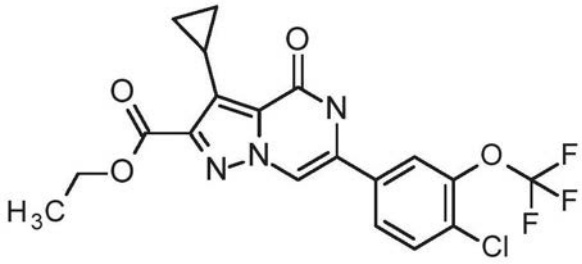
[3501] 

[3502] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,2.0g,7.9mmol)和2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮(中间体423A,2.7g,8.7mmol,纯度76%)在丙酮(70ml)中的溶液中加入碳酸钾(2.7g,19.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。在该时间点,LC/MS显示没有完全转化成产物,加入另外的2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]乙酮(中间体423A,800.0mg,纯度76%)。将反应在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:环己烷-乙酸乙酯 7/3)纯化,得到2.6g(理论值的65%,纯度95%)标题化合物。

[3503] LC/MS[方法3]:R_t=2.44分钟;MS(ESIpos):m/z=489[M+H]$^+$。

[3504] 中间体425A

[3505] 6-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

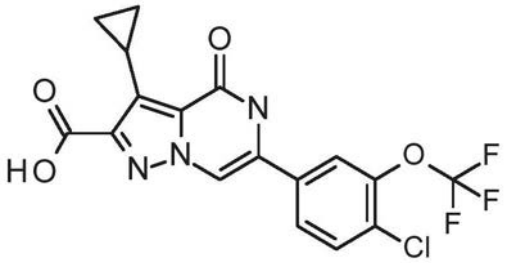
[3506] 

[3507] 向1-{2-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-氧代乙基}-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体424A,2.6g,5.4mmol,纯度95%)在乙酸(45ml)中的溶液中加入乙酸铵(4.1g,53.6mmol)。将所得混合物在110℃下加热4天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.9g(理论值的77%,纯度93%)标题化合物。

[3508] LC/MS[方法3]:R_t=2.24分钟;MS(ESIpos):m/z=440[M-H]⁻。

[3509] 中间体426A

[3510] 6-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3511] 

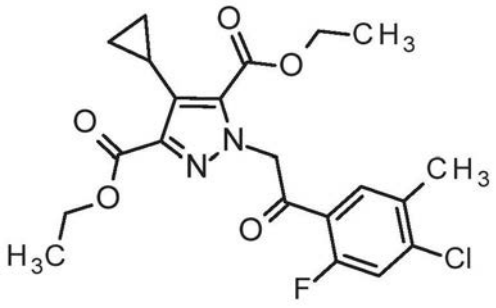
[3512] 向6-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体425A,1.9g,4.1mmol,纯度93%)在乙醇(30ml)中的溶液中加入1M的氢氧化锂溶液(20.6ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到1.86g(定量,纯度100%)标题化合物。

[3513] LC/MS[方法3]:R_t=1.75分钟;MS(ESIpos):m/z=412[M-H]⁻。

[3514] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.16(bs,1H),11.62(bs,1H),8.20(s,1H),7.98(s,1H),7.86-7.81(m,2H),2.77-2.67(m,1H),1.27-1.23(m,2H),0.95-0.91(m,2H)。

[3515] 中间体427A

[3516] 1-[2-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

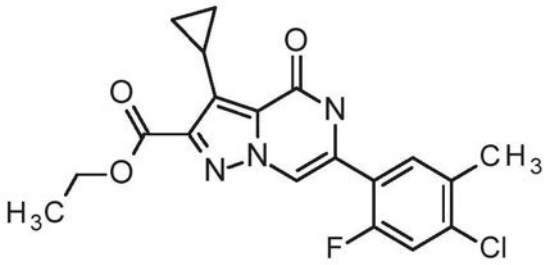
[3517] 

[3518] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.0g,3.96mmol)和2-溴-1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)乙酮(1.3g,4.8mmol)在丙酮(35ml)中的溶液中加入碳酸钾(1.4g,9.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到1.5g(理论值的79%,纯度91%)标题化合物。

[3519] LC/MS[方法3]:R_t=2.45分钟;MS(ESIpos):m/z=437$[M+H]^+$。

[3520] 中间体428A

[3521] 6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

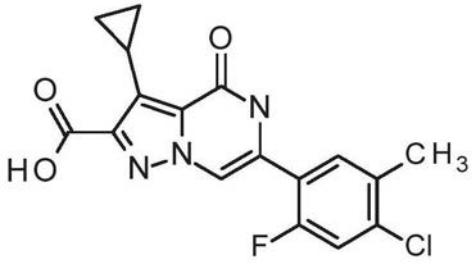
[3522] 

[3523] 向1-[2-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体427A,1.5g,3.1mmol,纯度91%)在乙酸(18.2ml)中的溶液中加入乙酸铵(2.4g,31.4mmol)。将所得混合物在110℃下加热48小时。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集,用MTBE洗涤,并在真空中干燥,得到1.5g(理论值的91%,纯度76%)标题化合物。

[3524] LC/MS[方法3]:R_t=2.15分钟;MS(ESIpos):m/z=390$[M+H]^+$。

[3525] 中间体429A

[3526] 6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

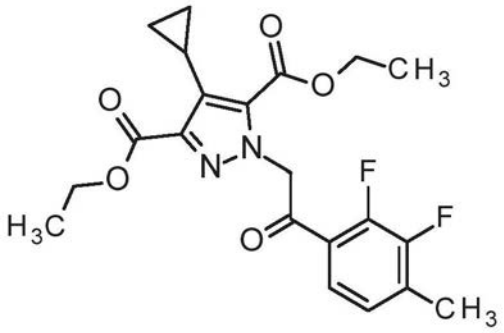
[3527] 

[3528] 向6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体428A,1.5g,2.8mmol,纯度76%)在THF/甲醇混合物(21.5ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(14.2ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到1.2g(理论值的>100%,纯度100%)标题化合物。

[3529] LC/MS[方法3]:R_t=1.65分钟;MS(ESIpos):m/z=362$[M+H]^+$。

[3530] 中间体430A

[3531] 4-环丙基-1-[2-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

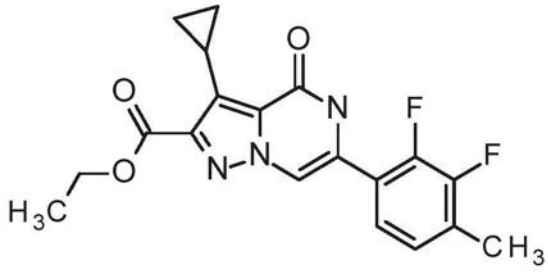
[3532] 

[3533] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.0g,3.96mmol)和2-溴-1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)乙酮(2.9g,4.7mmol,纯度50%)在丙酮(35ml)中的溶液中加入碳酸钾(1.4g,9.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到3.45g(理论值的87%,纯度65%)标题化合物。

[3534] LC/MS[方法3]:R_t=2.29分钟;MS(ESIpos):m/z=421$[M+H]^+$。

[3535] 中间体431A

[3536] 3-环丙基-6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

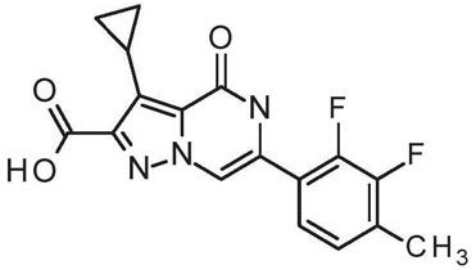
[3537] 

[3538] 向4-环丙基-1-[2-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体430A,3.45g,5.3mmol,纯度65%)在乙酸(45ml)中的溶液中加入乙酸铵(4.1g,53.3mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.6g(理论值的51%,纯度62%)标题化合物。

[3539] LC/MS[方法3]:R_t=1.99分钟;MS(ESIpos):m/z=372$[M-H]^-$。

[3540] 中间体432A

[3541] 3-环丙基-6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3542] 

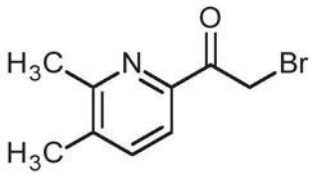
[3543] 向3-环丙基-6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体431A,1.6g,4.4mmol,纯度62%)在THF/甲醇混合物(35.3ml,5/1)中的

混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(22.1ml)。在室温下搅拌48小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用甲酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到1.2g(理论值的63%,纯度95%)标题化合物。

[3544] LC/MS[方法3]:R_t=1.50分钟;MS(ESIpos):m/z=346$[M+H]^+$。

[3545] 中间体433A

[3546] 2-溴-1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)乙酮

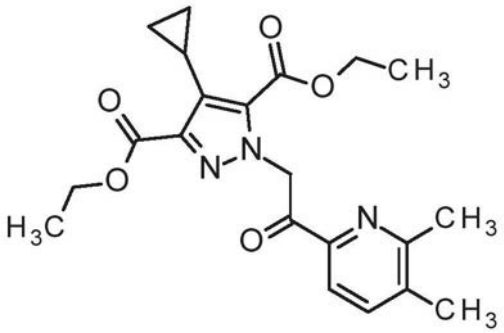
[3547] 

[3548] 将1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)乙酮(775mg,5.2mmol)和苯基三甲基三溴化铵(1.9g,5.2mmol)在THF(15.5ml)中的溶液在50℃下搅拌过夜。过滤出铵盐,并用乙腈洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到248.7mg(理论值的31%,纯度49%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3549] LC/MS[方法3]:R_t=1.84分钟;MS(ESIpos):m/z=228$[M+H]^+$。

[3550] 中间体434A

[3551] 4-环丙基-1-[2-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

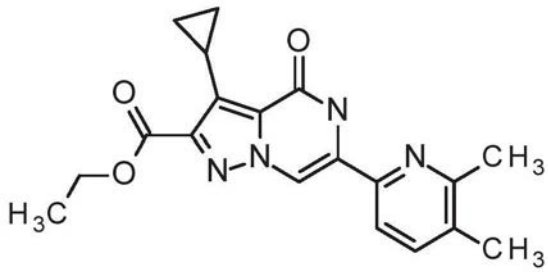
[3552] 

[3553] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,184.6mg,0.7mmol)和2-溴-1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)乙酮(中间体433A,248.7mg,0.8mmol,纯度49%)在丙酮(6.4ml)中的溶液中加入碳酸钾(353.9mg,2.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,并通过制备型HPLC(方法P16)纯化,得到180.0mg(理论值的57%,纯度92%)标题化合物。

[3554] LC/MS[方法3]:R_t=2.27分钟;MS(ESIpos):m/z=400$[M+H]^+$。

[3555] 中间体435A

[3556] 3-环丙基-6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

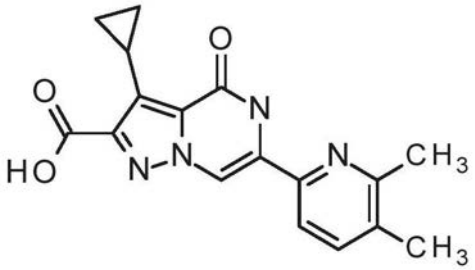
[3557] 

[3558] 向4-环丙基-1-[2-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体434A,180.0mg,0.4mmol,纯度92%)在乙酸(2.0ml)中的溶液中加入乙酸铵(319.5mg,4.1mmol)。将所得混合物在110℃下加热2天。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到冰水中。固体通过过滤收集并用水洗涤,用1N的氢氧化钠溶液将pH调节至5-6,并在真空中干燥,得到132.0mg(理论值的90%,纯度92%)标题化合物。

[3559] LC/MS[方法3]:R_t=2.14分钟;MS(ESIpos):m/z=353$[M+H]^+$。

[3560] 中间体436A

[3561] 3-环丙基-6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

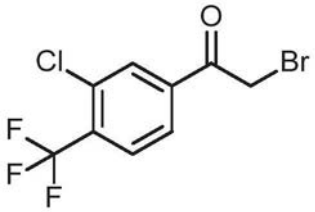
[3562] 

[3563] 向3-环丙基-6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体435A,132mg,0.38mmol,纯度92%)在THF/甲醇混合物(3ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(1.87ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用甲酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到121.0mg(理论值的100%,纯度100%)标题化合物。

[3564] LC/MS[方法3]:R_t=1.56分钟;MS(ESIpos):m/z=325$[M+H]^+$。

[3565] 中间体437A

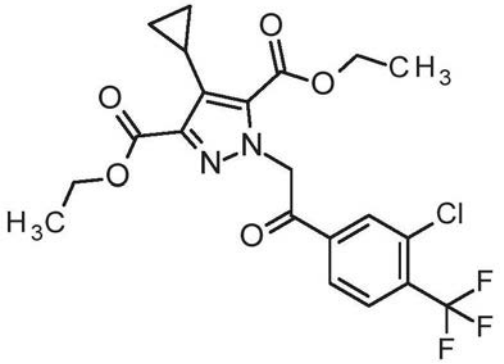
[3566] 2-溴-1-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酮

[3567] 

[3568] 将1-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酮(2.0g,8.9mmol)和苯基三甲基三溴化铵(4.2g,10.8mmol)在THF(34.2ml)中的溶液在50℃下搅拌1小时。过滤出铵盐,并用THF洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到3.8g(理论值的98%,纯度50%)标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3569] 中间体438A

[3570] 1-{2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

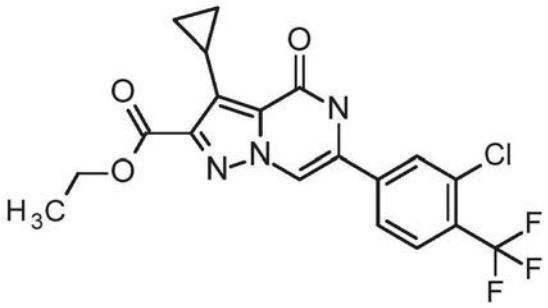
[3571] 

[3572] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.0g,3.9mmol)和2-溴-1-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酮(中间体437A,2.8g,4.8mmol,纯度50%)在丙酮(35ml)中的溶液中加入碳酸钾(1.37g,9.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到2.8g(理论值的>100%,纯度70%)标题化合物。

[3573] LC/MS[方法3]:R_t=2.44分钟;MS(ESIpos):m/z=473$[M+H]^+$。

[3574] 中间体439A

[3575] 6-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

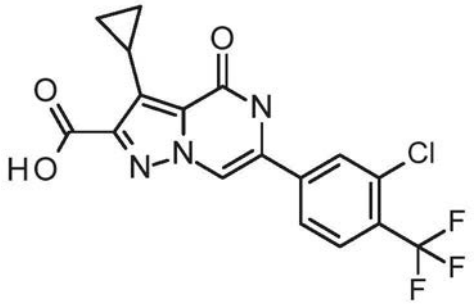
[3576] 

[3577] 向1-{2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体438A,3.2g,4.7mmol,纯度70%)在乙酸(40ml)中的溶液中加入乙酸铵(3.6g,47.5mmol)。将所得混合物在110℃下加热48小时。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.99g(理论值的98%,纯度100%)标题化合物。

[3578] LC/MS[方法3]:R_t=2.20分钟;MS(ESIpos):m/z=424$[M-H]^-$。

[3579] 中间体440A

[3580] 6-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

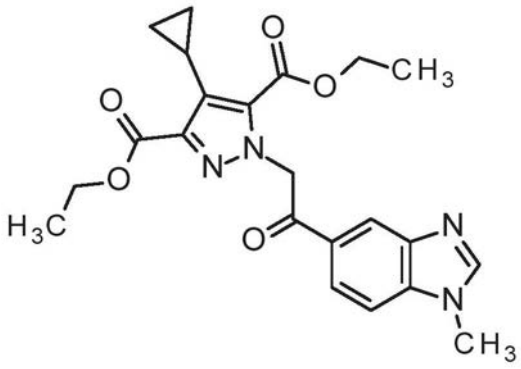
[3581] 

[3582] 向6-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体439A,1.99g,4.7mmol)在THF/甲醇混合物(35ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(23.4ml)。在室温下搅拌6小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到1.47g(理论值的71%,纯度90%)标题化合物。

[3583] LC/MS[方法3]:R_t=1.70分钟;MS(ESIpos):m/z=396[M-H]$^-$。

[3584] 中间体441A

[3585] 4-环丙基-1-[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

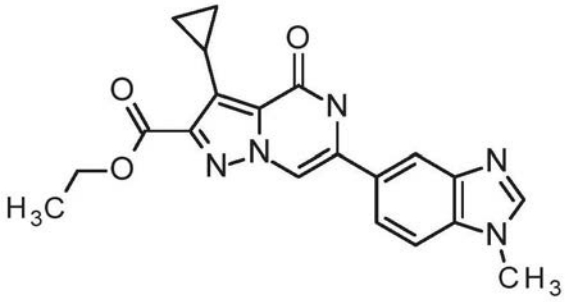
[3586] 

[3587] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,327.8mg,1.2mmol,纯度96%)和2-溴-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)乙酮(500.0mg,1.5mmol)在丙酮(11ml)中的溶液中加入碳酸钾(431.0mg,1.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌24小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到508.0mg(理论值的82%,纯度85%)标题化合物。

[3588] LC/MS[方法11]:R_t=0.93分钟;MS(ESIpos):m/z=425[M+H]$^+$。

[3589] 中间体442A

[3590] 3-环丙基-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

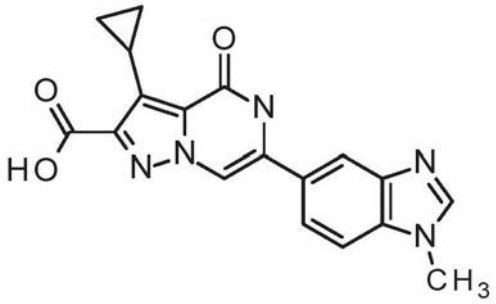
[3591] 

[3592] 向4-环丙基-1-[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体441A,508.0mg,1.0mmol,纯度85%)在乙酸(4.4ml)中的溶液中加入乙酸铵(784.1mg,10.1mmol)。将所得混合物在110℃下搅拌48小时。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到227.0mg(理论值的64%,纯度90%)标题化合物。

[3593] LC/MS[方法3]:R_t=1.32分钟;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[3594] 中间体443A

[3595] 3-环丙基-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

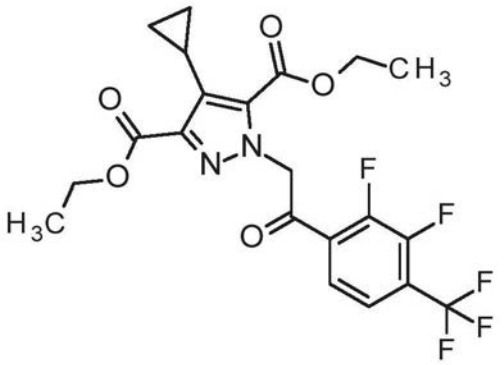
[3596] 

[3597] 向3-环丙基-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体442A,227.0mg,0.6mmol)在THF/甲醇混合物(6ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(3.0ml)。在室温下搅拌24小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用3N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到215.0mg(理论值的>100%,纯度100%)标题化合物。

[3598] LC/MS[方法3]:R_t=0.80分钟;MS(ESIpos):m/z=350$[M+H]^+$。

[3599] 中间体444A

[3600] 4-环丙基-1-{2-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

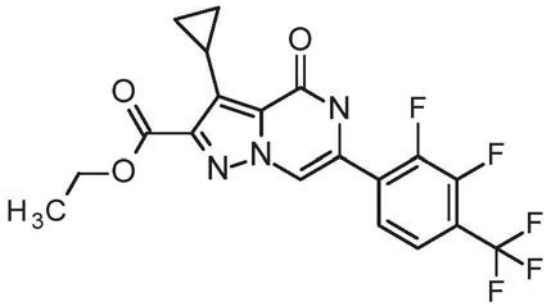
[3601] 

[3602] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.0g,3.9mmol)和2-溴-1-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙酮(2.9g,4.8mmol,纯度50%)在丙酮(35ml)中的溶液中加入碳酸钾(1.37g,9.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到1.7g(理论值的88%,纯度100%)标题化合物。

[3603] LC/MS[方法3]:R_t=2.40分钟;MS(ESIpos):m/z=475$[M+H]^+$。

[3604] 中间体445A

[3605] 3-环丙基-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

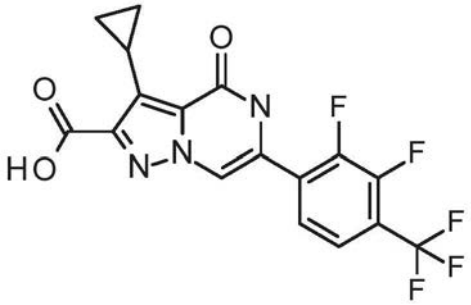
[3606] 

[3607] 向4-环丙基-1-{2-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体444A,1.7g,3.5mmol)在乙酸(20.6ml)中的溶液中加入乙酸铵(2.7g,34.9mmol)。将所得混合物在110℃下加热3天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.30g(理论值的85%,纯度98%)标题化合物。

[3608] LC/MS[方法3]:R_t=2.10分钟;MS(ESIpos):m/z=426$[M-H]^-$。

[3609] 中间体446A

[3610] 3-环丙基-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

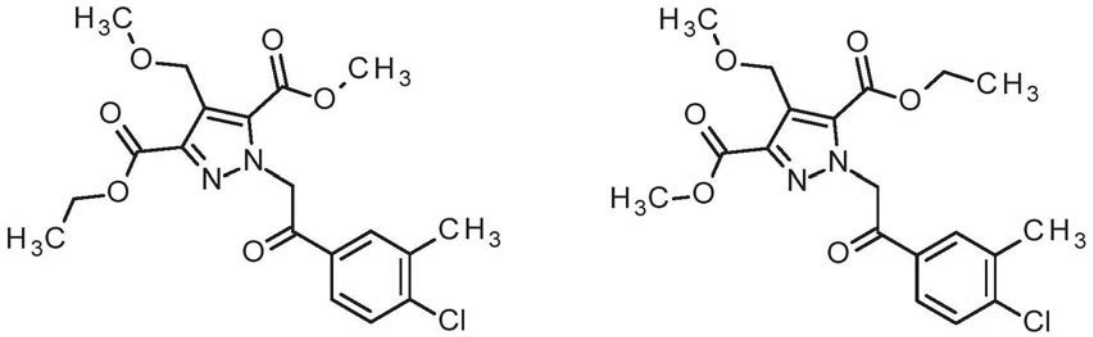
[3611] 

[3612] 向3-环丙基-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体445A,1.30g,2.9mmol)在THF/甲醇混合物(22.6ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(14.9ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到1.38g(理论值的>100%,纯度100%)标题化合物。

[3613] LC/MS[方法3]:R_t=1.64分钟;MS(ESIpos):m/z=398$[M-H]^-$。

[3614] 中间体447A

[3615] 1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯和1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-乙酯3-甲酯(比例未知的混合物)

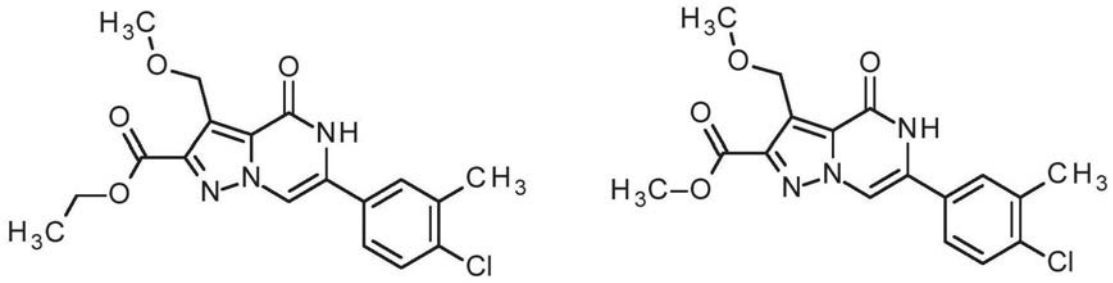
[3616] 

[3617] 向4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-乙酯3-甲酯(中间体38A,1.6g,4.1mmol,纯度62%)和2-溴-1-(4-氯-3-甲基苯基)乙酮(1.2g,4.9mmol)在丙酮(36ml)中的溶液中加入碳酸钾(1.4g,4.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到2.58g(理论值的89%,纯度58%,比例未知的混合物)标题化合物。

[3618] LC/MS[方法3]:R_t=2.08分钟;MS(ESIpos):m/z=409$[M+H]^+$。

[3619] 中间体448A

[3620] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯和6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(混合物1:1)

[3621] 

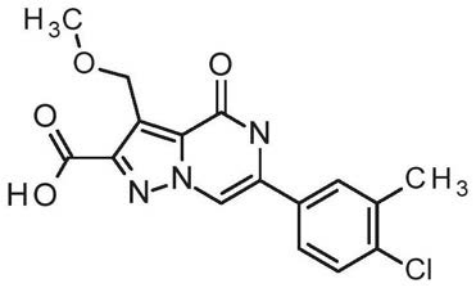
[3622] 向1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯和1-[2-(4-氯-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-乙酯3-甲酯(中间体447A,2.58g,3.7mmol,纯度58%,未知比例的混合物)在乙酸(30.9ml)中的溶液中加入乙酸铵(2.84g,36.8mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,

得到1.2g(理论值的54%,纯度61%,混合物1:1)标题化合物。

[3623] LC/MS[方法3]:R_t=1.73分钟;MS(ESIpos):m/z=360[M-H]⁻ 1.88min;MS(ESIpos):m/z=374[M-H]⁻。

[3624] 中间体449A

[3625] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

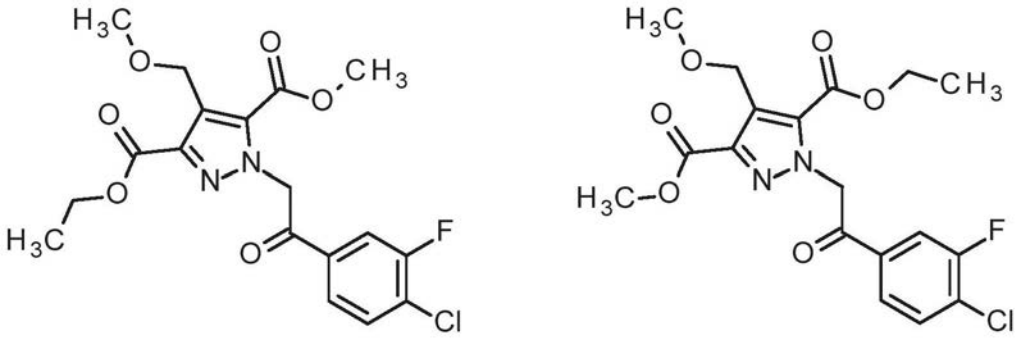
[3626] 

[3627] 向6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯和6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(混合物1:1)(中间体448A,1.2g,3.2mmol)在THF/甲醇混合物(24.1ml,5/1)中的混合物中加入1.0M的氢氧化锂溶液(15.9ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用3N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到888.6mg(理论值的62%,纯度77%)标题化合物。

[3628] LC/MS[方法11]:R_t=0.77分钟;MS(ESIpos):m/z=346[M-H]⁻。

[3629] 中间体450A

[3630] 1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯和1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-乙酯3-甲酯(比例未知的混合物)

[3631] 

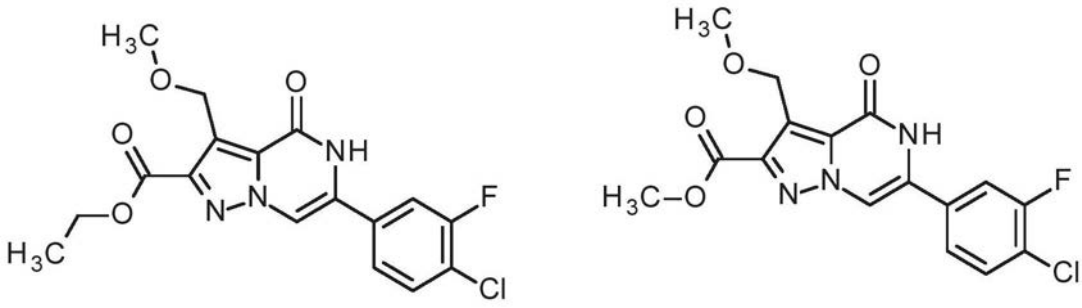
[3632] 向4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-乙酯3-甲酯(中间体38A,900.0mg,1.2mmol,纯度33%)和2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(中间体255A,510.3mg,1.5mmol,纯度74%)在丙酮(11ml)中的溶液中加入碳酸钾(430.0mg,3.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到1.1g(理论值的98%,纯度46%,比例未知的混合物)标题化合物。

[3633] LC/MS[方法11]:R_t=3.32分钟;MS(ESIpos):m/z=411[M-H]⁻。

[3634] 中间体451A

[3635] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-

甲酸乙酯和6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(混合物1:1)

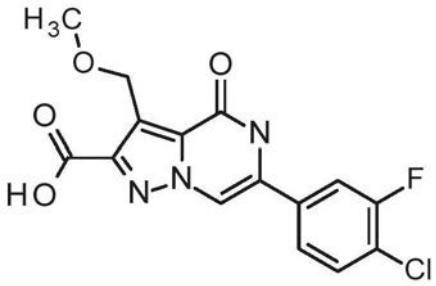
[3636] 

[3637] 向1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯和1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-乙酯3-甲酯(中间体450A,1.1g,1.2mmol,纯度46%,比例未知)的混合物在乙酸(10.3ml)中的溶液中加入乙酸铵(938.9mg,12.2mmol)。将所得混合物在110℃下加热2天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到301.0mg(理论值的27%,纯度87%,混合物1:1)标题化合物。

[3638] LC/MS[方法3]:R_t=1.61分钟;MS(ESIpos):m/z=364[M-H]⁻;1.75min;MS(ESIpos):m/z=378[M-H]⁻。

[3639] 中间体452A

[3640] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

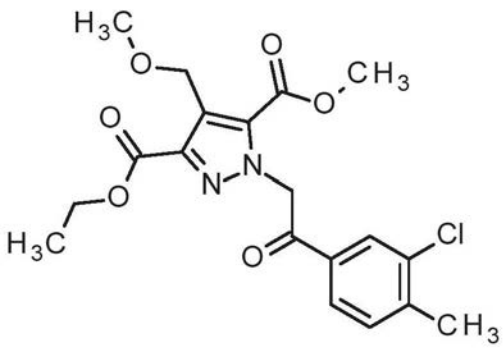
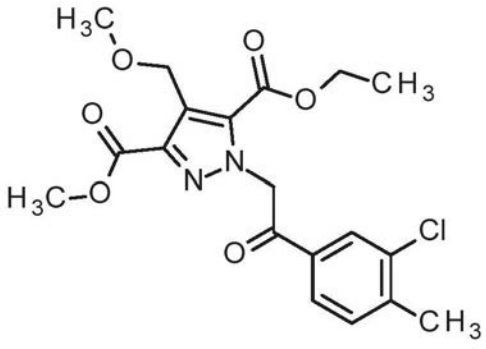
[3641] 

[3642] 向6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯和6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体451A,301.0mg,0.8mmol,纯度87%,混合物1:1)在THF/甲醇混合物(6ml,5/1)中的溶液中加入1M的氢氧化锂溶液(3.9ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到225.9mg(理论值的71%,纯度88%)标题化合物。

[3643] LC/MS[方法3]:R_t=1.31分钟;MS(ESIpos):m/z=352[M+H]⁺。

[3644] 中间体453A

[3645] 1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯和1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸5-乙酯3-甲酯(比例未知的混合物)

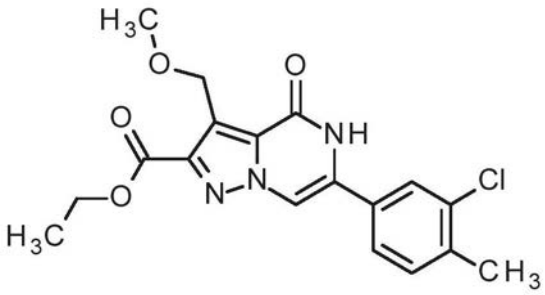
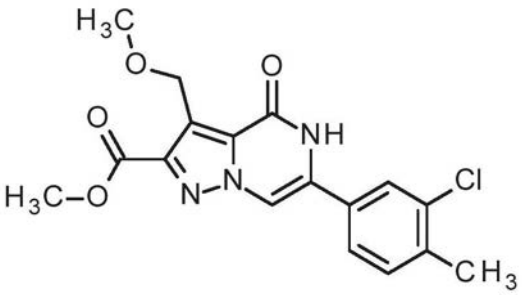
[3646]  

[3647] 向4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯(中间体38A,592.0mg,1.3mmol,纯度55%)和2-溴-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙酮(397.0mg,1.6mmol)在丙酮(11.8ml)中的溶液中加入碳酸钾(461.9mg,3.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到802.8mg(定量,纯度49%,比例未知的混合物)标题化合物。

[3648] LC/MS[方法11]:R_t=2.07分钟;MS(ESIpos):m/z=407[M-H]$^-$。

[3649] 中间体454A

[3650] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯和6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(混合物1:1)

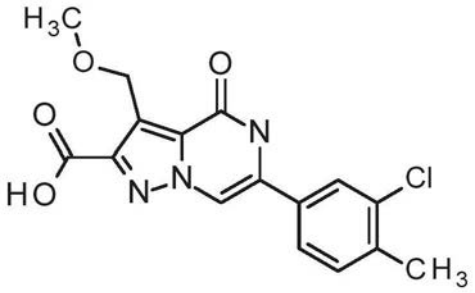
[3651]  

[3652] 向1-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体453A,802.8mg,0.9mmol,纯度49%,比例未知的混合物)在乙酸(8.1ml)中的溶液中加入乙酸铵(741.6mg,9.6mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到260.0mg(理论值的24%,纯度68%,混合物1:1)标题化合物。

[3653] LC/MS[方法3]:R_t=1.72分钟;MS(ESIpos):m/z=360[M-H]$^-$;1.86min;MS(ESIpos):m/z=374[M-H]$^-$。

[3654] 中间体455A

[3655] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

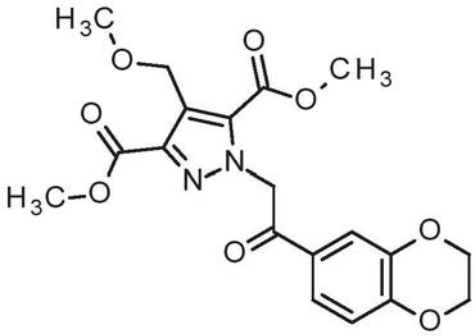
[3656] 

[3657] 向6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯和6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体454A,260.0mg,0.7mmol,纯度68%,混合物1:1)在THF/甲醇混合物(15.8ml,5/1)中的溶液中加入1.0M的氢氧化锂溶液(3.4ml)。在室温下搅拌6小时后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用1N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,并用水洗涤。将所得产物在MTBE中搅拌,过滤,并在高真空中干燥,得到174.0mg(理论值的55%,纯度76%)标题化合物。

[3658] LC/MS[方法3]:R_t=1.40分钟;MS(ESIpos):m/z=346$[M-H]^-$。

[3659] 中间体456A

[3660] 1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

[3661] 

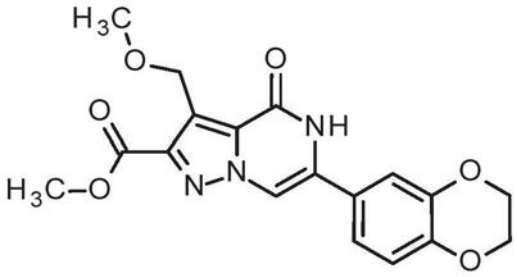
[3662] 向4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(中间体39A,2.0g,8.8mmol)和2-溴-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙酮(中间体99A,2.9g,9.6mmol,纯度85%)在丙酮(50.0ml)中的溶液中加入碳酸钾(2.4g,17.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,并通过硅胶快速色谱法(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%,3:1)纯化,得到3.7g(理论值的68%,纯度65%)标题化合物。

[3663] LC/MS[方法18]:R_t=0.90分钟;MS(ESIpos):m/z=405$[M+H]^+$。

[3664] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.44-7.60(m,2H),7.03-7.08(m,1H),6.12(s,2H),4.76(s,2H),4.28-4.39(m,4H),3.87(s,3H),3.76(s,3H),3.26(s,3H)。

[3665] 中间体457A

[3666] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯

[3667] 

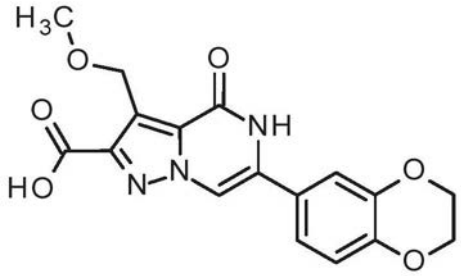
[3668] 向1-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-2-氧代乙基]-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(中间体456A,3.7g,5.9mmol,纯度65%)在乙酸(50.0ml)中的溶液中加入乙酸铵(9.1g,118.9mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到2.5g(理论值的61%,纯度54%)标题化合物。

[3669] LC/MS[方法18]:R_t=0.90分钟;MS(ESIpos):m/z=372[M-H]$^-$。

[3670] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(s,1H),8.06(s,1H),7.23-7.32(m,2H),6.97(d,1H),4.91(s,2H),4.28-4.32(m,4H),3.85(s,3H),3.26(s,3H)。

[3671] 中间体458A

[3672] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3673] 

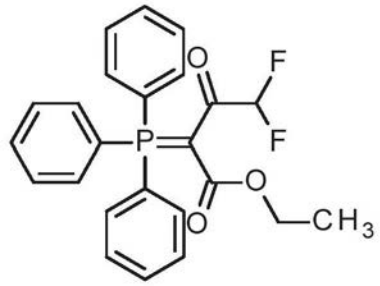
[3674] 向6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体457A,2.5g,3.6mmol,纯度54%)在乙醇/水混合物(15.8ml,9/1)中的混合物中加入氢氧化钠(1.4g,36.3mmol)。在室温下搅拌4小时后,将反应混合物用水(80ml)稀释,并用乙酸乙酯(2x40ml)萃取。然后,用1N的盐酸将水层酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到829.6mg(理论值的57%,纯度89%)标题化合物。

[3675] LC/MS[方法18]:R_t=0.94分钟;MS(ESIpos):m/z=358[M+H]$^+$。

[3676] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.15(bs,1H),11.58(s,1H),8.01(s,1H),7.23-7.31(m,2H),6.96(d,1H),4.91(s,2H),4.28-4.31(m,4H),3.25(s,3H)。

[3677] 中间体459A

[3678] 4,4-二氟-3-氧代-2-(三苯基亚正膦基)丁酸乙酯

[3679] 

[3680] 在0℃下,向(三苯基亚正膦基)乙酸乙酯(81.9g,235.0mmol)和三乙胺(39.3mL,282.0mmol)在四氢呋喃(1.5L)中的溶液中滴加二氟乙酸酐(45.0g,258.5mmol)。在0℃下搅拌2小时后,用水(1L)将反应混合物淬灭,并用乙酸乙酯(1L x 3)萃取。将合并的有机层用水(800ml x 2)和盐水(800ml x 2)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。浓缩滤液。残余物用石油醚/乙酸乙酯(20:1)(200mL)研磨。固体通过过滤收集,并在真空下干燥,得到60.2g(理论值的55%,纯度93%)标题化合物。

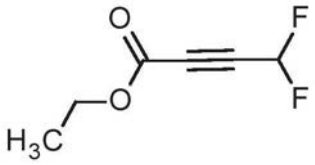
[3681] LC/MS[方法40]:R_t=1.20分钟;MS(ESIpos):m/z=427$[M+H]^+$。

[3682] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=7.47-7.74(m,15H),6.98(t,1H),3.75-3.84(m,2H),0.73(t,3H)。

[3683] ^{19}F-NMR(282MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-126.55(d,2F)。

[3684] 中间体460A

[3685] 4,4-二氟丁-2-炔酸乙酯

[3686] 

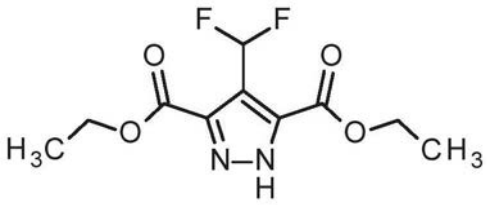
[3687] 向250-mL圆底烧瓶中放入4,4-二氟-2-[(2E,4Z)-庚-2,4,6-三烯-3-基(二苯基)亚正膦基]-3-氧代丁酸乙酯(中间体459A,50.0g,105.1mmol,纯度93%)。在使用使用水循环多用途真空泵的减压(~23托)下通过沙浴进行热解加热。蒸馏釜达到130℃后,固体磷烷开始熔化并释放乙炔。将混合物加热至145~260℃,并在乙醇-干冰浴中收集乙炔,得到13.2g(理论值的59%,纯度70%)标题化合物。

[3688] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=6.30(t,1H),4.32(q,2H),1.36(t,3H)。

[3689] ^{19}F-NMR(376MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=-109.86(s,2F)。

[3690] 中间体461A

[3691] 4-(二氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3692] 

[3693] 在氮气气氛下,向4,4-二氟丁-2-炔酸乙酯(中间体460A,13.0g,61.44mmol,纯度70%)的乙醚(150ml)溶液中加入重氮乙酸乙酯(7.0g,61.4mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物浓缩。将残余物悬浮于乙酸乙酯/正己烷(100ml)(1/20)中,并在0℃下搅拌30分

钟。固体通过过滤收集，得到10.5g(理论值的64％，纯度99％)标题化合物。

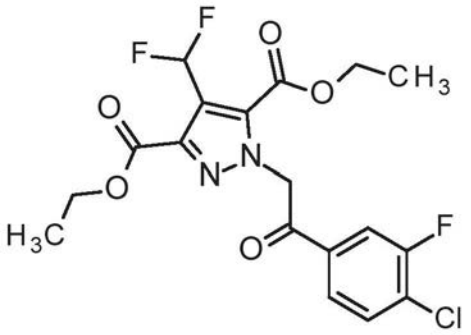
[3694] LC/MS[方法43]：R_t＝1.41分钟；MS(ESIpos)：m/z＝525$[2M+H]^+$。

[3695] ^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝15.01(s，1H)，7.39(t，1H)，4.35(s，4H)，1.32(t，6H)。

[3696] ^{19}F-NMR(282MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝-109.42(s，2F)。

[3697] 中间体462A

[3698] 1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(二氟甲基)-1H-吡唑-3，5-二甲酸二乙酯

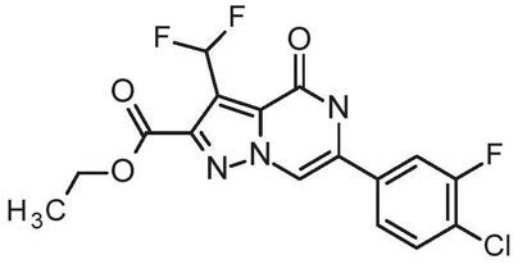
[3699] 

[3700] 向4-(二氟甲基)-1H-吡唑-3，5-二甲酸二乙酯(中间体461A，250.0mg，0.96mmol)和2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(中间体255A，287.7mg，1.1mmol)在丙酮(8.4ml)中的溶液中加入碳酸钾(329.4mg，2.4mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后，用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发，得到358.0mg(理论值的79％，纯度91％)标题化合物。

[3701] LC/MS[方法3]：R_t＝2.25分钟；MS(ESIpos)：m/z＝433$[M+H]^+$。

[3702] 中间体463A

[3703] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(二氟甲基)-4-氧代-4，5-二氢吡唑并[1，5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

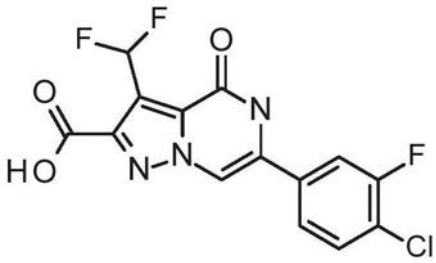
[3704] 

[3705] 向1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(二氟甲基)-1H-吡唑-3，5-二甲酸二乙酯(中间体462A，358.0mg，0.75mmol，纯度91％)在乙酸(6.3ml)中的溶液中加入乙酸铵(580.9mg，7.5mmol)。将所得混合物在110℃下加热过夜。在冷却至室温后，用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集，用水洗涤，并在真空中干燥，得到236.9mg(理论值的73％，纯度90％)标题化合物。

[3706] LC/MS[方法11]：R_t＝0.97分钟；MS(ESIpos)：m/z＝384$[M-H]^-$。

[3707] 中间体464A

[3708] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(二氟甲基)-4-氧代-4，5-二氢吡唑并[1，5-a]吡嗪-2-甲酸

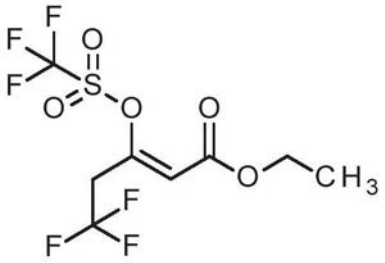
[3709] 

[3710] 向6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(二氟甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体463A,211.9mg,0.55mmol,纯度90%)在乙醇(15.0ml)中的混合物中加入1N的氢氧化钠溶液(2.7ml)。在室温下搅拌15分钟后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用4N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到169.0mg(理论值的66%,纯度77%)标题化合物。

[3711] LC/MS[方法3]:R_t=1.35分钟;MS(ESIpos):m/z=356[M-H]$^-$。

[3712] 中间体465A

[3713] (2Z)-5,5,5-三氟-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}戊-2-烯酸乙酯

[3714] 

[3715] 在0℃下,向5,5,5-三氟-3-氧代戊酸乙酯(1.0g,5.0mmol)在甲苯(31.5ml)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂(906.5mg,37.9mmol)在水(9.4ml)中的溶液。在10℃下搅拌10分钟后,滴加三氟甲磺酸酐(1.7ml,10.1mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用水(80ml)淬灭,并用乙酸乙酯(3x80ml)萃取。将有机相用盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩,得到886.0mg(理论值的53%,纯度95%)标题化合物。

[3716] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=6.64(s,1H),4.23-4.17(m,2H),3.77-3.69(m,2H),1.24(t,3H)。

[3717] 中间体466A

[3718] 4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3719] 

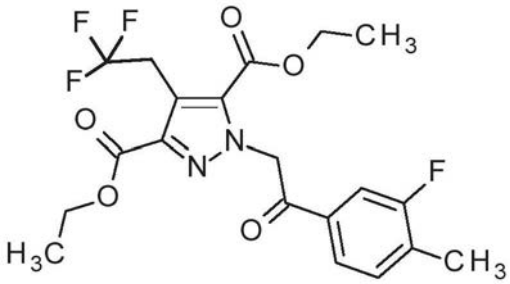
[3720] 在室温下,向(2Z)-5,5,5-三氟-3-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}戊-2-烯酸乙酯(中间体465A,500.0mg,1.5mmol,纯度95%)在N,N-二甲基甲酰胺(4.5ml)中的搅拌溶液中加入重氮乙酸乙酯(0.24ml,2.3mmol)和4-甲基吗啉(0.3ml,3.1mmol),随后加入四(三苯基膦)钯(0)(87.5mg,0.07mmol)。将所得混合物在室温下在氩气下搅拌5分钟,并在60℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(15ml)淬灭,并用乙酸乙酯萃取3次。将有机相用盐水洗涤,并用无水

硫酸钠干燥。过滤出固体。将滤液在减压下浓缩，得到639mg(理论值的＞100％，纯度47％)标题化合物。

[3721] LC/MS[方法11]：R_t＝0.87分钟；MS(ESIpos)：m/z＝279$[M+H]^+$。

[3722] 中间体467A

[3723] 1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

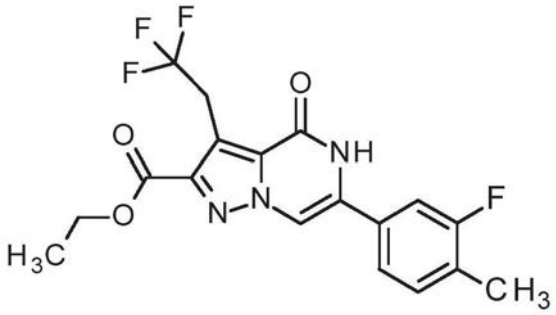
[3724] 

[3725] 向4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体466A，445.5mg，1.5mmol，纯度47％)和2-溴-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙酮(419.8mg，1.8mmol)在丙酮(13.3ml)中的溶液中加入碳酸钾(523.1mg，3.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在过滤出固体后，用乙酸乙酯洗涤滤饼，并将滤液在减压下浓缩。通过制备型HPLC(方法P16)纯化残余物，得到38.0mg(理论值的4％，纯度62％)标题化合物。

[3726] LC/MS[方法11]：R_t＝4.10分钟；MS(ESIpos)：m/z＝445$[M+H]^+$。

[3727] 中间体468A

[3728] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

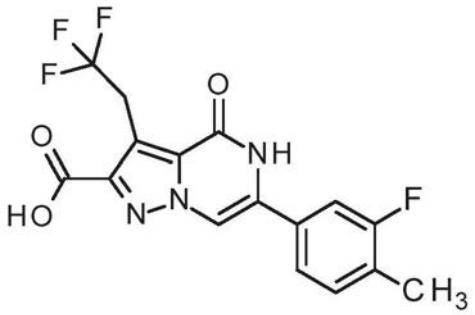
[3729] 

[3730] 向1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体467A，62mg，0.14mmol)在乙酸(0.7ml)中的溶液中加入乙酸铵(107.5mg，1.4mmol)。将所得混合物在110℃下加热7天。在冷却至室温后，用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集，用水洗涤，并在真空中干燥，得到35.0mg(理论值的63％，纯度100％)标题化合物。

[3731] LC/MS[方法3]：R_t＝2.05分钟；MS(ESIpos)：m/z＝398$[M+H]^+$。

[3732] 中间体469A

[3733] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

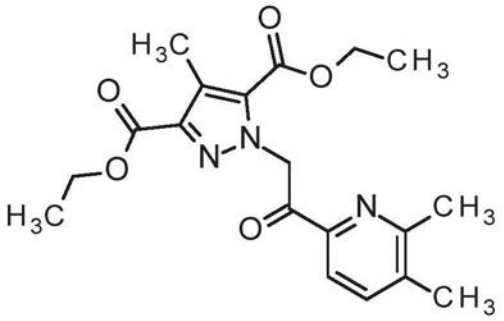
[3734] 

[3735] 向6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体468A,35.0mg,0.09mmol)在THF/甲醇混合物(1.5ml,5/1)中的溶液中加入1M的氢氧化锂溶液(0.44ml)。在室温下搅拌3小时后,将反应混合物在减压下浓缩,并用2N的盐酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在空气中干燥,得到26.0mg(理论值的73%,纯度91%)标题化合物。

[3736] LC/MS[方法3]:R_t=1.56分钟;MS(ESIpos):m/z=370$[M+H]^+$。

[3737] 中间体470A

[3738] 1-[2-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-2-氧代乙基]-4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

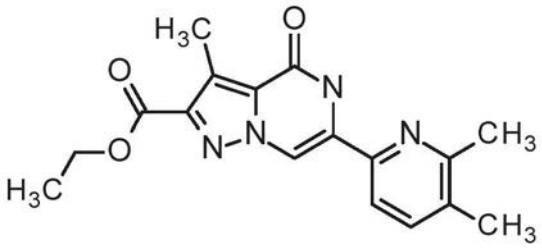
[3739] 

[3740] 向4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体54A,441.2mg,1.9mmol)和2-溴-1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)乙酮(中间体82A,723.1mg,2.3mmol)在丙酮(17.1ml)中的溶液中加入碳酸钾(673.7mg,4.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。其后,将反应在50℃下搅拌过夜。在过滤出固体后,用丙酮洗涤滤饼。将滤液在减压下蒸发,得到2.8g(理论值的>100%,纯度63%)标题化合物。

[3741] LC/MS[方法3]:R_t=2.22分钟;MS(ESIpos):m/z=374$[M+H]^+$。

[3742] 中间体471A

[3743] 6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3744] 

[3745] 向1-[2-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-2-氧代乙基]-4-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二

乙酯(中间体470A,728.2mg,1.9mmol,纯度63%)在乙酸(38.9ml)中的溶液中加入乙酸铵(6.0g,78.0mmol)。将所得混合物在110℃下加热2天。在冷却至室温后,用水将反应混合物淬灭。固体通过过滤收集,并用水洗涤。用1N的氢氧化钠溶液将pH调节至5-6,并在真空中干燥。通过制备型HPLC(方法P16)纯化残余物,得到491.0mg(理论值的54%,纯度70%)标题化合物。

[3746] LC/MS[方法3]:R_t=1.95min;MS(ESIpos):m/z=327$[M+H]^+$。

[3747] 中间体472A

[3748] 6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

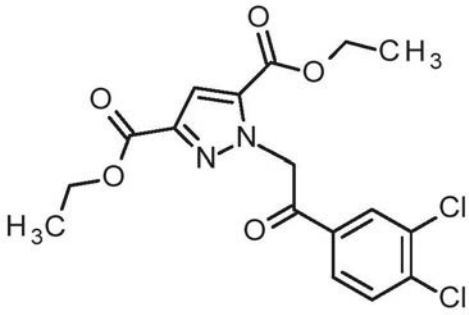
[3749] 

[3750] 向6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体472A,136.0mg,0.42mmol,纯度70%)在THF/甲醇混合物(3.3ml,5/1)中的混合物中加入1M的氢氧化锂溶液(2.1ml)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。然后将剩余的混合物用水稀释,并用甲酸酸化。产物通过过滤收集,用水洗涤,并在高真空中干燥,得到135.0mg(理论值的84%,纯度77%)标题化合物。

[3751] LC/MS[方法3]:R_t=1.38分钟;MS(ESIpos):m/z=299$[M+H]^+$。

[3752] 中间体473A

[3753] 1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

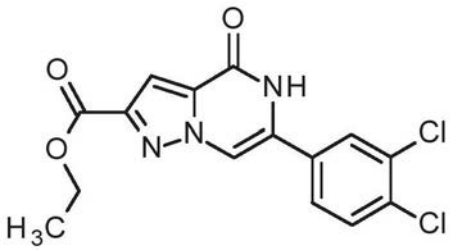
[3754] 

[3755] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(1.00g,4.71mmol)在丙酮(40ml)中的溶液中加入2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙酮(1.51g,5.65mmol)和碳酸钾(1.63g,11.8mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,浓缩滤液,并在真空中干燥残余物,得到2.18g(定量,纯度90%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3756] LC/MS[方法7]:R_t=1.17分钟;MS(ESIpos):m/z=399$[M+H]^+$。

[3757] 中间体474A

[3758] 6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

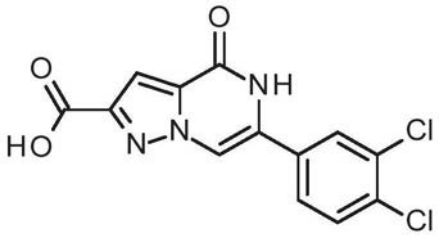
[3759] 

[3760] 向1-[2-(3,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体473A,2.18g,4.92mmol,纯度90%)在乙酸(98ml)中的溶液中加入乙酸铵(15.2g,197mmol)。在回流过夜后,将反应混合物冷却至室温,并用100ml水稀释。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.72g(理论值的99%,纯度100%)标题化合物。

[3761] LC/MS[方法3]:R_t=1.79分钟;MS(ESIpos):m/z=352$[M+H]^+$。

[3762] 中间体475A

[3763] 6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3764] 

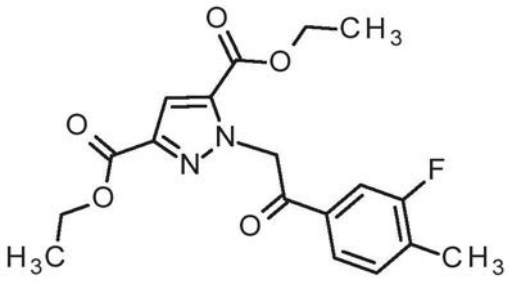
[3765] 向6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体474A,1.72g,4.89mmol)在THF(30ml)和甲醇(6ml)中的悬浮液中加入1M的氢氧化锂溶液(24.4ml,24.4mmol)。在室温下搅拌0.5小时后,在减压下部分除去挥发物,在冰浴冷却下用1M的盐酸将剩余混合物调节至pH为3。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.63g(理论值的99%,纯度97%)标题化合物。

[3766] LC/MS[方法7]:R_t=0.77分钟;MS(ESIpos):m/z=323.9$[M+H]^+$。

[3767] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.30(s,1H),11.80(s,1H),8.29(s,1H),8.08(s,1H),7.79-7.75(m,2H),7.37(s,1H)。

[3768] 中间体476A

[3769] 1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

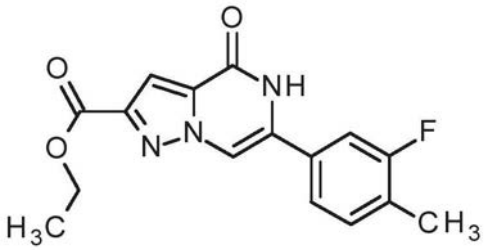
[3770] 

[3771] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(0.25g,1.18mmol)在丙酮(10ml)中的溶液中加入2-溴-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙酮(0.33g,1.41mmol)和碳酸钾(0.41g,2.95mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在过滤出固体后,浓缩滤液,并在真空中干燥残余物,得到0.48g(理论值的99%,纯度87%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3772] LC/MS[方法3]:R_t=2.07分钟;MS(ESIpos):m/z=363$[M+H]^+$。

[3773] 中间体477A

[3774] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

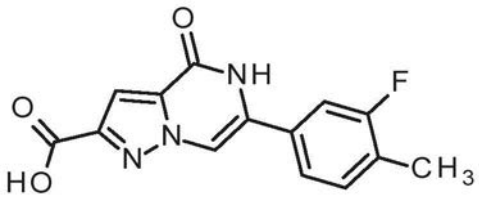
[3775] 

[3776] 向1-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体476A,0.47g,1.17mmol,纯度87%)在乙酸(23ml)中的溶液中加入乙酸铵(3.61g,46.8mmol)。在回流过夜后,将反应混合物冷却至室温,并用100ml水稀释。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.25g(理论值的53%,纯度78%)标题化合物。

[3777] LC/MS[方法3]:R_t=1.65分钟;MS(ESIpos):m/z=316$[M+H]^+$。

[3778] 中间体478A

[3779] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3780] 

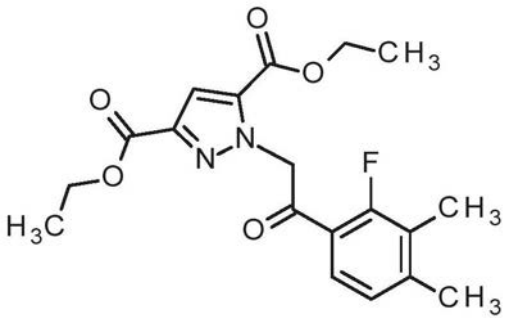
[3781] 向6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体477A,0.25g,0.62mmol,纯度78%)在4.7ml THF/甲醇(5:1)中的悬浮液中加入1M的氢氧化锂溶液(3.1ml,3.1mmol)。在室温下搅拌0.5小时后,在减压下除去部分挥发物,用2M的盐酸将剩余混合物调节至pH为2。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.24g(理论值的135%,纯度99%)标题化合物。

[3782] LC/MS[方法3]:R_t=1.20分钟;MS(ESIpos):m/z=287.2$[M+H]^+$。

[3783] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.30(s,br 1H),11.72(s,1H),8.20(s,1H),7.61(d,1H),7.54(d,1H),7.41(t,1H),7.35(s,1H),2.29(s,3H)。

[3784] 中间体479A

[3785] 1-[2-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3786] 

[3787] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(0.51g,2.40mmol)在丙酮(20ml)中的溶液中加入中间体251A(0.92g,2.64mmol,纯度70%)和碳酸钾(0.83g,6.00mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,浓缩滤液,并在真空中干燥残余物,得到1.15g(理论值的

95%,纯度75%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3788] LC/MS[方法3]:R_t=2.23分钟;MS(ESIpos):m/z=377$[M+H]^+$。

[3789] 中间体480A

[3790] 6-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

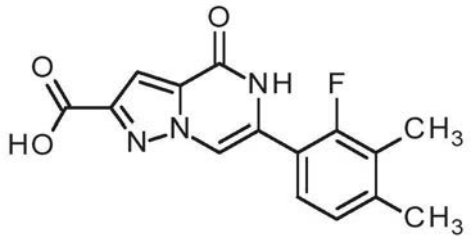
[3791] 

[3792] 向1-[2-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体479A,1.15g,2.29mmol,纯度75%)在乙酸(12ml)中的溶液中加入乙酸铵(3.52g,45.7mmol)。在回流72小时后,将反应混合物冷却至室温,并用100ml水稀释。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.63g(理论值的58%,纯度69%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3793] LC/MS[方法7]:R_t=0.94分钟;MS(ESIpos):m/z=330$[M+H]^+$。

[3794] 中间体481A

[3795] 6-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3796] 

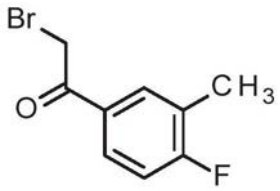
[3797] 向6-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体480A,0.63g,1.91mmol)在14.5ml THF/甲醇(5:1)中的悬浮液中加入1M的氢氧化锂溶液(9.6ml,9.6mmol)。在室温下搅拌1小时后,在减压下除去部分挥发物,用1M的盐酸将剩余混合物调节至pH为3。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.56g(理论值的97%)标题化合物。

[3798] LC/MS[方法3]:R_t=1.27分钟;MS(ESIpos):m/z=302$[M+H]^+$。

[3799] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.30(s,br 1H),11.71(s,1H),7.88(s,1H),7.33(m,2H),7.13(d,1H),2.33(s,3H),2.20(s,3H)。

[3800] 中间体482A

[3801] 2-溴-1-(4-氟-3-甲基苯基)乙酮

[3802] 

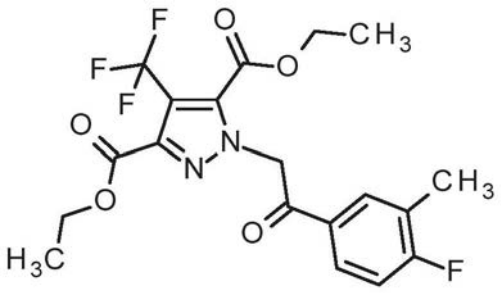
[3803] 向1-(4-氟-3-甲基苯基)乙酮(2.00g,13.1mmol)的THF(10ml)溶液中滴加苯基三甲基三溴化铵(6.11g,15.7mmol)在THF(10ml)中的溶液。将混合物在50℃下搅拌1小时。在

过滤出固体后，浓缩滤液，并在真空中干燥残余物，得到4.22g(理论值的98％，纯度70％)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3804] LC/MS[方法3]：R_t＝1.85分钟；MS(ESIpos)：m/z＝230.9$[M+H]^+$。

[3805] 中间体483A

[3806] 1-[2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

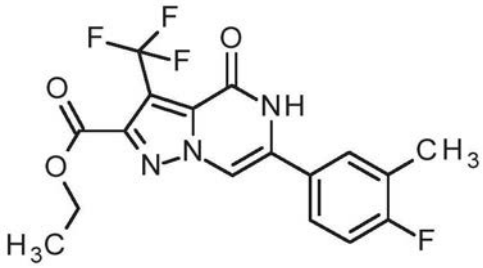
[3807] 

[3808] 向4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A，1.00g，3.56mmol)在丙酮(31ml)中的溶液中加入中间体482A(1.40g，4.27mmol，纯度70％)和碳酸钾(1.23g，8.89mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后，浓缩滤液，并在真空中干燥残余物，得到1.48g(理论值的97％)标题化合物。

[3809] LC/MS[方法3]：R_t＝2.29分钟；MS(ESIpos)：m/z＝431$[M+H]^+$。

[3810] 中间体484A

[3811] 6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

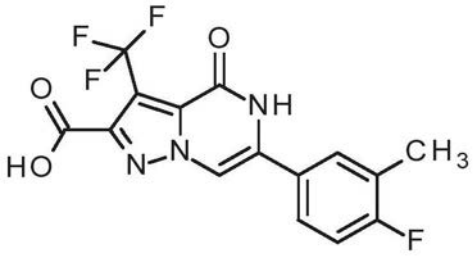
[3812] 

[3813] 向1-[2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体483A，1.48g，3.44mmol)在乙酸(15ml)中的溶液中加入乙酸铵(2.65g，34.4mmol)。在回流16小时后，将反应混合物冷却至室温，并用100ml水稀释。沉淀物通过过滤收集，用丙酮洗涤，并在真空中干燥，得到0.50g(理论值的38％)标题化合物。

[3814] LC/MS[方法3]：R_t＝1.98分钟；MS(ESIpos)：m/z＝384$[M+H]^+$。

[3815] 中间体485A

[3816] 6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3817] 

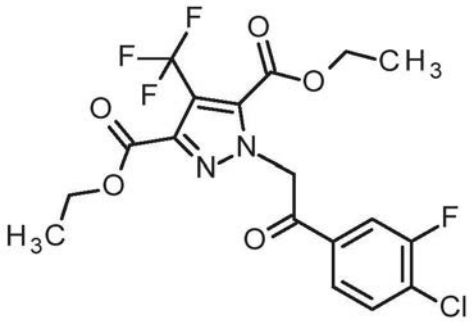
[3818] 向6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体484A,503mg,1.31mmol)在9.93ml THF/甲醇(5:1)中的悬浮液中加入1M的氢氧化锂溶液(6.56ml,6.56mmol)。在室温下搅拌1小时后,在减压下除去部分挥发物,用1M的盐酸将剩余混合物调节至pH为3。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.45g(理论值的97%)标题化合物。

[3819] LC/MS[方法7]:R_t=0.77分钟;MS(ESIpos):m/z=355$[M+H]^+$。

[3820] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.9(s,br 1H),12.06(s,1H),8.18(s,1H),7.74(dd,1H),7.63(m,1H),7.29(t,1H),2.30(s,3H)。

[3821] 中间体486A

[3822] 1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

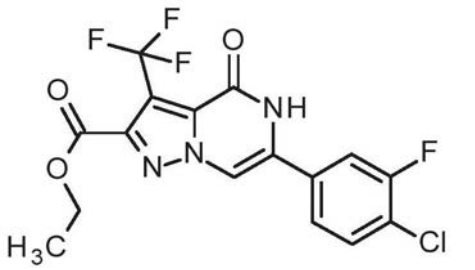
[3823] 

[3824] 向4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,0.88g,3.14mmol)在丙酮(28ml)中的溶液中加入2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(中间体255A,1.20g,3.77mmol,纯度79%)和碳酸钾(1.08g,7.85mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,浓缩滤液,并在真空中干燥残余物,得到1.62g(理论值的96%,纯度84%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3825] LC/MS[方法3]:R_t=2.33分钟;MS(ESIpos):m/z=451$[M+H]^+$。

[3826] 中间体487A

[3827] 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

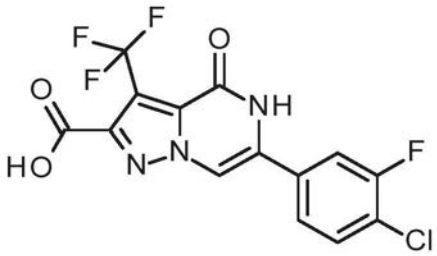
[3828] 

[3829] 向1-[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体486A,1.62g,3.03mmol,纯度84%)在乙酸(27ml)中的溶液中加入乙酸铵(4.67g,60.6mmol)。在回流72小时后,将反应混合物冷却至室温,并用100ml水稀释。沉淀物通过过滤收集,并在真空中干燥,得到0.99g(理论值的80%)标题化合物。

[3830] LC/MS[方法3]:R_t=1.98分钟;MS(ESIpos):m/z=404$[M+H]^+$。

[3831] 中间体488A

[3832] 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3833] 

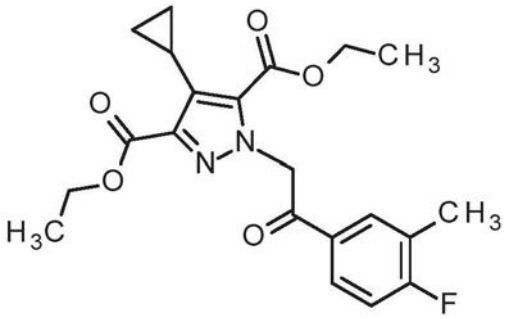
[3834] 向6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体487A,1.00g,2.41mmol)在18.3ml THF/甲醇(5:1)中的悬浮液中加入1M的氢氧化锂溶液(12.1ml,12.1mmol)。在室温下搅拌1小时后,在减压下除去部分挥发物,用1M的盐酸将剩余混合物调节至pH为3。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.90g(理论值的97%)标题化合物。

[3835] LC/MS[方法3]:R_t=1.32分钟;MS(ESIpos):m/z=375$[M+H]^+$。

[3836] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=14.03(s,br 1H),12.16(s,1H),8.36(s,1H),7.89(dd,1H),7.76(t,1H),7.67(dd,1H)。

[3837] 中间体489A

[3838] 4-环丙基-1-[2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3839] 

[3840] 向4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,1.79g,7.11mmol)在丙酮(62ml)中的溶液中加入中间体482A(2.80g,8.53mmol,纯度70%)和碳酸钾(2.46g,17.8mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,浓缩滤液,并在真空中干燥残余物,得到4.10g(理论值的99%,纯度70%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3841] LC/MS[方法3]:R_t=2.26分钟;MS(ESIpos):m/z=403$[M+H]^+$。

[3842] 中间体490A

[3843] 3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

乙酯

[3844] 

[3845] 向4-环丙基-1-[2-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体489A,4.10g,7.11mmol,纯度70%)在乙酸(31ml)中的溶液中加入乙酸铵(5.46g,70.1mmol)。在回流16小时后,将反应混合物冷却至室温,并用100ml水稀释。沉淀物通过过滤收集,用丙酮洗涤,并在真空中干燥,得到1.23g(理论值的49%)标题化合物。

[3846] LC/MS[方法3]:R_t=2.00分钟;MS(ESIpos):m/z=356$[M+H]^+$。

[3847] 中间体491A

[3848] 3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3849] 

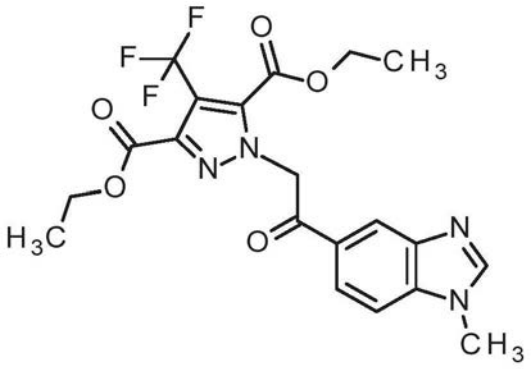
[3850] 向3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体490A,1.23g,3.45mmol)在26ml THF/甲醇(5:1)中的悬浮液中加入1M的氢氧化锂溶液(17.3ml,17.3mmol)。在室温下搅拌1小时后,在减压下除去部分挥发物,用1M的盐酸将剩余混合物调节至pH为3。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到1.10g(理论值的95%)标题化合物。

[3851] LC/MS[方法7]:R_t=0.84分钟;MS(ESIpos):m/z=328$[M+H]^+$。

[3852] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.1(s,br 1H),11.41(s,1H),7.96(s,1H),7.71(dd,1H),7.60(m,1H),7.26(t,1H),2.74(m,1H),3.21(m,3H),1.26(m,2H),0.92(m,2H)。

[3853] 中间体492A

[3854] 1-[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

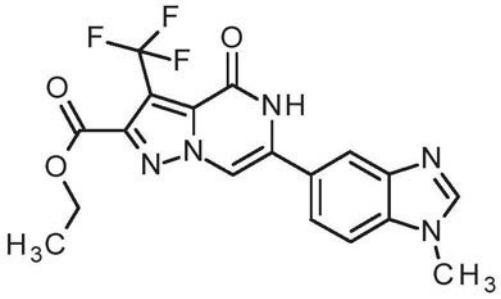
[3855] 

[3856] 向4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体32A,0.29g,1.04mmol)在丙酮(9ml)中的溶液中加入2-溴-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)乙酮氢溴酸盐(0.41g,1.24mmol)和碳酸钾(0.36g,2.59mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,浓缩滤液,并在真空中干燥残余物,得到0.49g(理论值的97%,纯度91%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3857] LC/MS[方法3]:R_t=1.77分钟;MS(ESIpos):m/z=453$[M+H]^+$。

[3858] 中间体493A

[3859] 6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

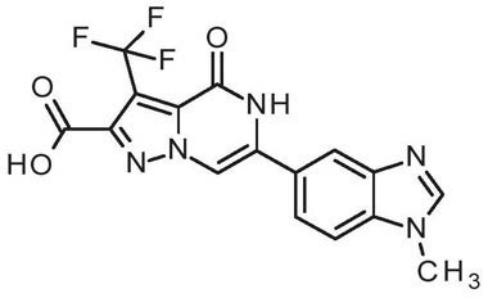
[3860] 

[3861] 向1-[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2-氧代乙基]-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体492A,0.49g,1.01mmol,纯度91%)在乙酸(20ml)中的溶液中加入乙酸铵(3.10g,40.2mmol)。在回流4天后,再次加入乙酸铵(0.31g,4.02mmol),并将混合物在110℃下再搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,并用100ml水稀释。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.26g(理论值的57%,纯度89%)标题化合物。

[3862] LC/MS[方法3]:R_t=1.40分钟;MS(ESIpos):m/z=406$[M+H]^+$。

[3863] 中间体494A

[3864] 6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3865] 

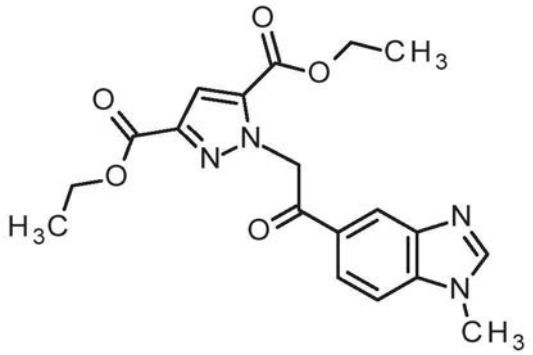
[3866] 向6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体493A,0.26g,0.65mmol)在4.9ml THF/甲醇(5:1)中的悬浮液中加入1M的氢氧化锂溶液(3.25ml,3.25mmol)。在室温下搅拌1小时后,在减压下除去部分挥发物,用1M的盐酸将剩余混合物调节至pH为3。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.20g(理论值的81%)标题化合物。

[3867] LC/MS[方法7]:R_t=0.56分钟;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[3868] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=14.0(s,br 1H),12.16(s,1H),8.56(s,1H),8.24(s,1H),8.12(s,1H),7.79(d,1H),7.74(d,1H),3.93(s,3H)。

[3869] 中间体495A

[3870] 1-[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

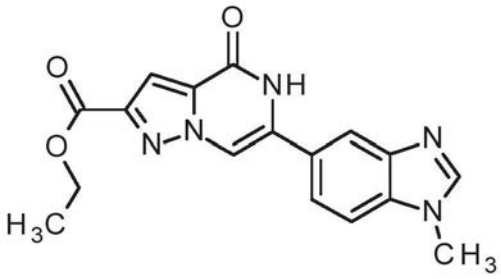
[3871] 

[3872] 向1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(0.30g,1.41mmol)在丙酮(12ml)中的溶液中加入2-溴-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)乙酮氢溴酸盐(0.57g,1.70mmol)和碳酸钾(0.88g,6.36mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。在过滤出固体后,浓缩滤液,并在真空中干燥残余物,得到0.57g(理论值的94%,纯度87%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3873] LC/MS[方法7]:R_t=0.78分钟;MS(ESIpos):m/z=385$[M+H]^+$。

[3874] 中间体496A

[3875] 6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3876] 

[3877] 向1-[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体495A,0.57g,1.33mmol,纯度87%)在乙酸(26ml)中的溶液中加入乙酸铵(4.10g,53.0mmol)。在回流16小时后,将反应混合物冷却至室温,并用100ml水稀释。蒸馏出溶剂,并通过硅胶柱色谱法(使用梯度二氯甲烷/甲醇(60:1->40:1))纯化残余物,得到2.65g(理论值的>>100%,LC-MS纯度100%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。最大理论产量为0.45g。将该量用于以下反应中。

[3878] LC/MS[方法7]:R_t=0.54分钟;MS(ESIpos):m/z=338$[M+H]^+$。

[3879] 中间体497A

[3880] 6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

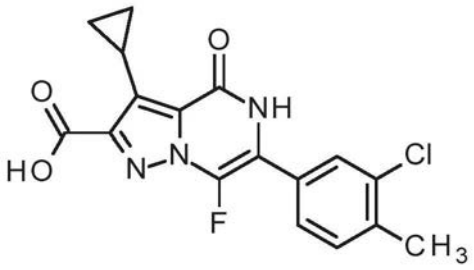
[3881] 

[3882] 向6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体496A,0.45g,1.33mmol)在12.3THF/甲醇(5:1)中的悬浮液中加入1M的氢氧化锂溶液(6.63ml,6.63mmol)。在室温下搅拌0.5小时后,用甲酸将混合物酸化。固体通过过滤收集,用水洗涤,并在真空中干燥,得到0.29g(理论值的60%,LC-MS纯度85%)标题化合物。该化合物无需进一步纯化即可使用。

[3883] LC/MS[方法7]:R_t=0.56分钟;MS(ESIpos):m/z=378$[M+H]^+$。

[3884] 中间体498A

[3885] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-7-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

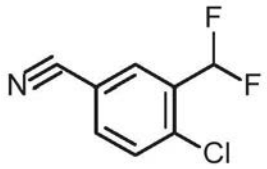
[3886] 

[3887] 在冰冷却下,向圆底烧瓶中装入6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体318A,200mg,582μmol)、乙腈(25ml)和1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(247mg,698μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。再次加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(247mg,698μmol),并继续搅拌过夜。浓缩混合物,将残余物溶于乙酸乙酯中,并用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,并蒸发至干。将残余物溶于吡啶(6.0ml)中,然后加入1-丙烷膦酸酐(1.0ml,50%的乙酸乙酯溶液,1.7mmol),将混合物加热至90℃,保持3小时。在冷却至室温后,浓缩混合物。向残余物中加入乙酸乙酯和水,并通过过滤除去不溶物。分离层,并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并蒸发至干,得到标题化合物(179mg,理论值的75%,纯度88%),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3888] LC/MS[方法3]:R_t=1.66分钟;MS(ESIpos):m/z=362$[M+H]^+$。

[3889] 中间体499A

[3890] 4-氯-3-(二氟甲基)苯甲腈

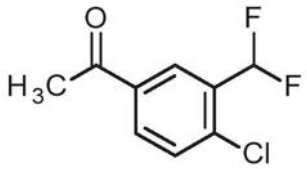
[3891] 

[3892] 在0℃下,将N-乙基-N-(三氟-λ⁴-硫基)乙胺(DAST,4.8ml,36mmol)滴加到4-氯-3-甲酰基苯甲腈(2.00g,12.1mmol)在二氯甲烷(40ml)中的溶液。在加入完全后,将反应混合物在0℃下搅拌1小时,并在室温下搅拌3天。将反应混合物倒入到冰水中,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.97g(理论值的87%)。

[3893] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.22-8.18(m,1H),8.12-8.04(m,1H),7.87(d,1H),7.25(t,1H)。

[3894] 中间体500A

[3895] 1-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]乙-1-酮

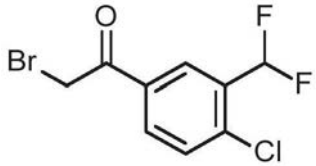
[3896] 

[3897] 在0℃下,将溴代(甲基)镁(21ml,1.0M,21mmol)加入到4-氯-3-(二氟甲基)苯甲腈(中间体499A,1.97g,10.5mmol)在THF(40ml)中的溶液中。在加入完全后,将混合物温热至室温,并在该温度下搅拌2小时。将反应混合物倒入到饱和氯化铵水溶液中,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过使用梯度的环己烷/乙酸乙酯的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物。产量:550mg(理论值的26%)。

[3898] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.18(s,1H),8.13(d,1H),7.77(d,1H),7.28(t,1H),2.64(s,3H)。

[3899] 中间体501A

[3900] 2-溴-1-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]乙-1-酮

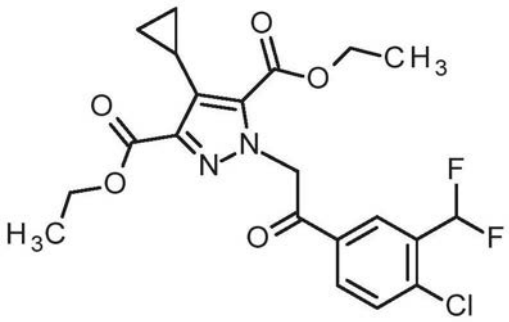
[3901] 

[3902] 将苯基三甲基三溴化铵(1.01g,2.69mmol)分批加入到1-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]乙-1-酮(中间体500A,550mg,2.69mmol)在THF(10ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1小时。过滤反应混合物并将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.08g(理论值的99%,纯度70%)。

[3903] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=8.24(d,1H),8.19-8.16(m,1H),7.82(d,1H),7.29(t,1H),5.00(s,2H)。

[3904] 中间体502A

[3905] 1-{2-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

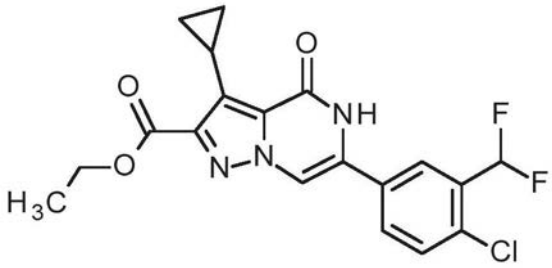
[3906] 

[3907] 将4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,673mg,2.67mmol)、2-溴-1-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]乙-1-酮(中间体501A,1.08g,纯度70%,2.67mmol)和碳酸钾(921mg,6.67mmol)在丙酮(23ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤除去不溶物,并将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.40g(理论值的96%,纯度83%)。

[3908] LC/MS[方法3]:R_t=2.32分钟;MS(ESIpos):m/z=455$[M+H]^+$。

[3909] 中间体503A

[3910] 6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

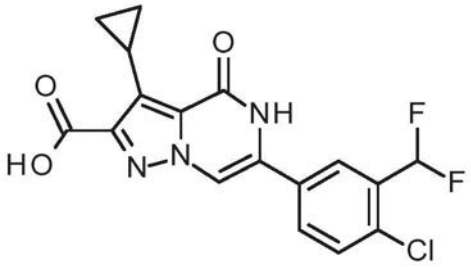
[3911] 

[3912] 将1-{2-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体502A,1.40g,纯度83%,2.55mmol)和乙酸铵(7.88g,102mmol)在乙酸(51ml)中的混合物加热至110℃,并在该温度下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:1.10g(理论值的95%,纯度90%)。

[3913] LC/MS[方法11]:R_t=3.50分钟;MS(ESIpos):m/z=408$[M+H]^+$。

[3914] 中间体504A

[3915] 6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3916] 

[3917] 将6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体503A,1.10g,纯度90%,2.43mmol)和氢氧化锂(581mg,24.3mmol)在

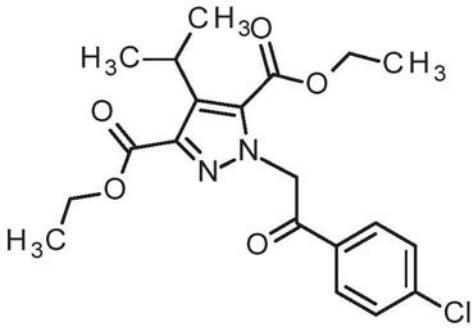
甲醇(20ml)和水(10ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去甲醇,并用1.0M的盐酸将剩余溶液酸化。沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:770mg(理论值的84%)。

[3918] LC/MS[方法3]:R_t=1.58分钟;MS(ESIpos):m/z=380$[M+H]^+$。

[3919] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.03(br s,1H),11.62(s,1H),8.13(s,1H),8.06(d,1H),7.92(dd,1H),7.72(d,1H),7.27(t,1H),2.76-2.65(m,1H),1.27-1.22(m,2H),0.97-0.90(m,2H)。

[3920] 中间体505A

[3921] 1-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

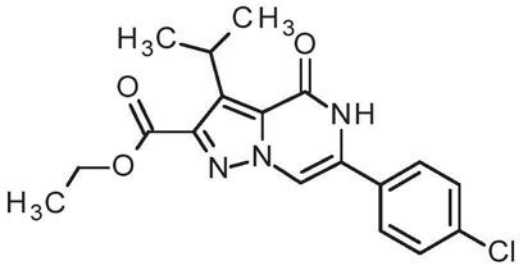
[3922] 

[3923] 将4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体16A,740mg,纯度97%,2.82mmol)、2-溴-1-(4-氯苯基)乙-1-酮(725mg,3.11mmol)和碳酸钾(975mg,7.06mmol)在丙酮(25ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤除去不溶物。将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:1.27g(定量,纯度90%)。

[3924] LC/MS[方法3]:R_t=R_t=2.37分钟;MS(ESIpos):m/z=407$[M+H]^+$。

[3925] 中间体506A

[3926] 6-(4-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

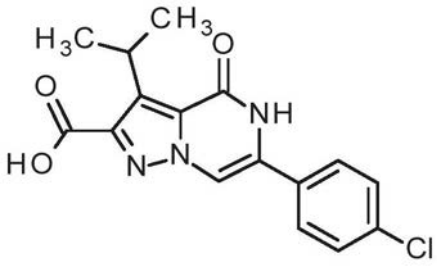
[3927] 

[3928] 将1-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体505A,1.27g,纯度90%,2.82mmol)和乙酸铵(8.70g,113mmol)在乙酸(60ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,混合物倒入到水中,并将沉淀物通过过滤收集,用水和MTBE洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:787mg(理论值的78%,纯度100%)。

[3929] LC/MS[方法3]:R_t=2.12分总;MS(ESIpos):m/z=360$[M+H]^+$。

[3930] 中间体507A

[3931] 6-(4-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3932] 

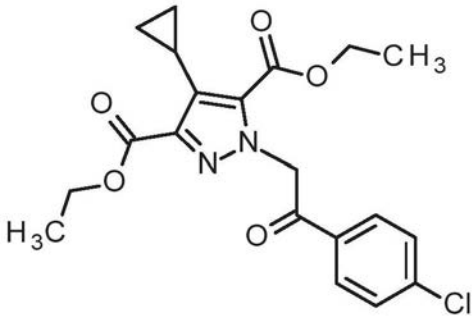
[3933] 将6-(4-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体506A,787mg,2.19mmol)和氢氧化锂(524mg,21.9mmol)在甲醇(20ml)和水(10ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去甲醇,并用1.0M的盐酸将剩余溶液酸化。沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:600mg(理论值的83%)。

[3934] LC/MS[方法3]:R_t=1.58分钟;MS(ESIneg):m/z=330$[M-H]^-$。

[3935] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.09(br s,1H),11.56(s,1H),8.07-8.05(m,1H),7.79-7.76(m,2H),7.58-7.54(m,2H),4.13(spt,1H),1.37(d,6H)。

[3936] 中间体508A

[3937] 1-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

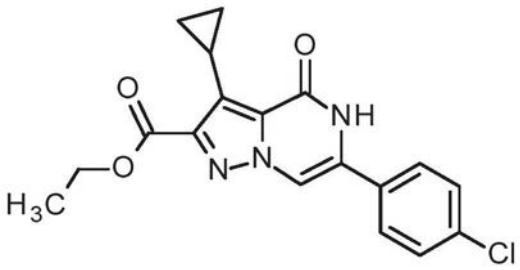
[3938] 

[3939] 将4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,540mg,2.14mmol)、2-溴-1-(4-氯苯基)乙-1-酮(550mg,2.36mmol)和碳酸钾(740mg,5.35mmol)在丙酮(20ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤除去不溶物。将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:940mg(理论值的98%,纯度90%)。

[3940] LC/MS[方法3]:R_t=2.27分钟;MS(ESIpos):m/z=405$[M+H]^+$。

[3941] 中间体509A

[3942] 6-(4-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

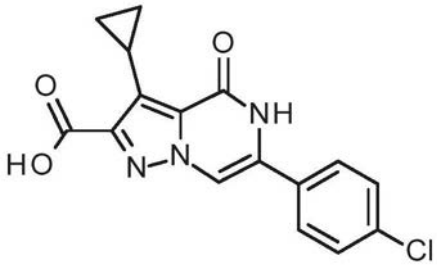
[3943] 

[3944] 将1-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体508A,940mg,纯度90%,2.09mmol)和乙酸铵(6.44g,83.6mmol)在乙酸(40ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中,并将沉淀物通过过滤收集,用水和MTBE洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:450mg(理论值的60%)。

[3945] LC/MS[方法3]:R_t=2.00分钟;MS(ESIpos):m/z=358$[M+H]^+$。

[3946] 中间体510A

[3947] 6-(4-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3948] 

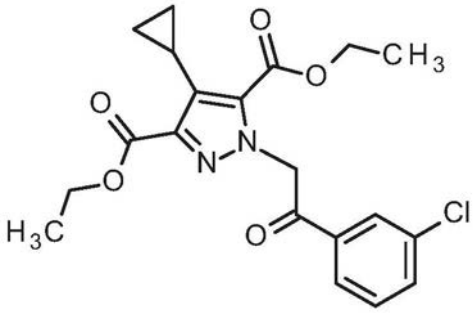
[3949] 将6-(4-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体509A,450mg,1.26mmol)和氢氧化锂(301mg,12.6mmol)在甲醇(10ml)和水(5.0ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去甲醇,并用1.0M的盐酸将剩余溶液酸化。沉淀物通过过滤收集并干燥,得到标题化合物。产量:385mg(理论值的93%)。

[3950] LC/MS[方法3]:R_t=1.48分钟;MS(ESIneg):m/z=328$[M-H]^-$。

[3951] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=13.04(br s,1H),11.49(s,1H),8.05-8.03(m,1H),7.78-7.75(m,2H),7.58-7.53(m,2H),2.75-2.70(m,1H),1.26-1.23(m,2H),0.94-0.90(m,2H)。

[3952] 中间体511A

[3953] 1-[2-(3-氯苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

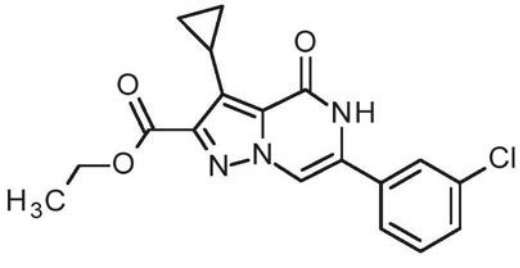
[3954] 

[3955] 将4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体187A,500mg,1.98mmol)、2-溴-1-(3-氯苯基)乙-1-酮(555mg,2.38mmol)和碳酸钾(685mg,4.95mmol)在丙酮(15ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤除去不溶物。将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:950mg(理论值的99%,纯度84%)。

[3956] LC/MS[方法3]:R_t=2.29分钟;MS(ESIneg):m/z=403$[M-H]^-$。

[3957] 中间体512A

[3958] 6-(3-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

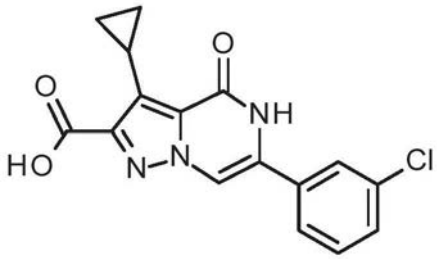
[3959] 

[3960] 将1-[2-(3-氯苯基)-2-氧代乙基]-4-环丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体511A,950mg,2.35mmol)和乙酸铵(7.23g,93.9mmol)在乙酸(26ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中,并将沉淀物通过过滤收集,用水和MTBE洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:691mg(理论值的70%,纯度85%)。

[3961] LC/MS[方法7]:R_t=1.00分钟;MS(ESIpos):m/z=358$[M+H]^+$。

[3962] 中间体513A

[3963] 6-(3-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

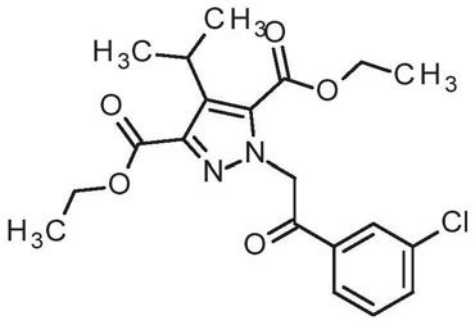
[3964] 

[3965] 将6-(3-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体512A,690mg,1.93mmol)和氢氧化锂(231mg,9.64mmol)在甲醇(7.5ml)和水(3.8ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去甲醇,并用1.0M的盐酸将剩余溶液酸化。沉淀物通过过滤收集,用MTBE洗涤并干燥,得到标题化合物。产量:376mg(理论值的54%,纯度91%)。

[3966] LC/MS[方法3]:R_t=1.48分钟;MS(ESIpos):m/z=330$[M+H]^+$。

[3967] 中间体514A

[3968] 1-[2-(3-氯苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯

[3969] 

[3970] 将4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(16A,500mg,1.97mmol)、2-溴-1-(3-氯苯基)乙-1-酮(551mg,2.36mmol)和碳酸钾(679mg,4.92mmol)在丙酮(15ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤除去不溶物。将滤液在减压下浓缩,得到粗的标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:900mg(理论值的99%,纯度88%)。

[3971] LC/MS[方法3]:R_t=2.40分钟;MS(ESIpos):m/z=407$[M+H]^+$。

[3972] 中间体515A

[3973] 6-(3-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯

[3974] 

[3975] 将1-[2-(3-氯苯基)-2-氧代乙基]-4-(丙-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(中间体514A,950mg,2.33mmol)和乙酸铵(7.20g,93.4mmol)在乙酸(26ml)中的混合物加热至110℃过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中,并将沉淀物通过过滤收集,用水和MTBE洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:710mg(理论值的85%)。

[3976] LC/MS[方法7]:R_t=1.10分钟;MS(ESIpos):m/z=360$[M+H]^+$。

[3977] 中间体516A

[3978] 6-(3-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸

[3979] 

[3980] 将6-(3-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体509A,710mg,1.97mmol)和氢氧化锂(236mg,9.87mmol)在甲醇(8.0ml)和水(4.0ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去甲醇,并用1.0M的盐酸将剩余溶液酸化。沉淀物通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:598mg(理论值的91%)。

[3981] LC/MS[方法3]:R_t=1.58分钟;MS(ESIpos):m/z=332$[M+H]^+$。

[3982] 实施例化合物

[3983] 通用方法步骤1-A:在50℃下使用HATU和DIPEA进行酰胺偶联

[3984] 将N,N-二异丙基乙胺(DIPEA,3.0当量)和HATU(1.2当量)加入到相应的羧酸(1.0当量)在N-甲基吡咯烷酮(NMP,每mmol羧酸5-20ml)或N,N-二甲基甲酰胺(DMF,每mmol羧酸5-20ml)或1,2-二氯乙烷(每mmol羧酸10-20ml)中的溶液/悬浮液中。将混合物在50℃下搅拌。在1小时后,加入相应的胺(1.1-2.0当量),并继续在50℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,按各实施例中所述处理反应混合物。

[3985] 通用方法步骤1-B:使用CDI和DMAP进行酰胺偶联

[3986] 将DMAP(0.5当量)和CDI(1.0-2.0当量)加入到相应的羧酸(1.0当量)在N-甲基吡咯烷酮(NMP,每mmol羧酸5-20ml)中的溶液/悬浮液中。将混合物在50℃下搅拌。在1小时后,加入相应的胺(1.0-1.1当量),并继续在50℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,按各实施例中所述处理反应混合物。

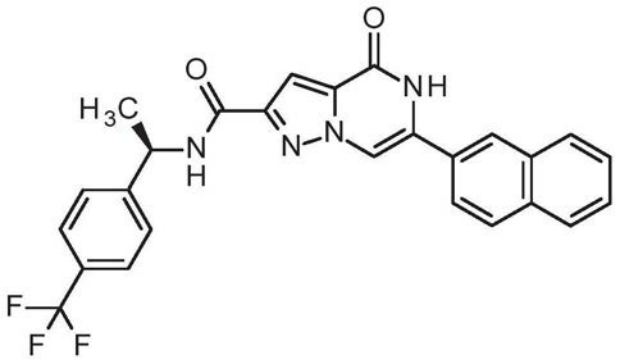
[3987] 通用方法步骤1-C:在室温下使用HATU和DIPEA进行酰胺偶联

[3988] 将N,N-二异丙基乙胺(DIPEA,2.0-3.0当量)和HATU(1.1-1.3当量)加入到相应的羧酸(1.0当量)在N-甲基吡咯烷酮(NMP,每mmol羧酸5-20ml)或N,N-二甲基甲酰胺(DMF,每mmol羧酸5-20ml)或1,2-二氯乙烷(每mmol羧酸10-20ml)中的溶液/悬浮液中。加入相应的

胺(1.0-1.2当量),并将混合物在室温下搅拌过夜。之后,按各实施例中所述处理反应混合物。

[3989] 实施例1-1

[3990] 6-(萘-2-基)-4-氧代-N-{(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[3991] 

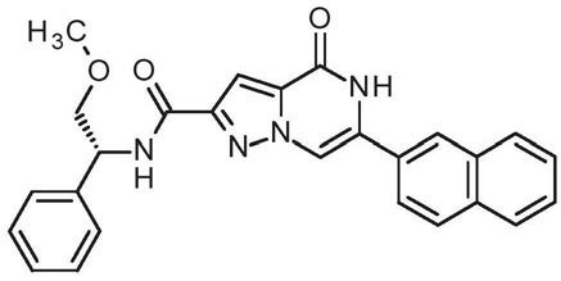
[3992] 根据通用方法步骤1-A,由在1,2-二氯乙烷(5.0ml)中的6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,100mg,328μmol)、(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙胺(74.4mg,393μmol)、HATU(149mg,393μmol)和N,N-二异丙基乙胺(170μl,980μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物倒入到水中,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇 20:1)纯化残余物。产量:98.7mg(理论值的62%)。

[3993] LC/MS[方法3]:R_t=2.08分钟;MS(ESIpos):m/z=477$[M+H]^+$。

[3994] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.87(br.s,1H),9.00(d,1H),8.38(s,1H),8.18(s,1H),8.06-7.96(m,3H),7.88(dd,1H),7.73-7.68(m,2H),7.68-7.63(m,2H),7.63-7.58(m,2H),7.43(s,1H),5.32-5.18(m,1H),1.54(d,3H)。

[3995] 实施例1-2

[3996] N-[(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[3997] 

[3998] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(5.0ml,52mmol)中的6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,100mg,328μmol)、(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙胺(49.5mg,328μmol)、CDI(106mg,655μmol)和DMAP(20.0mg,164μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化反应混合物。产量:89.9mg(理论值的63%)。

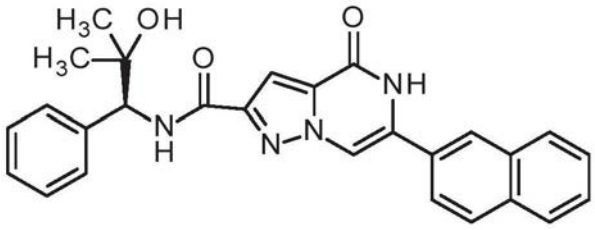
[3999] LC/MS[方法3]:R_t=1.90分钟;MS(ESIpos):m/z=439$[M+H]^+$。

[4000] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(br.s,1H),8.76(d,1H),8.39(s,1H),8.23(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.96(m,2H),7.89(dd,1H),7.64-7.57(m,2H),7.47-7.39

(m,3H),7.39-7.30(m,2H),7.30-7.24(m,1H),5.31-5.24(m,1H),3.78(dd,1H),3.61(dd,1H),3.31(s,3H)。

[4001] 实施例1-3

[4002] N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4003] 

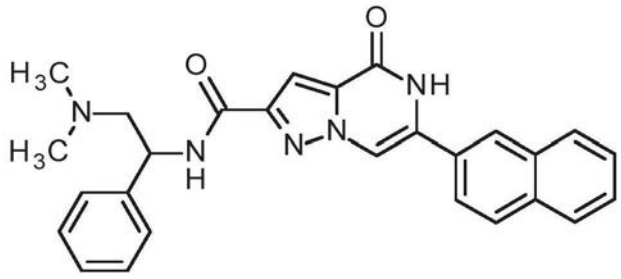
[4004] 根据通用方法步骤1-B,从在NMP(2.3ml)中的6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,100mg,328μmol)、(1S)-1-氨基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇(中间体4A,59.5mg,360μmol)、CDI(58.4mg,360μmol)和DMAP(20.0mg,164μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物。产量:43.0mg(理论值的28%)。

[4005] LC/MS[方法3]:R_t=1.83分钟;MS(ESIneg):m/z=451$[M-H]^-$。

[4006] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(s,1H),8.41(s,1H),8.38(s,1H),8.31(d,1H),8.04(d,1H),8.01-7.95(m,2H),7.91(dd,1H),7.63-7.58(m,2H),7.44-7.39(m,2H),7.34-7.27(m,3H),7.27-7.22(m,1H),4.97(s,1H),4.86(d,1H),1.28(s,3H),0.99(s,3H)。

[4007] 实施例1-4

[4008] 外消旋-N-[2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4009] 

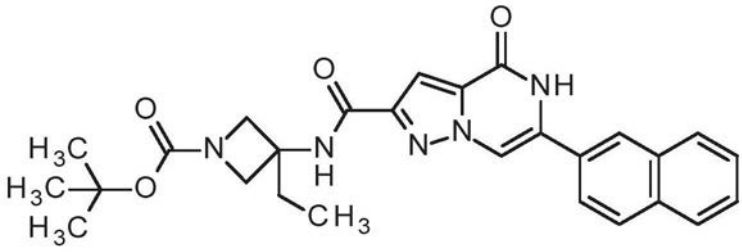
[4010] 向6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,1.50g,4.91mmol)在DMF(50.0ml)中的溶液中加入DIPEA(2.6ml,15mmol),随后加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.04g,5.40mmol)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(334mg,2.46mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。加入N-(2-氨基-2-苯基乙基)-N,N-二甲胺(888mg,5.40mmol),并将混合物在50℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水中,过滤沉淀,并用水和乙酸乙酯洗涤。将固体悬浮于水中,并用稀盐酸处理,直至获得澄清溶液。将水相用乙酸乙酯洗涤三次,并丢弃有机洗涤液。通过蒸馏从水相中除去残余的乙酸乙酯,并用DIPEA处理水相,直至达到碱性pH。将沉淀物过滤出,用水洗涤,并在50℃下干燥。将获得的固体溶于DMSO和水中,直至大部分物质溶解,并将混合物冻干,得到标题化合物。产量:1.21g(理论值的55%)。

[4011] LC/MS[方法3]:R_t=1.20分钟;MS(ESIpos):m/z=452$[M+H]^+$。

[4012] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.86(br.s,1H),8.62(d,1H),8.39(s,1H),8.23(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.96(m,2H),7.93-7.87(m,1H),7.64-7.57(m,2H),7.43(d,2H),7.39(s,1H),7.37-7.31(m,2H),7.28-7.22(m,1H),5.18-5.10(m,1H),2.90-2.80(m,1H),2.47-2.38(m,1H),2.22(s,6H)。

[4013] 实施例1-5

[4014] 3-乙基-3-({[6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[4015] 

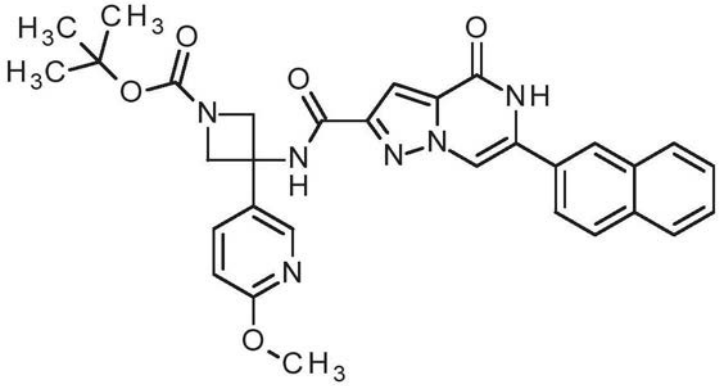
[4016] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(5.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,100mg,328μmol)、3-氨基-3-乙基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体8A,65.6mg,328μmol)、CDI(106mg,655μmol)和DMAP(20.0mg,164μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化反应混合物。产量:58.2mg(理论值的33%,纯度91%)。

[4017] LC/MS[方法3]:R_t=2.01分钟;MS(ESIneg):m/z=486[M-H]$^-$。

[4018] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(s,1H),8.87(s,1H),8.38(s,1H),8.15(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.96(m,2H),7.93-7.82(m,1H),7.64-7.57(m,2H),7.40(s,1H),4.11-3.95(m,2H),3.84-3.71(m,2H),1.94(q,2H),1.39(s,9H),0.86(t,3H)。

[4019] 实施例1-6

[4020] 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-({[6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[4021] 

[4022] 在室温下,将DIPEA(350μl,2.0mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(140mg,732μmol)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(550μl,0.60M的DMF溶液,330μmol)加入到6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,203mg,666μmol)和DMF(11.6ml)的混合物中。在室温下搅拌1.5小时后,加入3-氨基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体11A,220mg,纯度93%,732μmol)的DMF(2.0ml)溶液,并继续在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并有机层,静置后沉淀

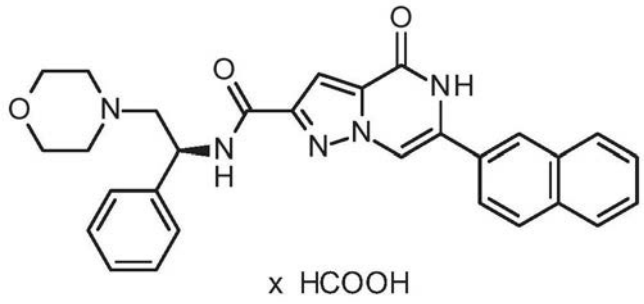
出固体。将沉淀物过滤出并干燥，得到标题化合物。产量：192mg（理论值的51％）。

[4023] LC/MS[方法3]：R_t＝1.94分钟；MS(ESIpos)：m/z＝567$[M+H]^+$。

[4024] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.90(s,1H)，9.63(s,1H)，8.38(s,1H)，8.26(d,1H)，8.15(s,1H)，8.05(d,1H)，8.02-7.96(m,2H)，7.89-7.86(m,1H)，7.83-7.80(m,1H)，7.64-7.58(m,2H)，7.40(s,1H)，6.85(d,1H)，4.38(br.d,2H)，4.30-4.14(m,2H)，3.84(s,3H)，1.41(s,9H)。

[4025] 实施例1-7

[4026] N-[(1S)-2-(吗啉-4-基)-1-苯基乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐

[4027] 

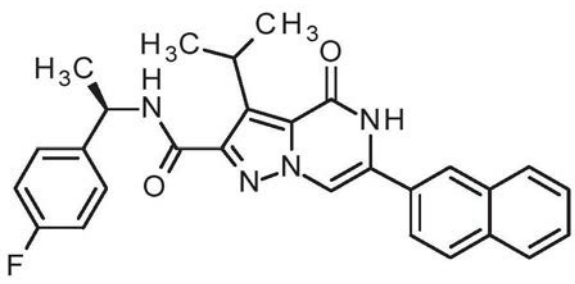
[4028] 将CDI(83.9mg，517μmol)和DMAP(15.8mg，129μmol)加入到6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A，78.9mg，259μmol)在DMF(2.11ml)中的溶液中，并将混合物在50℃下搅拌1小时。在单独的烧瓶中，将(1S)-2-(吗啉-4-基)-1-苯乙胺二盐酸盐(中间体14A，95.0mg，纯度76％，259μmol)溶于DMF(2.11ml)中，并加入三乙胺(110μl，780μmol)。将该混合物在室温下搅拌1小时，之后将其加入到先前制备的羧酸溶液中。将所得混合物在50℃下搅拌过夜。在冷却至室温后，加入水，并用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，并在减压下蒸发溶剂。将残余物溶于乙腈(2.00ml)中，将固体过滤出，并用额外量的乙腈(0.50ml)洗涤。将获得的滤饼溶于DMSO中，并通过RP-HPLC纯化，得到标题化合物。产量：8.60mg(理论值的6％)。

[4029] LC/MS[方法7]：R_t＝0.72分钟；MS(ESIpos)：m/z＝494$[M+H]^+$。

[4030] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.88(br.s,1H)，8.72(d,1H)，8.39(s,1H)，8.22(s,1H)，8.04(d,1H)，8.02-7.97(m,2H)，7.92-7.88(m,1H)，7.63-7.58(m,2H)，7.44(d,2H)，7.40(s,1H)，7.38-7.31(m,2H)，7.27-7.22(m,1H)，5.26-5.20(m,1H)，3.60-3.51(m,4H)，2.96-2.85(m,1H)，2.47-2.38(m,2H)。

[4031] 实施例1-8

[4032] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4033] 

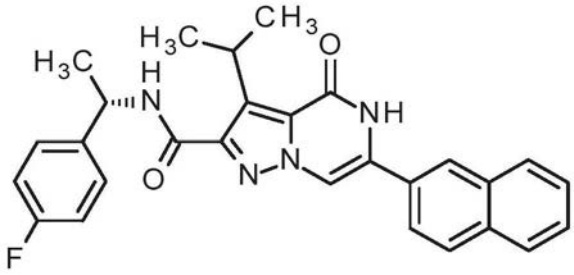
[4034] 将6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体19A,200mg,576μmol)溶于DMF(14.0ml)中,并加入(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(80.1mg,576μmol)、N,N-二异丙基乙胺(300μl,1.7mmol)和HATU(241mg,633μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水和二氯甲烷稀释,分离各层,并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并蒸发。通过制备型HPLC(方法P12)纯化残余物,得到标题化合物。产量:141mg(理论值的52%)。

[4035] LC/MS[方法33]:R_t=1.44分钟;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$。

[4036] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(s,1H),8.76(d,1H),8.37(s,1H),8.13(s,1H),8.02(d,1H),8.00-7.94(m,2H),7.92-7.82(m,1H),7.63-7.55(m,2H),7.51-7.42(m,2H),7.20-7.13(m,2H),5.21-5.13(m,1H),4.12-4.02(m,1H),1.48(d,3H),1.34(d,3H),1.32(d,3H)。

[4037] 实施例1-9

[4038] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4039] 

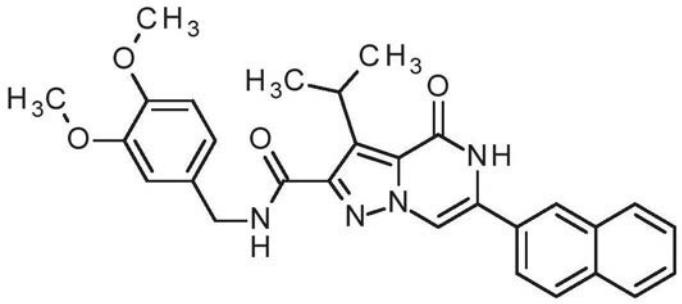
[4040] 将6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体19A,200mg,576μmol)溶于DMF(14.0ml)中,并加入(1S)-1-(4-氟苯基)乙胺(80.1mg,576μmol)、N,N-二异丙基乙胺(300μl,1.7mmol)和HATU(241mg,633μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水和二氯甲烷稀释,分离各层,并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并蒸发。通过制备型HPLC(方法P12)纯化残余物,得到标题化合物。产量:144mg(理论值的53%)。

[4041] LC/MS[方法33]:R_t=1.45分钟;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$。

[4042] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(s,1H),8.76(d,1H),8.37(s,1H),8.13(s,1H),8.02(d,1H),8.00-7.94(m,2H),7.92-7.82(m,1H),7.63-7.55(m,2H),7.51-7.42(m,2H),7.20-7.13(m,2H),5.21-5.13(m,1H),4.12-4.02(m,1H),1.48(d,3H),1.40-1.26(m,6H)。

[4043] 实施例1-10

[4044] N-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4045] 

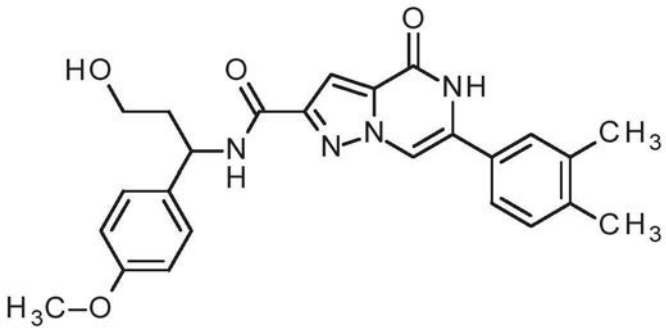
[4046] 将6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体19A,200mg,576μmol)溶于DMF(14.0ml)中,并加入1-(3,4-二甲氧基苯基)甲胺(96.3mg,576μmol)、N,N-二异丙基乙胺(300μl,1.7mmol)和HATU(241mg,633μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水和二氯甲烷稀释,分离各层,并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并蒸发。通过制备型HPLC(方法P12)纯化残余物,得到标题化合物。产量:153mg(理论值的54%)。

[4047] LC/MS[方法34]:R_t=1.34分钟;MS(ESIpos):m/z=497$[M+H]^+$。

[4048] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(br.s,1H),8.81-8.72(m,1H),8.36(s,1H),8.07(s,1H),8.01(d,1H),7.99-7.93(m,2H),7.91-7.80(m,1H),7.63-7.54(m,2H),7.02-6.95(m,1H),6.93-6.85(m,2H),4.41(d,2H),4.21-4.09(m,1H),3.74(s,3H),3.73(s,3H),1.37(d,6H)。

[4049] 实施例1-11

[4050] 外消旋-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4051] 

[4052] 将N,N-二异丙基乙胺(92μl,530μmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(40.6mg,212μmol)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(150μl,0.60M的DMF溶液,88μmol)加入到6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,50.0mg,176μmol)在DMF(2.5ml)中的溶液中,并将混合物在50℃下搅拌30分钟。然后,加入3-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙-1-醇(32.0mg,176μmol),并在50℃下继续搅拌2小时。在冷却至室温后,将反应混合物用水和乙腈稀释,并通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化,得到标题化合物。产量:25.1mg(理论值的32%)。

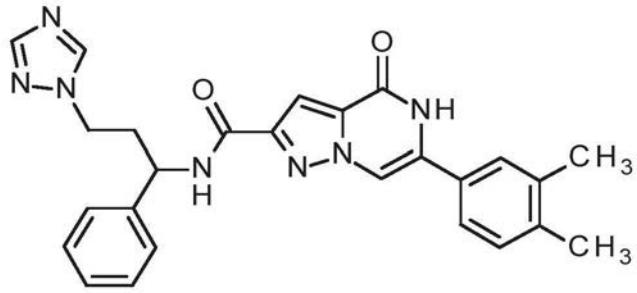
[4053] LC/MS[方法7]:R_t=0.87分钟;MS(ESIpos):m/z=447$[M+H]^+$。

[4054] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.60(br.s,1H),8.74(d,1H),7.96(s,1H),7.56(s,1H),7.48(d,1H),7.34-7.29(m,3H),7.25(d,1H),6.88(d,2H),5.16-5.10(m,1H),4.60-4.55(m,1H),3.73(s,3H),3.45-3.34(m,2H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),2.09-2.01(m,

1H),1.96-1.87(m,1H)。

[4055] 实施例1-12

[4056] 外消旋-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[1-苯基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4057] 

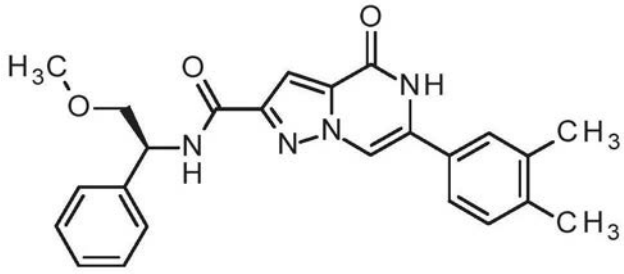
[4058] 根据通用方法步骤1-B,从在NMP(5.0ml)中的1-苯基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-1-胺(71.4mg,353μmol)、6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,100mg,353μmol)、DMAP(21.6mg,176μmol)和CDI(114mg,706μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物在50℃下搅拌6小时,然后冷却至室温后,并通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化,得到标题化合物。产量:99.1mg(理论值的60%)。

[4059] LC/MS[方法3]:R_t=1.62分钟;MS(ESIpos):m/z=468$[M+H]^+$。

[4060] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(s,1H),9.02(d,1H),8.47(s,1H),7.99(s,1H),7.95(s,1H),7.56(s,1H),7.47(d,1H),7.43-7.32(m,5H),7.26(d,2H),5.03-4.96(m,1H),4.29-4.19(m,2H),2.41-2.28(m,5H),2.28(s,3H)。

[4061] 实施例1-13

[4062] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4063] 

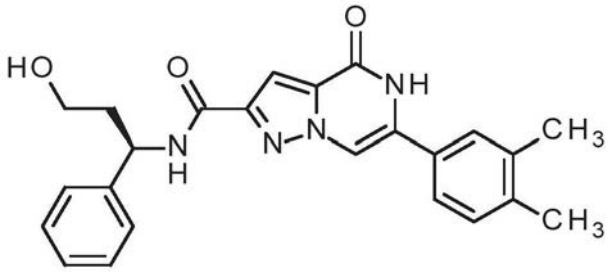
[4064] 根据通用方法步骤1-B,从在NMP(5.0ml)中的(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙胺(53.4mg,353μmol)、6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,100mg,353μmol)、CDI(114mg,706μmol)和DMAP(21.6mg,176μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:47.7mg(理论值的32%)。

[4065] LC/MS[方法3]:R_t=1.88分钟;MS(ESIpos):m/z=417$[M+H]^+$。

[4066] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.65(br.s,1H),8.72(d,1H),8.00(s,1H),7.57(s,1H),7.50-7.46(m,1H),7.46-7.41(m,2H),7.37-7.30(m,3H),7.30-7.24(m,2H),5.29-5.23(m,1H),3.76(dd,1H),3.60(dd,1H),3.30(s,3H),2.29(s,3H),2.28(s,3H)。

[4067] 实施例1-14

[4068] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-3-羟基-1-苯基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4069] 

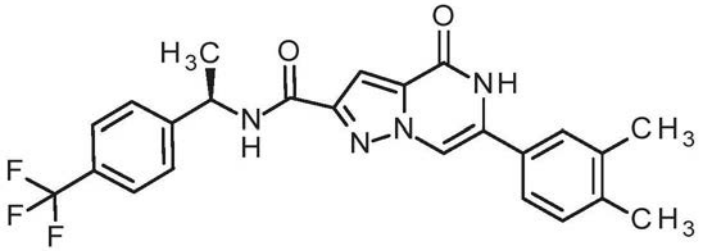
[4070] 根据通用方法步骤1-B,从在NMP(3.0ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,100mg,353μmol)、(3R)-3-氨基-3-苯基丙-1-醇(58.7mg,388μmol)、CDI(63.0mg,388μmol)和DMAP(21.6mg,176μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:50.4mg(理论值的34%)。

[4071] LC/MS[方法3]:R_t=1.64分钟;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$。

[4072] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.65(s,1H),8.83(d,1H),7.97(s,1H),7.56(s,1H),7.48(dd,1H),7.42-7.37(m,2H),7.37-7.29(m,3H),7.29-7.21(m,2H),5.22-5.15(m,1H),4.61(br.s,1H),3.47-3.38(m,2H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),2.13-2.03(m,1H),1.98-1.89(m,1H)。

[4073] 实施例1-15

[4074] 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-{(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4075] 

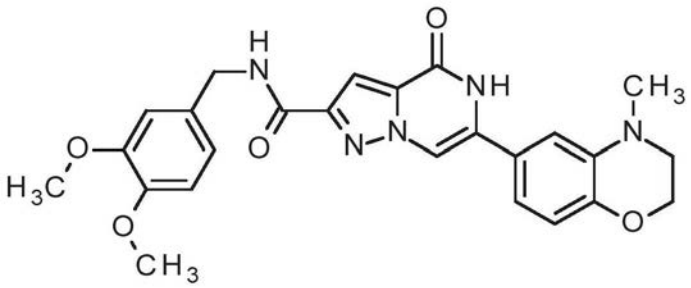
[4076] 根据通用方法步骤1-B,从在NMP(2.0ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,95.0mg,335μmol)、(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙胺(63.4mg,335μmol)、CDI(109mg,671μmol)和DMAP(20.5mg,168μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:84.2mg(理论值的55%)。

[4077] LC/MS[方法11]:R_t=3.59分钟;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[4078] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(s,1H),8.97(d,1H),7.95(s,1H),7.73-7.67(m,2H),7.67-7.61(m,2H),7.55(s,1H),7.47(dd,1H),7.38(s,1H),7.26(d,1H),5.28-5.19(m,1H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.53(d,3H)。

[4079] 实施例1-16

[4080] N-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4081] 

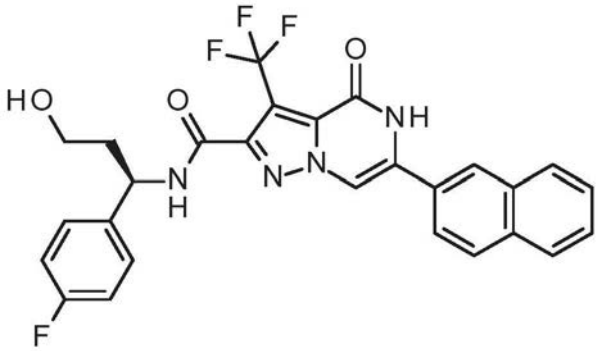
[4082] 将N,N-二异丙基乙胺(180μl,1.0mmol)、HATU(141mg,371μmol)和1-(3,4-二甲氧基苯基)甲胺(56.4mg,337μmol)加入到6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体31A,200mg,纯度55%,337μmol)在DMF(8.1ml)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。再次加入1-(3,4-二甲氧基苯基)甲胺(11.3mg,67.4μmol),并继续在室温下搅拌3天。加入另外的1-(3,4-二甲氧基苯基)甲胺(28.2mg,169μmol)和HATU(70.5mg,186μmol),并继续在室温下搅拌4小时。然后,将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。将滤液蒸发,并通过制备型HPLC(方法P13)纯化残余物,得到标题化合物。产量:127mg(理论值的79%)。

[4083] LC/MS[方法34]:R_t=1.01分钟;MS(ESIpos):m/z=476$[M+H]^+$。

[4084] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.63(br.s,1H),8.88(t,1H),7.90(d,1H),7.34(d,1H),7.03(d,1H),6.98-6.94(m,2H),6.91-6.87(m,1H),6.87-6.83(m,1H),6.75(d,1H),4.40(d,2H),4.31-4.22(m,2H),3.73(s,3H),3.72(s,3H),3.29-3.24(m,2H),2.92(s,3H)。

[4085] 实施例1-17

[4086] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4087] 

[4088] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(49.9mg,295μmol)、CDI(47.8mg,295μmol)和DMAP(16.4mg,134μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:29.0mg(理论值的20%)。

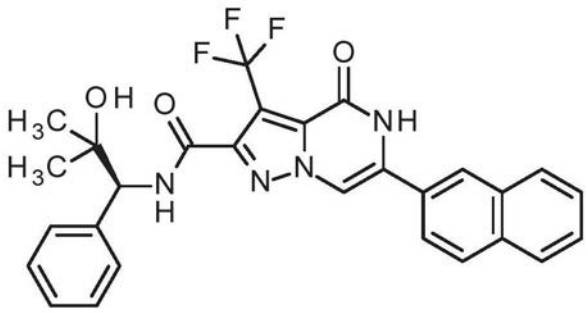
[4089] LC/MS[方法7]:R_t=0.96分钟;MS(ESIneg):m/z=523$[M-H]^-$。

[4090] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.23(s,1H),9.24(d,1H),8.40(d,2H),8.05(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.90(dd,1H),7.64-7.59(m,2H),7.44-7.39(m,2H),7.22-7.16

(m,2H),5.19-5.12(m,1H),4.58(br.s,1H),3.49-3.36(m,2H),2.03-1.94(m,1H),1.90-1.82(m,1H)。

[4091] 实施例1-18

[4092] N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4093] 

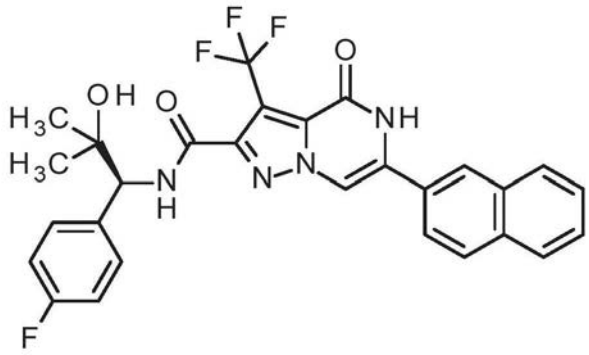
[4094] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、(1S)-1-氨基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇(中间体4A,48.7mg,295μmol)、CDI(47.8mg,295μmol)和DMAP(16.4mg,134μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:69.8mg(理论值的50%)。

[4095] LC/MS[方法7]:R_t=1.02分钟;MS(ESIpos):m/z=521$[M+H]^+$。

[4096] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.21(s,1H),8.89(d,1H),8.43(dd,2H),8.07-8.02(m,1H),8.02-7.97(m,2H),7.95-7.89(m,1H),7.64-7.58(m,2H),7.42(d,2H),7.35-7.29(m,2H),7.29-7.23(m,1H),4.93(d,1H),4.61(br.s,1H),1.20(s,3H),1.06(s,3H)。

[4097] 实施例1-19

[4098] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4099] 

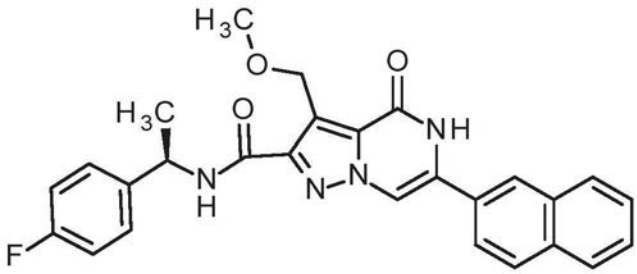
[4100] 根据通用方法步骤1-A,从在DMF(2.3ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,58.9mg,321μmol)、N,N-二异丙基乙胺(140μl,800μmol)和HATU(122mg,321μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:47.6mg(理论值的32%)。

[4101] LC/MS[方法7]:R_t=1.95分钟;MS(ESIneg):m/z=537$[M-H]^-$。

[4102] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.20(s,1H),8.91(d,1H),8.43(s,2H),8.04(d,1H),8.01-7.97(m,2H),7.91(dd,1H),7.65-7.58(m,2H),7.48-7.43(m,2H),7.17-7.12(m,2H),4.95(d,1H),4.63(br.s,1H),1.20(s,3H),1.05(s,3H)。

[4103] 实施例1-20

[4104] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4105] 

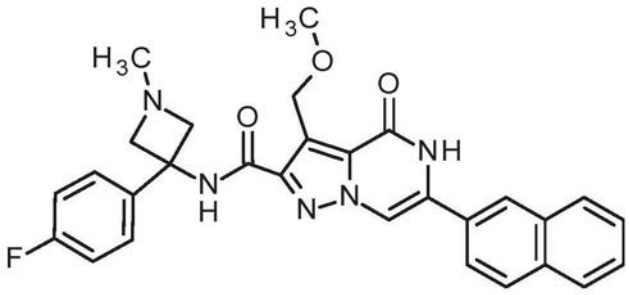
[4106] 将3-(甲氧基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体42A,120mg,343μmol)悬浮于DMF(4.4ml)中,并加入N,N-二异丙基乙胺(180μl,1.0mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(72.4mg,378μmol)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(340μl,0.50M的DMF溶液,170μmol)。将混合物在室温下搅拌90分钟,之后加入(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(46μl,340μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后倒入到水中。通过过滤收集沉淀物。将滤液用二氯甲烷萃取,并将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将残余物和先前收集的沉淀物合并,溶于二氯甲烷和甲醇中,并通过硅胶柱色谱法(10g硅胶,洗脱液:在环己烷中的梯度乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物。产量:63.5mg(理论值的39%)。

[4107] LC/MS[方法7]:R_t=1.07分钟;MS(ESIpos):m/z=471[M+H]$^+$。

[4108] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.71(br.s,1H),8.76(d,1H),8.38(s,1H),8.17(s,1H),8.04(d,1H),8.01-7.95(m,2H),7.88(dd,1H),7.65-7.55(m,2H),7.51-7.42(m,2H),7.20-7.13(m,2H),5.21-5.13(m,1H),4.97-4.88(m,2H),3.23(s,3H),1.50(d,3H)。

[4109] 实施例1-21

[4110] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-3-(甲氧基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4111] 

[4112] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.0ml)中的3-(甲氧基甲基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体42A,100mg,286μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,51.6mg,286μmol)、CDI(92.8mg,572μmol)和DMAP(17.5mg,143μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)

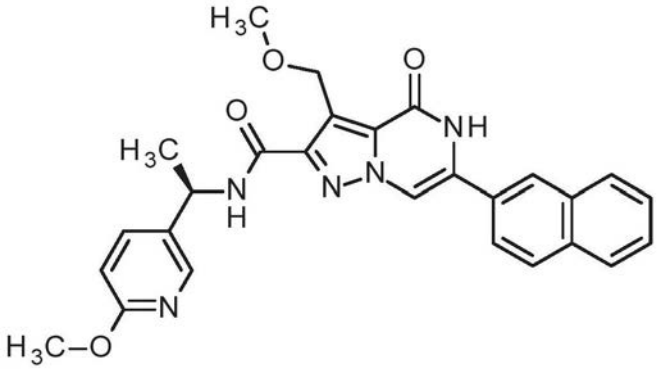
直接纯化反应混合物。将含有产物的级分合并并蒸发。通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的甲醇,梯度)进一步纯化残余物,得到标题化合物。产量:11.0mg(理论值的8%)。

[4113] LC/MS[方法3]:R_t=1.26分钟;MS(ESIpos):m/z=512$[M+H]^+$。

[4114] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.05(br.s,1H),9.38(s,1H),8.40-8.37(m,1H),8.14(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.88(dd,1H),7.68-7.58(m,4H),7.20-7.14(m,2H),4.89(s,2H),3.71(d,2H),3.46(d,2H),3.23(s,3H),2.34(s,3H)。

[4115] 实施例1-22

[4116] 3-(甲氧基甲基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4117] 

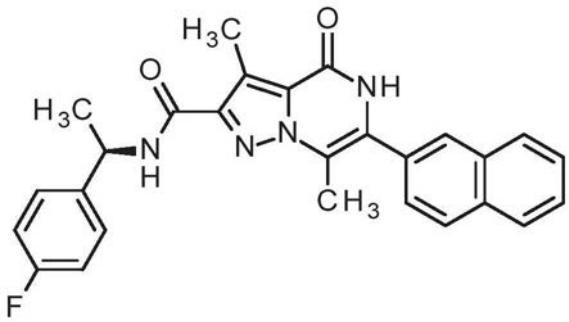
[4118] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.4ml)中的3-(甲氧基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体42A,100mg,286μmol)、(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙胺(中间体49A,47.9mg,315μmol)、CDI(51.1mg,315μmol)和DMAP(17.5mg,143μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:97.5mg(理论值的69%)。

[4119] LC/MS[方法7]:R_t=0.96分钟;MS(ESIpos):m/z=484$[M+H]^+$。

[4120] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.84(s,1H),8.78(d,1H),8.38(s,1H),8.21(d,1H),8.16(s,1H),8.04(d,1H),8.01-7.96(m,2H),7.87(dd,1H),7.80(dd,1H),7.63-7.58(m,2H),6.81(d,1H),5.20-5.11(m,1H),4.96-4.89(m,2H),3.83(s,3H),3.23(s,3H),1.51(d,3H)。

[4121] 实施例1-23

[4122] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4123] 

[4124] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(8.0ml)中的3,7-二甲基-6-(萘-2-

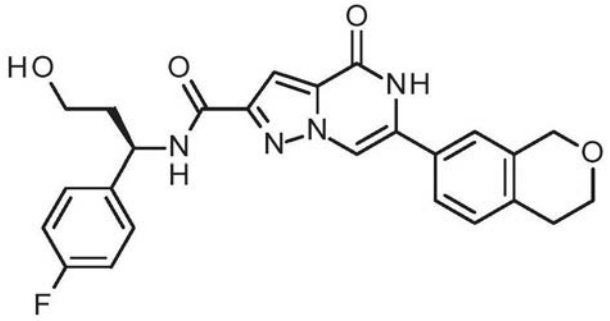
基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体57A,250mg,750μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(100μl,750μmol)、CDI(243mg,1.50mmol)和DMAP(45.8mg,375μmol)开始制备标题化合物。将混合物在50℃下搅拌3天。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:180mg(理论值的50%)。

[4125] LC/MS[方法3]:R_t=1.16分钟;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[4126] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.43(s,1H),8.55(d,1H),8.11-7.99(m,4H),7.65-7.58(m,3H),7.51-7.44(m,2H),7.20-7.13(m,2H),5.26-5.17(m,1H),2.64(s,3H),2.46-2.40(m,3H),1.52(d,3H)。

[4127] 实施例1-24

[4128] 6-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4129] 

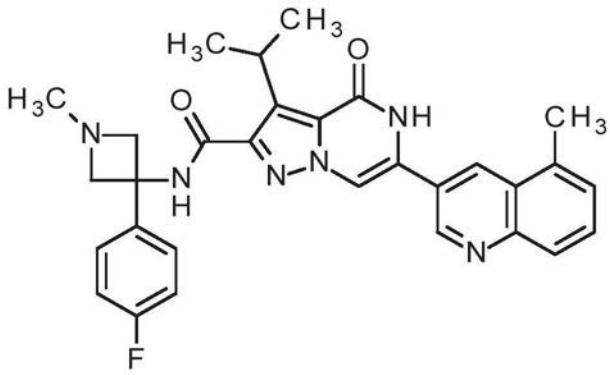
[4130] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(4.6ml,47mmol)中的6-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体66A,100mg,321μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(59.8mg,353μmol)、CDI(57.3mg,353μmol)和DMAP(19.6mg,161μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:64.8mg(理论值的44%)。

[4131] LC/MS[方法3]:R_t=1.44分钟;MS(ESIpos):m/z=463[M+H]$^+$。

[4132] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.69(s,1H),8.88(d,1H),7.97(s,1H),7.54(d,1H),7.47-7.41(m,3H),7.34(s,1H),7.26(d,1H),7.18-7.12(m,2H),5.22-5.15(m,1H),4.73(s,2H),4.54(br.s,1H),3.91(t,2H),3.48-3.39(m,2H),2.83(t,2H),2.12-2.02(m,1H),1.97-1.87(m,1H)。

[4133] 实施例1-25

[4134] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4135] 

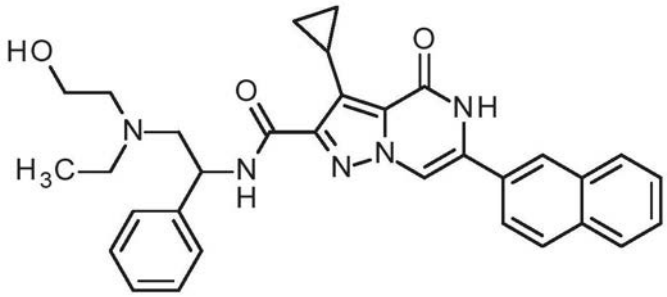
[4136] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(4.5ml)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体77A,100mg,276μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,54.7mg,304μmol)、HATU(126mg,331μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,830μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物过滤,通过制备型HPLC(方法P3)纯化滤液,得到标题化合物。产量:32.0mg(理论值的21%)。

[4137] LC/MS[方法3]:R_t=1.37分钟;MS(ESIneg):m/z=523$[M-H]^-$。

[4138] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.89(br.s,1H),9.38(s,1H),9.26(d,1H),8.84(d,1H),8.35(s,1H),7.91(d,1H),7.74-7.61(m,3H),7.52(d,1H),7.22-7.13(m,2H),4.08-3.98(m,1H),3.70(d,2H),3.44(d,2H),2.77(s,3H),2.33(s,3H),1.32(d,6H)。

[4139] 实施例1-26

[4140] 3-环丙基-N-[2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4141] 

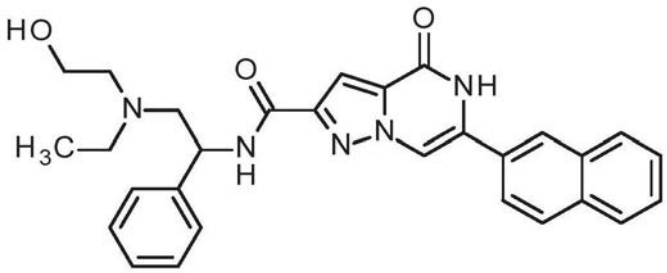
[4142] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的3-环丙基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体82A,75.0mg,217μmol)、(外消旋)-2-1(2-氨基-2-苯乙基)乙基氨基]乙醇(中间体85A,49.8mg,239μmol)、HATU(99.1mg,261μmol)和N,N-二异丙基乙胺(110μl,650μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物。将包含产物的级分合并,除去挥发物,并通过制备型HPLC(方法P6)进一步纯化残余物,得到标题化合物。产量:11.8mg(理论值的10%)。

[4143] LC/MS[方法3]:R_t=1.44分钟;MS(ESIpos):m/z=536$[M+H]^+$。

[4144] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.57(br.s,1H),8.60(d,1H),8.38(s,1H),8.13(s,1H),8.02(d,1H),8.00-7.95(m,2H),7.88(dd,1H),7.62-7.56(m,2H),7.46-7.38(m,2H),7.38-7.30(m,2H),7.28-7.22(m,1H),5.11-5.05(m,1H),4.31(t,1H),3.48-3.42(m,2H),2.90-2.71(m,3H),2.67-2.56(m,4H),1.27-1.16(m,2H),0.95(t,3H),0.90-0.81(m,2H)。

[4145] 实施例1-27

[4146] N-[2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4147] 

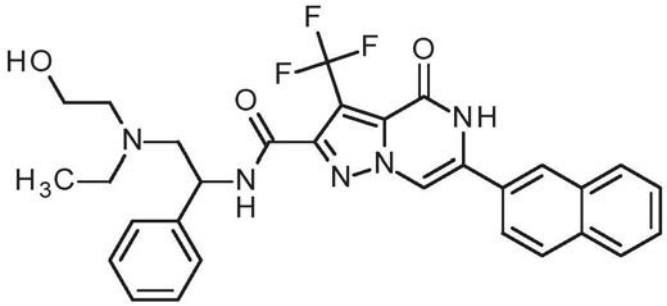
[4148] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(3.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,80.0mg,262μmol)、(外消旋)-2-1(2-氨基-2-苯乙基)乙基氨基]乙醇(中间体85A,60.0mg,288μmol)、HATU(120mg,314μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,790μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物用DMSO(5.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化。将包含产物的级分合并,除去挥发物,并通过制备型HPLC(方法P7)进一步纯化残余物,得到标题化合物。产量:25.0mg(理论值的19%)。

[4149] LC/MS[方法3]:R_t=1.26分钟;MS(ESIpos):m/z=496$[M+H]^+$。

[4150] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.80(br.s,1H),8.67(d,1H),8.39(s,1H),8.22(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.96(m,2H),7.89(dd,1H),7.63-7.58(m,2H),7.46-7.36(m,3H),7.36-7.28(m,2H),7.28-7.22(m,1H),5.14-5.07(m,1H),4.34(t,1H),3.51-3.40(m,2H),2.96-2.86(m,1H),2.84-2.76(m,1H),2.71-2.57(m,4H),0.94(t,3H)。

[4151] 实施例1-28

[4152] N-[2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4153] 

[4154] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,80.0mg,214μmol)、(外消旋)-2-[(2-氨基-2-苯乙基)乙基氨基]乙醇(中间体85A,49.1mg,236μmol)、HATU(97.8mg,257μmol)和N,N-二异丙基乙胺(110μl,640μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物用DMSO(5.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化。将包含产物的级分合并,除去挥发物,并通过制备型HPLC(方法P8)进一步纯化残余物,得到标题化合物。产量:30.0mg(理论值的25%)。

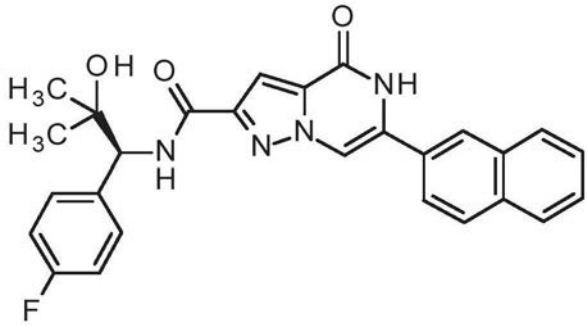
[4155] LC/MS[方法7]:R_t=0.76分钟;MS(ESIpos):m/z=564$[M+H]^+$。

[4156] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.99(br.s,1H),9.09(d,1H),8.43(s,1H),8.37(s,1H),8.04(d,1H),8.01-7.95(m,2H),7.92(dd,1H),7.65-7.55(m,2H),7.44-7.38(m,2H),7.38-7.32(m,2H),7.30-7.20(m,1H),5.14-5.07(m,1H),4.27(t,1H),3.46-3.39

(m,2H),2.85-2.70(m,2H),2.64-2.56(m,4H),0.93(t,3H)。

[4157] 实施例1-29

[4158] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4159] 

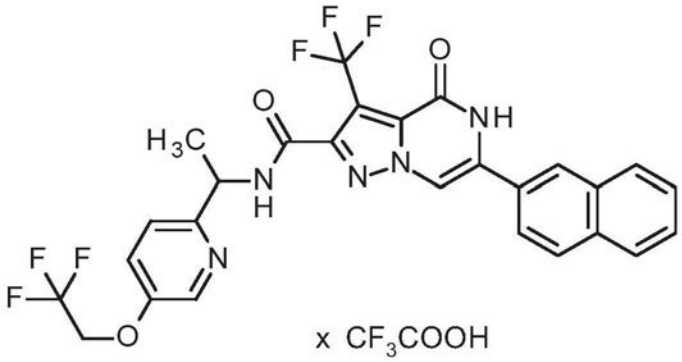
[4160] 根据通用方法步骤1-A,从在DMF(2.8ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,100mg,328μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,72.0mg,393μmol)、HATU(149mg,393μmol)和N,N-二异丙基乙胺(170μl,980μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水中。将沉淀物过滤出,用水洗涤并干燥。通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的甲醇,梯度)纯化获得的固体。产量:38.5mg(理论值的25%)。

[4161] LC/MS[方法3]:R_t=1.81分钟;MS(ESIpos):m/z=471[M+H]$^+$。

[4162] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(s,1H),8.41(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,1H),8.04(d,1H),8.02-7.94(m,2H),7.91(dd,1H),7.64-7.57(m,2H),7.49-7.42(m,2H),7.34(s,1H),7.18-7.10(m,2H),5.00(s,1H),4.88(d,1H),1.27(s,3H),0.98(s,3H)。

[4163] 实施例1-30

[4164] 6-(2-萘基)-4-氧代-N-[1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]乙基]-3-(三氟甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺三氟乙酸盐

[4165] 

[4166] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]乙胺二盐酸盐(94.2mg,321μmol)、HATU(122mg,321μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,800μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物。产量:106mg(理论值的57%)。

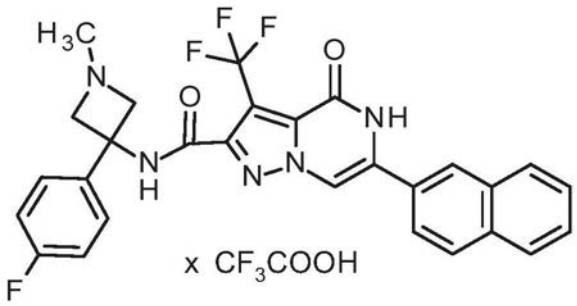
[4167] LC/MS[方法3]:R_t=2.06分钟;MS(ESIpos):m/z=576[M+H]$^+$。

[4168] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.23(s,1H),9.18(d,1H),8.43-8.39(m,2H),

8.37(d,1H),8.05(d,1H),8.03-7.97(m,2H),7.90(dd,1H),7.65-7.56(m,3H),7.44(d,1H),5.22-5.15(m,1H),4.88(q,2H),1.47(d,3H)。

[4169] 实施例1-31

[4170] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺三氟乙酸盐

[4171] 

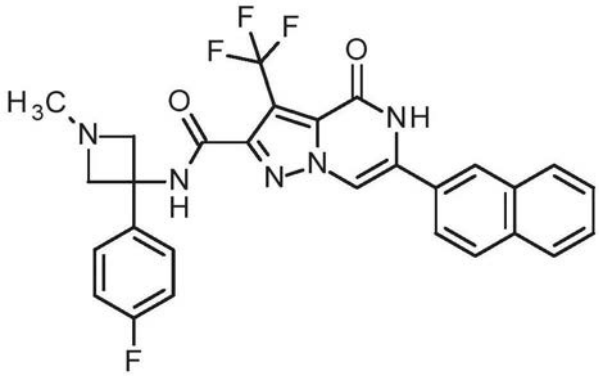
[4172] 根据通用方法步骤1-A,从在NMP(3.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,57.9mg,321μmol)、HATU(122mg,321μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,800μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物。产量:107mg(理论值的57%)。

[4173] LC/MS[方法3]:R_t=1.31分钟;MS(ESIpos):m/z=536$[M+H]^+$。

[4174] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.29(br.s,1H),10.56-10.45(m,0.5H),10.17-10.02(m,1.5H),8.39(s,1H),8.31-8.26(m,1H),8.06(d,1H),8.03-7.97(m,2H),7.88(dd,1H),7.71-7.59(m,3H),7.59-7.52(m,1H),7.40-7.24(m,2H),4.84-4.71(m,2H),4.64-4.40(m,2H),3.05-2.89(m,3H)。

[4175] 实施例1-32

[4176] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4177] 

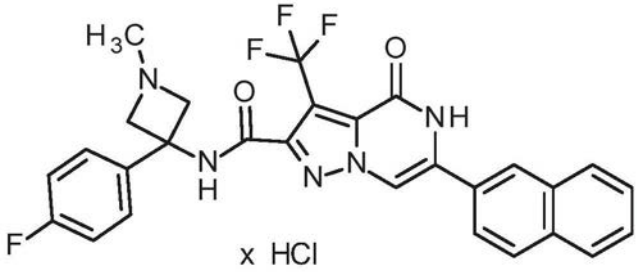
[4178] 根据通用方法步骤1-A,从在DMF(3.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,57.9mg,321μmol)、HATU(122mg,321μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,800μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并蒸发至干。通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的梯度甲醇)纯化残余物。产量:57.5mg(理论值的40%)。

[4179] LC/MS[方法7]:R_t=0.75分钟;MS(ESIpos):m/z=536[M+H]$^+$。

[4180] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.24(br.s,1H),9.77(s,1H),8.43-8.39(m,2H),8.05(d,1H),8.03-7.97(m,2H),7.90(dd,1H),7.68-7.58(m,4H),7.25-7.18(m,2H),3.69(d,2H),3.43(d,2H),2.34(s,3H)。

[4181] 实施例1-33

[4182] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐

[4183] 

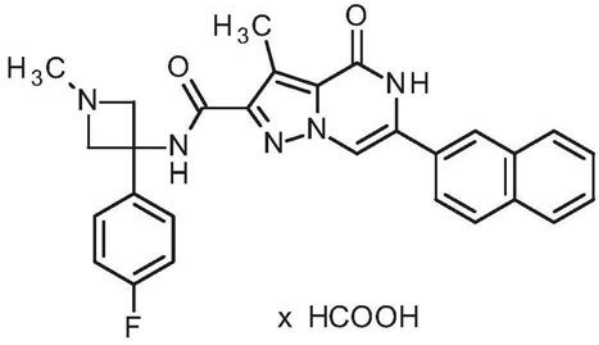
[4184] 向N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(实施例1-32,20.0mg,37.3μmol)在乙腈(2.0ml)中的溶液中加入盐酸(19μl,4.0M的1,4-二氧杂环己烷溶液,75μmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后冻干过夜,得到标题化合物。产量:21.3mg(定量)。

[4185] LC/MS[方法7]:R_t=0.74分钟;MS(ESIpos):m/z=536[M+H]$^+$。

[4186] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.28(br.s,1H),10.78-10.37(m,1H),10.20-10.09(m,1H),8.44-8.36(m,1H),8.33-8.28(m,1H),8.06(d,1H),8.04-7.97(m,2H),7.88(dd,1H),7.72-7.65(m,1H),7.65-7.59(m,2H),7.59-7.52(m,1H),7.37-7.26(m,2H),4.83-4.71(m,2H),4.57-4.41(m,2H),3.04-2.84(m,3H)。

[4187] 实施例1-34

[4188] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐

[4189] 

[4190] 向3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体88A,200mg,626μmol)的悬浮液中加入N,N-二异丙基乙胺(330μl,1.9mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(310μl,1.0M的DMF溶液,310μmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(132mg,689μmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,直至获得澄清溶液。加入3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,113mg,626μmol),并继续在室温下搅拌。在反应完全后,将反应混合物倒入到水中,并通过过滤收集沉淀物。将固体溶于乙腈和甲酸中,并通

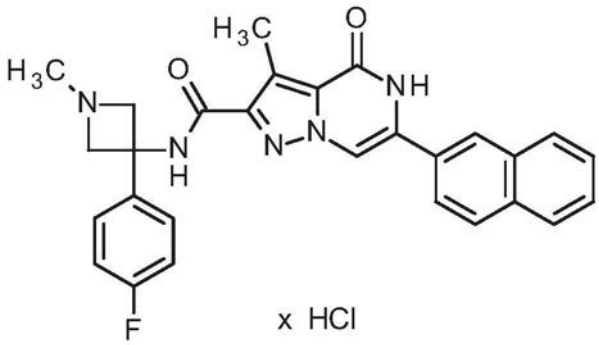
过制备型HPLC(方法P1)纯化溶液。产量:96.6mg(理论值的28%)。

[4191] LC/MS[方法3]:R_t=1.35分钟;MS(ESIpos):m/z=482[M+H]$^+$。

[4192] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(br.s,1H),9.30(s,1H),8.37(s,1H),8.17(s,1H),8.05-7.96(m,4H),7.86(dd,1H),7.67-7.57(m,4H),7.20-7.14(m,2H),3.74(d,2H),3.50(d,2H),2.59(s,3H),2.35(s,3H)。

[4193] 实施例1-35

[4194] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐

[4195] 

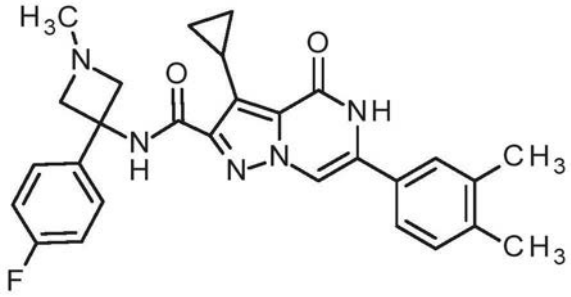
[4196] 在微热下,将N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐(实施例1-34,40.0mg,75.8μmol)溶于1,4-二氧杂环己烷(15.0ml)中。然后,加入盐酸(4.0ml,4.0M的1,4-二氧杂环己烷溶液,16mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。除去挥发物,并将残余物重新溶解在乙腈和水中,并冻干过夜,得到标题化合物。产量:40.4mg(定量)。

[4197] LC/MS[方法3]:R_t=1.29分钟;MS(ESIpos):m/z=482[M+H]$^+$。

[4198] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.71(s,1H),10.69-10.27(m,1H),9.79-9.61(m,1H),8.36(s,1H),8.06-7.93(m,4H),7.85(dd,1H),7.73-7.53(m,4H),7.35-7.24(m,2H),4.90-4.41(m,4H),2.90(br.s,3H),2.61(s,3H)。

[4199] 实施例1-36

[4200] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4201] 

[4202] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(3.0ml)中的3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体92A,60.0mg,186μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,36.8mg,204μmol)、HATU(84.7mg,223μmol)和N,N-二异丙基乙胺(97μl,560μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物用DMSO(5.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化。将包含产物的级分合并,除

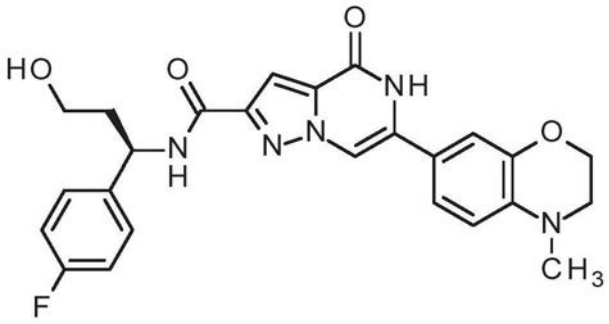
去挥发物，并通过制备型HPLC(方法P3)进一步纯化残余物，得到标题化合物。产量:11.0mg(理论值的12%)。

[4203] LC/MS[方法3]:R_t=1.38分钟;MS(ESIpos):m/z=486$[M+H]^+$。

[4204] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.34(br.s,1H),9.28(s,1H),7.85(s,1H),7.67-7.60(m,2H),7.55(br.s,1H),7.46(dd,1H),7.24(d,1H),7.21-7.13(m,2H),3.68(d,2H),3.42(d,2H),2.75-2.70(m,1H),2.32(s,3H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.14-1.08(m,2H),0.86-0.80(m,2H)。

[4205] 实施例1-37

[4206] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4207] 

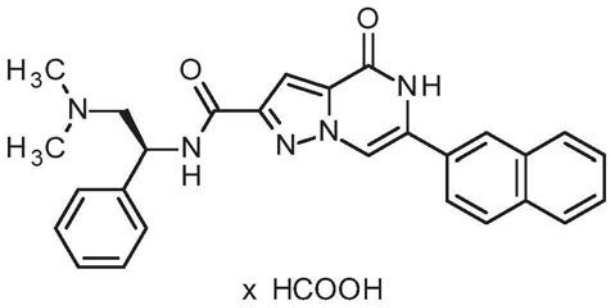
[4208] 根据通用方法步骤1-A，从在N-甲基吡咯烷酮(1.5ml)中的6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体98A，75.0mg，230μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(42.8mg，253μmol)、HATU(105mg，276μmol)和N,N-二异丙基乙胺(120μl，690μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后，过滤反应混合物，并通过制备型HPLC(方法P9)纯化滤液，得到标题化合物。产量:36.0mg(理论值的33%)。

[4209] LC/MS[方法3]:R_t=1.53分钟;MS(ESIpos):m/z=478$[M+H]^+$。

[4210] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.50(br.s,1H),8.84(d,1H),7.83(s,1H),7.47-7.40(m,2H),7.29(s,1H),7.21(dd,1H),7.19-7.11(m,2H),7.10(d,1H),6.76(d,1H),5.21-5.14(m,1H),4.61(t,1H),4.28-4.22(m,2H),3.47-3.34(m,2H),2.90(s,3H),2.11-2.02(m,1H),1.96-1.87(m,1H)。

[4211] 实施例1-38

[4212] N-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐

[4213] 

[4214] 向6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A，200mg，

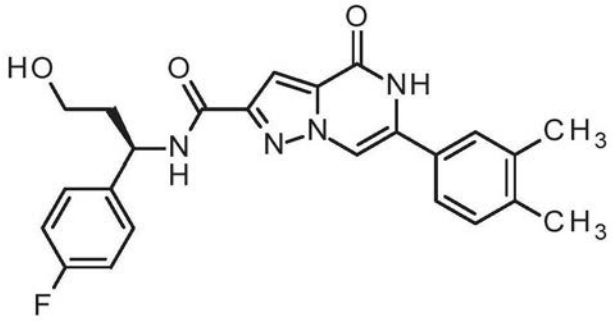
655μmol)在N-甲基吡咯烷酮(5.0ml)中的溶液中加入1-羟基-7-氮杂苯并三唑(660μl,0.50M的DMF溶液,330μmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(138mg,721μmol)和N,N-二异丙基乙胺(340μl,2.0mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入(1S)-N^2,N^2-二甲基-1-苯基乙烷-1,2-二胺(108mg,655μmol),并将混合物加热至50℃过夜。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:137mg(理论值的42%)。

[4215] LC/MS[方法7]:R_t=0.73分钟;MS(ESIpos):m/z=452$[M+H]^+$。

[4216] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.90(br.s,1H),8.65(d,1H),8.39(s,1H),8.23(s,1H),8.16(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.95(m,2H),7.89(dd,1H),7.64-7.57(m,2H),7.45-7.41(m,2H),7.39(s,1H),7.37-7.31(m,2H),7.28-7.22(m,1H),5.20-5.12(m,1H),2.96-2.82(m,1H),2.25(s,6H)。

[4217] 实施例1-39

[4218] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4219] 

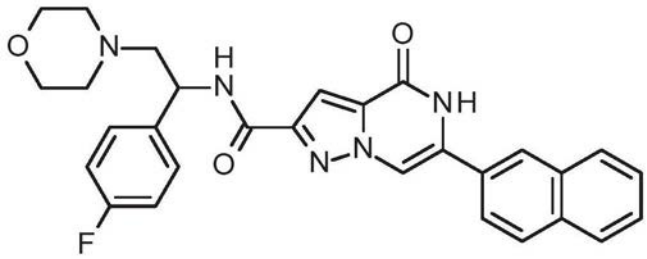
[4220] 根据通用方法步骤1-A,从在DMF(9.0ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,300mg,1.06mmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(215mg,1.27mmol)、N,N-二异丙基乙胺(550μl,3.2mmol)和HATU(483mg,1.27mmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水(100ml)中,过滤出沉淀物,用水洗涤,并在减压下干燥。通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的甲醇,梯度)纯化粗产物。产量:243mg(理论值的52%)。

[4221] LC/MS[方法3]:R_t=1.64分钟;MS(ESIpos):m/z=435$[M+H]^+$。

[4222] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.63(br.s,1H),8.87(d,1H),7.95(s,1H),7.56(s,1H),7.50-7.41(m,3H),7.33(s,1H),7.25(d,1H),7.19-7.12(m,2H),5.22-5.15(m,1H),4.62(t,1H),3.47-3.36(m,2H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),2.13-2.02(m,1H),1.97-1.88(m,1H)。

[4223] 实施例1-40

[4224] N-[1-(4-氟苯基)-2-吗啉代乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4225] 

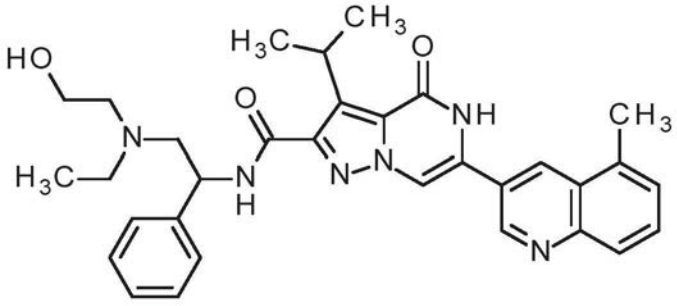
[4226] 向6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,20.5mg,纯度98%,65.6μmol)在DMF(1.0ml)中的溶液中加入1-羟基-7-氮杂苯并三唑(55μl,0.60M的DMF溶液,33μmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(13.8mg,72.2μmol)和N,N-二异丙基乙胺(46μl,260μmol)。在室温下搅拌1小时后,加入1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙胺二盐酸盐(21.4mg,纯度91%,65.6μmol),将混合物加热至50℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物倒入到水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并过滤。浓缩滤液,并将残余物在减压下干燥。将残余物用乙腈研磨,将沉淀物过滤出,用乙腈洗涤,并干燥。将固体溶于DMSO中,并通过制备型HPLC(方法P4)纯化溶液,得到标题化合物。产量:36.3mg(定量)。

[4227] LC/MS[方法3]:R_t=1.34分钟;MS(ESIpos):m/z=512$[M+H]^+$。

[4228] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(s,1H),8.76(d,1H),8.39(s,1H),8.20(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.95(m,2H),7.89(dd,1H),7.64-7.57(m,2H),7.52-7.45(m,2H),7.39(s,1H),7.19-7.13(m,2H),5.27-5.19(m,1H),3.60-3.48(m,4H),2.94-2.84(m,1H)。

[4229] 实施例1-41

[4230] N-[2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4231] 

[4232] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(4.5ml)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体77A,100mg,276μmol)、2-[(2-氨基-2-苯乙基)乙基氨基]乙醇(中间体85A,63.2mg,304μmol)、HATU(126mg,331μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,830μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,过滤反应混合物,并通过制备型HPLC(方法P3)纯化滤液,得到标题化合物。产量:48.0mg(理论值的30%)。

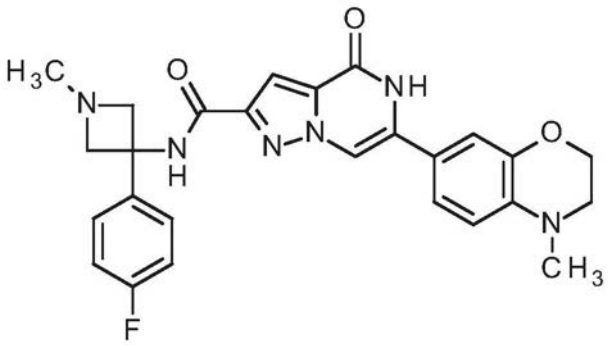
[4233] LC/MS[方法3]:R_t=1.43分钟;MS(ESIpos):m/z=551$[M+H]^+$。

[4234] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.87(br.s,1H),9.27(d,1H),8.84(d,1H),8.60(d,1H),8.39(s,1H),7.90(d,1H),7.74-7.68(m,1H),7.52(d,1H),7.42(d,2H),7.38-

7.31(m,2H),7.28-7.22(m,1H),5.14-5.07(m,1H),4.30(t,1H),4.14-4.05(m,1H),3.48-3.41(m,2H),2.92-2.84(m,1H),2.82-2.74(m,4H),2.65-2.55(m,4H),1.35(d,3H),1.33(d,3H),0.94(t,3H)。

[4235] 实施例1-42

[4236] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4237] 

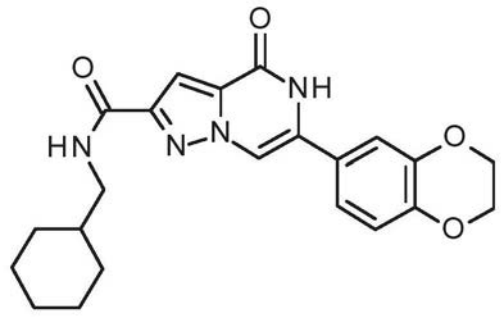
[4238] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(1.5ml)中的6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体98A,75.0mg,230μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,45.6mg,253μmol)、HATU(105mg,276μmol)和N,N-二异丙基乙胺(120μl,690μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,过滤反应混合物,并通过制备型HPLC(方法P7)纯化滤液,得到标题化合物。产量:28.0mg(理论值的25%)。

[4239] LC/MS[方法3]:R_t=1.09分钟;MS(ESIpos):m/z=489$[M+H]^+$。

[4240] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.52(br.s,1H),9.39(s,1H),7.81(s,1H),7.65-7.58(m,2H),7.28(d,1H),7.21(dd,1H),7.19-7.12(m,2H),7.10(d,1H),6.77(d,1H),4.28-4.22(m,2H),3.69(d,2H),3.48-3.41(m,2H),2.90(s,3H),2.31(s,3H)。

[4241] 实施例1-43

[4242] N-(环己基甲基)-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4243] 

[4244] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(5.0ml)中的6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体102A,100mg,319μmol)、1-环己基甲胺(42μl,320μmol)、CDI(104mg,638μmol)和DMAP(19.5mg,160μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,使混合物在盐水和乙酸乙酯之间分配。分离各层,并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并过滤。浓缩滤液,残余物从乙腈

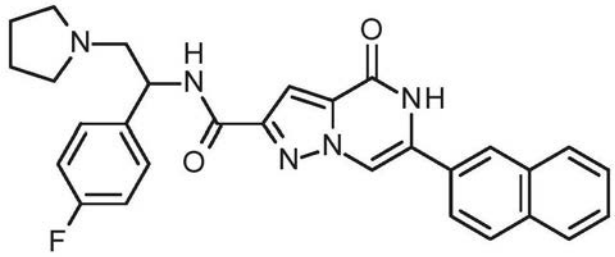
中结晶，得到标题化合物。产量：55.4mg（理论值的42％）。

[4245] LC/MS[方法7]：R_t＝0.97分钟；MS(ESIpos)：m/z＝407$[M+H]^+$。

[4246] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.61(s,1H)，8.35(t,1H)，7.90(s,1H)，7.31-7.28(m,2H)，7.23(dd,1H)，6.96(d,1H)，4.32-4.27(m,4H)，3.12(t,2H)，1.73-1.65(m,4H)，1.65-1.52(m,2H)，1.25-1.10(m,3H)，0.98-0.86(m,2H)。

[4247] 实施例1-44

[4248] N-[1-(4-氟苯基)-2-(吡咯烷-1-基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4249] 

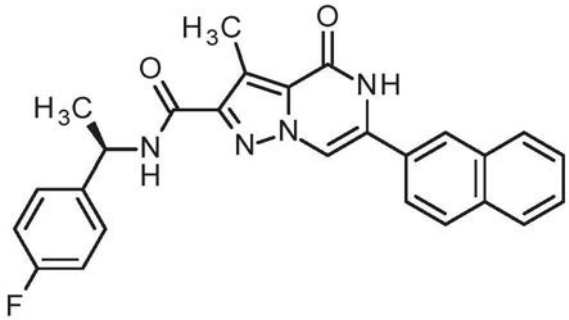
[4250] 向在DMF(3.7ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A，75.0mg，纯度98％，240μmol)中加入N,N-二异丙基乙胺(170μl，960μmol)，随后加入1-羟基-7-氮杂苯并三唑(200μl，0.60M的DMF溶液，120μmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(50.5mg，263μmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后，加入1-(4-氟苯基)-2-(吡咯烷-1-基)乙胺二盐酸盐(73.7mg，纯度91％，240μmol)，并将反应混合物加热至50℃过夜。在冷却至室温后，加入水，并将混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并过滤，并将滤液在减压下浓缩。将残余物用乙腈研磨，过滤出固体，用少量乙腈洗涤，并干燥。通过制备型HPLC(方法P3)进一步纯化固体物质，得到标题化合物。产量：48.0mg(理论值的40％)。

[4251] LC/MS[方法7]：R_t＝0.75min；MS(ESIpos)：m/z＝496$[M+H]^+$。

[4252] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.87(br.s,1H)，8.70(d,1H)，8.39(s,1H)，8.21(s,1H)，8.04(d,1H)，8.02-7.96(m,2H)，7.89(dd,1H)，7.63-7.58(m,2H)，7.51-7.45(m,2H)，7.39(s,1H)，7.18-7.13(m,2H)，5.18-5.11(m,1H)，3.01(dd,1H)，2.67-2.61(m,1H)，1.69-1.63(m,4H)。

[4253] 实施例1-45

[4254] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4255] 

[4256] 向3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体

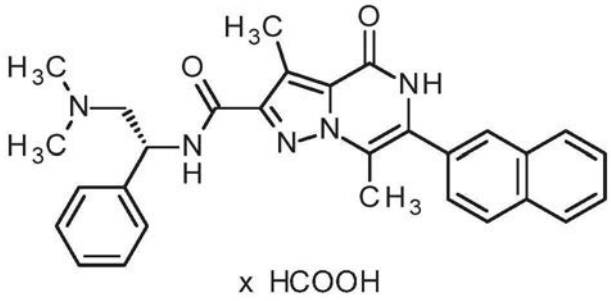
88A,500mg,1.57mmol)在DMF(20.0ml)中的悬浮液中加入N,N-二异丙基乙胺(820µl,4.7mmol),随后加入1-羟基-7-氮杂苯并三唑(1.3ml,0.60M的DMF溶液,780µmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(330mg,1.72mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后,加入(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(218mg,1.57mmol),并继续在室温下搅拌3天。将混合物倒入到水中,并过滤出沉淀物。将固体悬浮于乙酸乙酯中,并用碳酸氢钠水溶液洗涤悬浮液。过滤出固体物质并干燥,得到标题化合物。产量:302mg(理论值的42%)。

[4257] LC/MS[方法3]:R_t=2.15分钟;MS(ESIpos):m/z=439[M+H]$^+$。

[4258] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.56(br.s,1H),8.45(s,1H),8.38(br.s,1H),8.03(s,1H),7.99-7.90(m,4H),7.57-7.45(m,4H),7.19-7.12(m,2H),5.20-5.12(m,1H),2.60(s,3H),1.49(d,3H)。

[4259] 实施例1-46

[4260] N-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-苯乙基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐

[4261] 

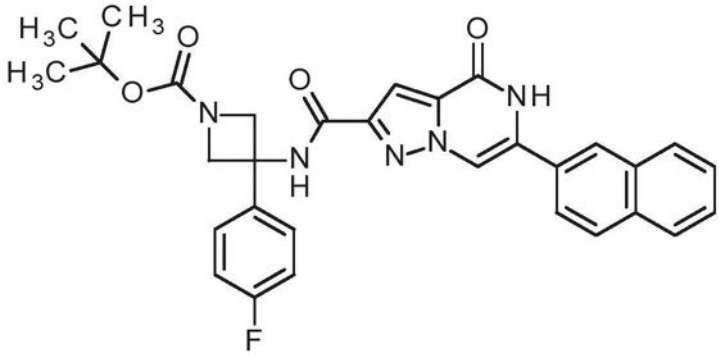
[4262] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.9ml)中的3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体57A,100mg,300µmol)、(1R)-N^2,N^2-二甲基-1-苯基乙烷-1,2-二胺(49.3mg,300µmol)、CDI(97.3mg,600µmol)和DMAP(18.3mg,150µmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:88.5mg(理论值的54%)。

[4263] LC/MS[方法3]:R_t=1.38分钟;MS(ESIpos):m/z=480[M+H]$^+$。

[4264] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.44(br.s,1H),8.43(d,1H),8.15(s,1H),8.10(s,1H),8.08-7.99(m,3H),7.66-7.58(m,3H),7.44(d,2H),7.38-7.31(m,2H),7.29-7.22(m,1H),5.23-5.15(m,1H),2.93-2.85(m,1H),2.64(s,3H),2.44(s,3H),2.26(s,6H)。

[4265] 实施例1-47

[4266] 3-(4-氟苯基)-3-({[6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[4267] 

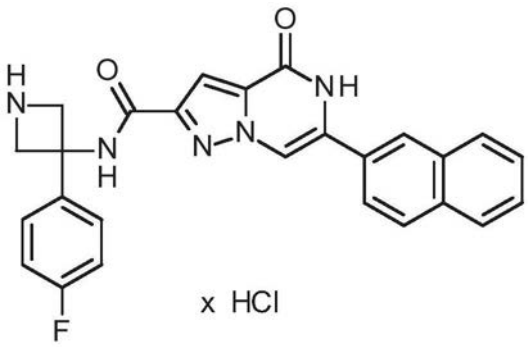
[4268] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(25.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,500mg,1.64mmol)、3-氨基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体103A,436mg,1.64mmol)、CDI(531mg,3.28mmol)和DMAP(100mg,819μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中,并将沉淀物过滤出,用水洗涤,并在减压下干燥,得到标题化合物。产量:198mg(理论值的22%)。

[4269] LC/MS[方法3]:R_t=2.09分钟;MS(ESIpos):m/z=576[M+Na]$^+$。

[4270] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.14(br.s,1H),9.63(s,1H),8.38(s,1H),8.15(s,1H),8.05(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.94-7.82(m,1H),7.65-7.57(m,2H),7.56-7.47(m,2H),7.40(s,1H),7.21(t,2H),4.39(br.d,2H),4.24-4.12(m,2H),1.41(s,9H)。

[4271] 实施例1-48

[4272] N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐

[4273] 

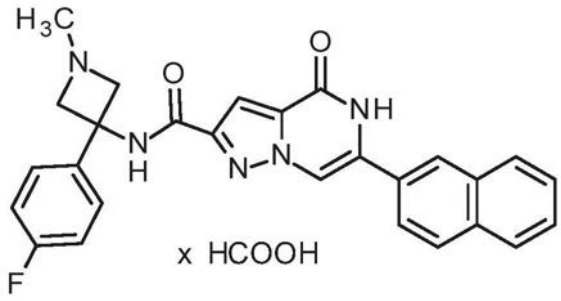
[4274] 向3-(4-氟苯基)-3-({[6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(实施例1-47,221mg,399μmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中加入苯甲醚(220μl,2.0mmol)和盐酸(500μl,4.0M的1,4-二氧杂环己烷溶液,2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,在减压下除去挥发物,并将残余物重新溶解在乙醇中,并再次蒸发至干。将该过程再重复两次。将残余物用乙腈研磨,固体通过过滤收集,并干燥,得到标题化合物。产量:170mg(理论值的85%)。

[4275] LC/MS[方法3]:R_t=1.19分钟;MS(ESIpos):m/z=454[M+H]$^+$。

[4276] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.94(s,1H),9.86(s,1H),9.57-9.34(m,1H),9.34-9.11(m,1H),8.38(s,1H),8.13(s,1H),8.05(d,1H),8.03-7.96(m,2H),7.88(dd,1H),7.66-7.58(m,4H),7.44(s,1H),7.33-7.21(m,2H),4.64-4.49(m,2H),4.49-4.38(m,2H)。

[4277] 实施例1-49

[4278] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐

[4279] 

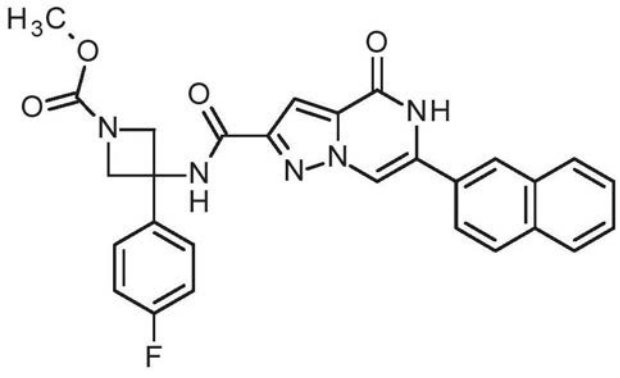
[4280] 将多聚甲醛(4.9mg,163μmol)加入到N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-48,80.0mg,163μmol)和乙酸(93μl,1.6mmol)在二氯甲烷(10ml)的混合物中,并将该混合物在室温下搅拌1小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠(51.9mg,245μmol),并在室温下继续搅拌过夜。再次加入三乙酰氧基硼氢化钠(34.6mg,163μmol),并在室温下继续搅拌5天。然后,加入甲醛水溶液(过量)和三乙酰氧基硼氢化钠(34.6mg,163μmol),并在室温下进一步继续搅拌过夜。加入水,并将混合物用碳酸氢钠水溶液中和。分离各层,并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(方法P1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:31.6mg(理论值的36%)。

[4281] LC/MS[方法7]:R_t=0.72分钟;MS(ESIpos):m/z=468$[M+H]^+$。

[4282] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.86(br.s,1H),9.45(s,1H),8.38(s,1H),8.20-8.17(m,1H),8.15(s,1H),8.05(d,1H),8.02-7.96(m,2H),7.88(dd,1H),7.67-7.57(m,4H),7.38(s,1H),7.21-7.12(m,2H),3.72(br.d,2H),3.48(br.d,2H),2.33(s,3H)。

[4283] 实施例1-50

[4284] 3-(4-氟苯基)-3-({[6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)氮杂环丁-1-甲酸甲酯

[4285] 

[4286] 向N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-48,100mg,纯度88%,180μmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(130μl,720μmol),随后加入氯甲酸甲酯(15μl,200μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去挥发物,并将残余物重新溶解于甲醇(5.0ml)中。加入DMAP(11.0mg,89.8μmol)和1-氨基丙烷(9μl,720μmol),并将混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩。使残余物在水和乙酸乙酯之间分配,分离层,并用乙酸乙酯萃取水层。将合

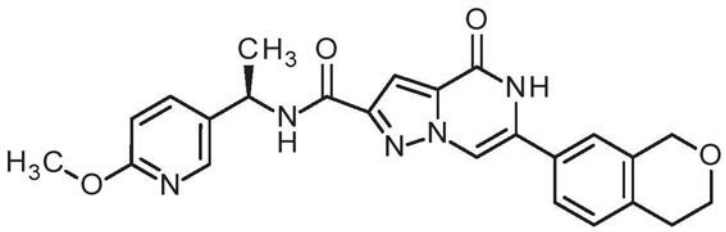
并的有机层用硫酸镁干燥，过滤，并浓缩滤液。通过制备型HPLC(方法P10)纯化残余物，得到标题化合物。产量:8.0mg(理论值的9%)。

[4287] LC/MS[方法3]:R_t=1.78分钟;MS(ESIpos):m/z=512$[M+H]^+$。

[4288] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.58(br.s,1H),9.65(s,1H),8.38(s,1H),8.15(s,1H),8.05(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.88(dd,1H),7.64-7.56(m,2H),7.56-7.49(m,2H),7.40(s,1H),7.28-7.14(m,2H),4.46(br.d,2H),4.24(br.d,2H),3.61(s,3H)。

[4289] 实施例1-51

[4290] 6-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4291] 

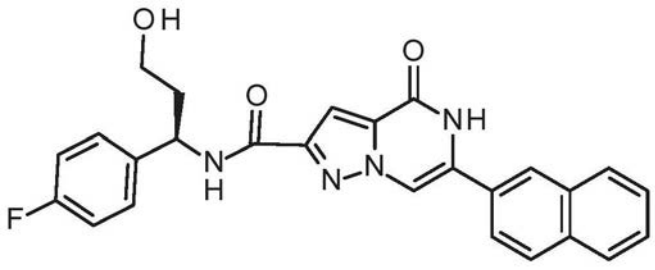
[4292] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.7ml)中的6-(3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体66A,100mg,321μmol)、(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙胺(中间体49A,53.8mg,353μmol)、CDI(57.3mg,353μmol)和DMAP(19.6mg,161μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后，将混合物用DMSO(5.0ml)稀释，并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化。将含有产物的级分合并，并冻干。将残余物溶于二氯甲烷中，并通过硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的甲醇，梯度)纯化，得到标题化合物。产量:42.3mg(理论值的30%)。

[4293] LC/MS[方法3]:R_t=1.48分钟;MS(ESIpos):m/z=446$[M+H]^+$。

[4294] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.69(s,1H),8.82(d,1H),8.19(d,1H),7.95(s,1H),7.79(dd,1H),7.53(dd,1H),7.44(s,1H),7.36(s,1H),7.26(d,1H),6.80(d,1H),5.19-5.11(m,1H),4.73(s,2H),3.94-3.88(m,2H),3.82(s,3H),2.88-2.79(m,2H),1.51(d,3H)。

[4295] 实施例1-52

[4296] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4297] 

[4298] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,90.0mg,295μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(54.9mg,324μmol)、CDI(52.6mg,324μmol)和DMAP(18.0mg,147μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后，通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物，得到标题

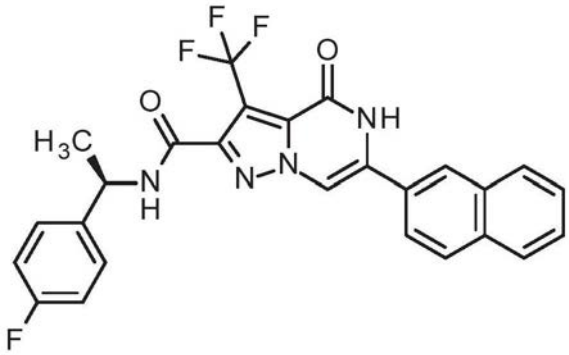
化合物。产量:59.2mg(理论值的44%)。

[4299] LC/MS[方法3]:R_t=1.69分钟;MS(ESIpos):m/z=457[M+H]$^+$。

[4300] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.87(s,1H),8.91(d,1H),8.40-8.37(m,1H),8.18(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.96(m,2H),7.88(dd,1H),7.63-7.58(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.38(s,1H),7.19-7.13(m,2H),5.23-5.16(m,1H),4.74-4.48(m,1H),3.49-3.39(m,2H),2.13-2.04(m,1H),1.98-1.89(m,1H)。

[4301] 实施例1-53

[4302] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4303] 

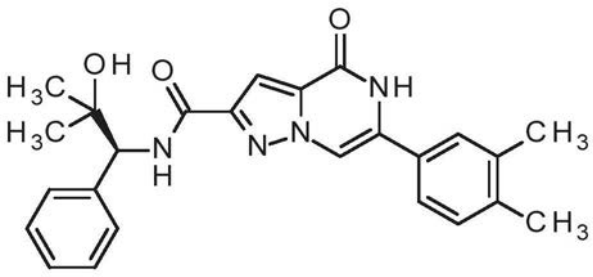
[4304] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(4.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(36μl,270μmol)、CDI(86.9mg,536μmol)和DMAP(16.4mg,134μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并过滤,将滤液在减压下浓缩。通过制备型HPLC(方法P2)纯化残余物,得到标题化合物。产量:64.6mg(理论值的49%)。

[4305] LC/MS[方法27]:R_t=1.40分钟;MS(ESIpos):m/z=495[M+H]$^+$。

[4306] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.24(s,1H),9.27(d,1H),8.40(d,2H),8.05(d,1H),8.03-7.97(m,2H),7.89(dd,1H),7.65-7.58(m,2H),7.47-7.40(m,2H),7.24-7.13(m,2H),5.20-5.12(m,1H),1.45(d,3H)。

[4307] 实施例1-54

[4308] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4309] 

[4310] 向6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,100mg,353μmol)在DMF(3.0ml)中的悬浮液中加入N,N-二异丙基乙胺(180μl,1.1mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(350μl,0.50M的DMF溶液,180μmol)和N-(3-二甲基氨基

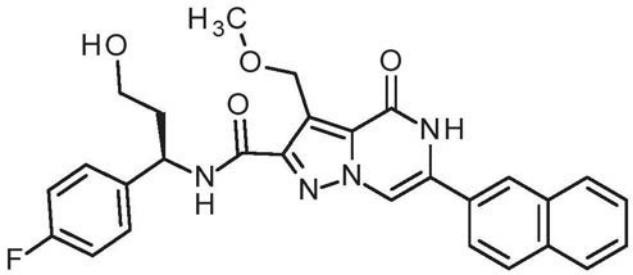
丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(74.4mg,388μmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后,加入DMAP(4.31mg,35.3μmol)和(1S)-1-氨基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇(中间体4A,64.2mg,388μmol),并将混合物在50℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中,并过滤出沉淀物,用水洗涤,并干燥。将固体溶于二氯甲烷中,并通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的梯度甲醇)纯化,得到标题化合物。产量:17.2mg(理论值的11%)。

[4311] LC/MS[方法3]:R_t=1.81分钟;MS(ESIpos):m/z=431[M+H]$^+$。

[4312] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.67(br.s,1H),8.28(d,1H),8.15(s,1H),7.61-7.58(m,1H),7.53-7.47(m,1H),7.40(d,2H),7.34-7.23(m,5H),4.95(s,1H),4.84(d,1H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.26(s,3H),0.98(s,3H)。

[4313] 实施例1-55

[4314] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-3-(甲氧基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4315] 

[4316] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.1ml)中的3-(甲氧基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体42A,100mg,286μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(53.3mg,315μmol)、CDI(51.1mg,315μmol)和DMAP(17.5mg,143μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:60.0mg(理论值的42%)。

[4317] LC/MS[方法3]:R_t=1.76分钟;MS(ESIpos):m/z=501[M+H]$^+$。

[4318] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.83(s,1H),8.85(d,1H),8.38(s,1H),8.17(d,1H),8.03(d,1H),8.01-7.95(m,2H),7.89(dd,1H),7.63-7.56(m,2H),7.48-7.40(m,2H),7.20-7.13(m,2H),5.23-5.15(m,1H),4.92(s,2H),3.51-3.42(m,2H),3.23(s,3H),2.10-1.98(m,1H),1.98-1.88(m,1H)。

[4319] 实施例1-56

[4320] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4321] 

[4322] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(4.5ml,46mmol)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体77A,100mg,

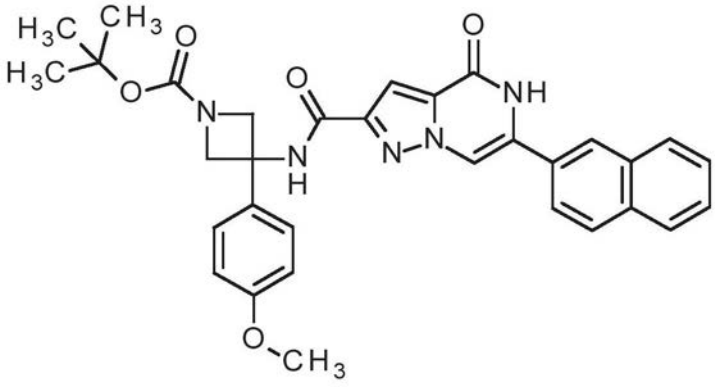
276μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(51.4mg,304μmol)、N,N-二异丙基乙胺(140μl,830μmol)和HATU(126mg,331μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,过滤反应混合物,并通过制备型HPLC(方法P7)纯化滤液,得到标题化合物。产量:61.0mg(理论值的42%)。

[4323] LC/MS[方法3]:R_t=1.82分钟;MS(ESIpos):m/z=514$[M+H]^+$。

[4324] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.87(br.s,1H),9.26(d,1H),8.86-8.81(m,2H),8.38(s,1H),7.90(d,1H),7.73-7.68(m,1H),7.52(d,1H),7.49-7.42(m,2H),7.20-7.14(m,2H),5.22-5.16(m,1H),4.62(t,1H),4.11-4.02(m,1H),3.48-3.37(m,2H),2.77(s,3H),2.09-2.00(m,1H),1.96-1.87(m,1H),1.34(d,3H),1.31(d,3H)。

[4325] 实施例1-57

[4326] 3-(4-甲氧基苯基)-3-({[6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[4327] 

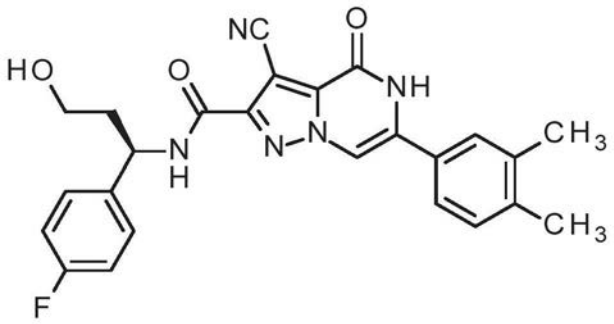
[4328] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(10.0ml)中的6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,200mg,655μmol)、3-氨基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体106A,182mg,655μmol)、CDI(212mg,1.31mmol)和DMAP(40.0mg,328μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化反应混合物。将含有产物的级分合并并蒸发。将残余物用乙腈研磨,固体通过过滤收集,用乙腈洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:160mg(理论值的43%)。

[4329] LC/MS[方法3]:R_t=2.06分钟;MS(ESIpos):m/z=566$[M+H]^+$。

[4330] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.90(br.s,1H),9.53(s,1H),8.38(s,1H),8.16(s,1H),8.05(d,1H),8.02-7.95(m,2H),7.88(d,1H),7.65-7.56(m,2H),7.44-7.35(m,3H),6.94(d,2H),4.38(d,2H),4.24-4.05(m,2H),3.75(s,3H),1.41(s,9H)。

[4331] 实施例1-58

[4332] 3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4333] 

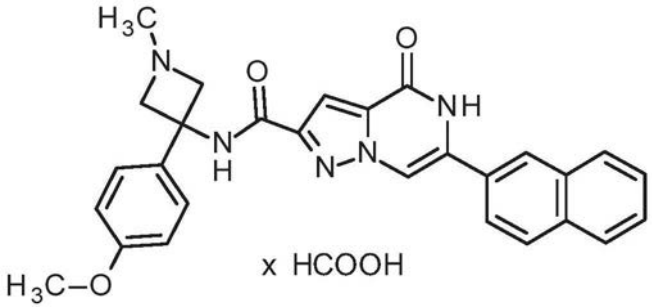
[4334] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.7ml)中的3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体108A,100mg,324μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(60.4mg,357μmol)、CDI(57.9mg,357μmol)和DMAP(19.8mg,162μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物用DMSO(5.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化溶液,得到标题化合物。产量:25.0mg(理论值的16%)。

[4335] LC/MS[方法11]:R_t=2.83分钟;MS(ESIpos):m/z=460$[M+H]^+$。

[4336] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.19(br.s,1H),9.18(d,1H),8.05(s,1H),7.57(s,1H),7.51-7.43(m,3H),7.28(d,1H),7.20-7.13(m,2H),5.22-5.16(m,1H),4.65(t,1H),3.47-3.33(m,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),2.13-2.04(m,1H),1.97-1.88(m,1H)。

[4337] 实施例1-59

[4338] N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐

[4339] 

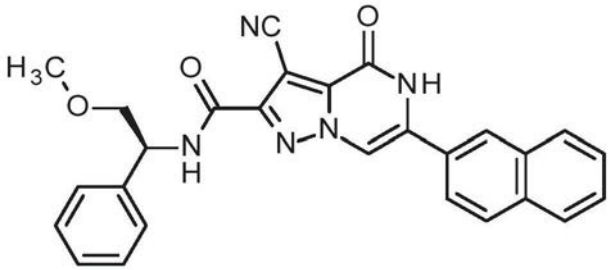
[4340] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(10.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,200mg,655μmol)、3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体109A,126mg,655μmol)、CDI(212mg,1.31mmol)和DMAP(40.0mg,328μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P1)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:207mg(理论值的60%)。

[4341] LC/MS[方法3]:R_t=1.19分钟;MS(ESIpos):m/z=480$[M+H]^+$。

[4342] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.52(br.s,1H),9.38(s,1H),8.38(s,1H),8.17(s,1H),8.15(s,1H),8.05(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.88(d,1H),7.64-7.58(m,2H),7.53-7.48(m,2H),7.38(s,1H),6.93-6.88(m,2H),3.83-3.75(m,2H),3.74(s,3H),3.65-3.57(m,2H),2.39(s,2H),2.35-2.35(m,1H)。

[4343] 实施例1-60

[4344] 3-氰基-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4345] 

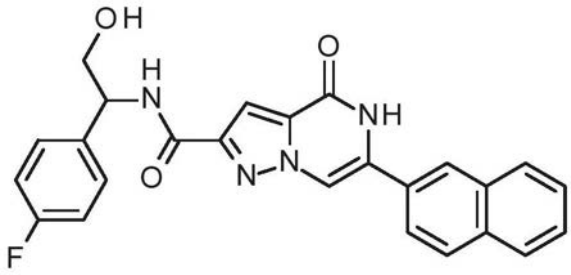
[4346] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体111A,100mg,303μmol)、(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙胺(50μl,330μmol)、CDI(54.0mg,333μmol)和DMAP(18.5mg,151μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,用1.0M的盐酸水溶液(1.0ml)和DMSO(5.0ml)稀释反应混合物,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化所得溶液,得到标题化合物。产量:44.3mg(理论值的32%)。

[4347] LC/MS[方法7]:R_t=1.02分钟;MS(ESIpos):m/z=464$[M+H]^+$。

[4348] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.41(s,1H),9.08(d,1H),8.40(s,1H),8.30(s,1H),8.06(d,1H),8.03-7.98(m,2H),7.89(dd,1H),7.65-7.59(m,2H),7.46(d,2H),7.39-7.32(m,2H),7.32-7.26(m,1H),5.30-5.23(m,1H),3.83-3.77(m,1H),3.70-3.55(m,1H)。

[4349] 实施例1-61

[4350] N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4351] 

[4352] 向6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,100mg,328μmol)和N,N-二异丙基乙胺(170μl,980μmol)在DMF(5.0ml)中的溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(69.1mg,360μmol)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(22.3mg,164μmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后,加入2-氨基-2-(4-氟苯基)乙醇(50.8mg,328μmol),并继续在室温下搅拌过夜,随后加热至50℃,保持5小时。在冷却至室温后,将混合物倒入到水中,沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并干燥,得到标题化合物。产量:66.1mg(理论值的44%)。

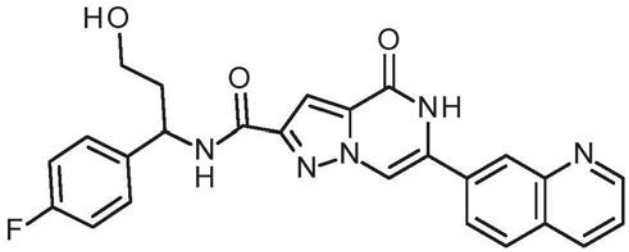
[4353] LC/MS[方法7]:R_t=0.90分钟;MS(ESIpos):m/z=443$[M+H]^+$。

[4354] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(br.s,1H),8.64(d,1H),8.39(s,1H),8.23(s,1H),8.04(d,1H),8.01-7.96(m,2H),7.89(dd,1H),7.64-7.57(m,2H),7.48-7.39(m,3H),7.20-7.12(m,2H),5.11-5.01(m,2H),3.79-3.67(m,2H)。

[4355] 实施例1-62

[4356] N-[1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-6-(7-喹啉基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-

甲酰胺

[4357] 

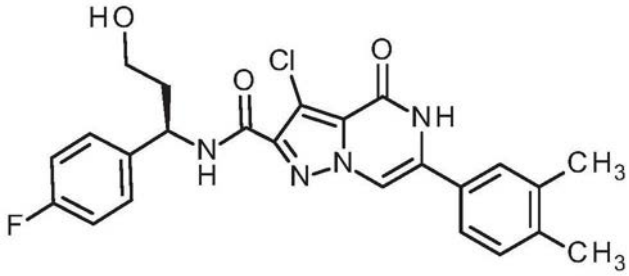
[4358] 将草酰氯(280μl,3.3mmol)加入到4-氧代-6-(喹啉-7-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体117A,200mg,653μmol)在二氯甲烷(5.5ml)中的悬浮液中,随后加入一滴DMF。在室温下搅拌1小时后,在减压下除去挥发物,并缓慢将残余物加入到3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(110mg,653μmol)和N,N-二异丙基乙胺(340μl,2.0mmol)在二氯甲烷(5.0ml)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。加入二氯甲烷和水,分离各层,并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC(方法P9)纯化残余物,得到标题化合物。产量:2.1mg(理论值的1%)。

[4359] LC/MS[方法7]:R_t=0.70分钟;MS(ESIpos):m/z=458[M+H]$^+$。

[4360] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.63(br.s,1H),8.99(dd,1H),8.91(d,1H),8.45(d,1H),8.43(dd,1H),8.25(s,1H),8.11(d,1H),7.99(dd,1H),7.61(dd,1H),7.48-7.42(m,2H),7.39(d,1H),7.19-7.13(m,2H),5.23-5.17(m,1H),4.63(t,1H),3.49-3.37(m,2H),2.12-2.04(m,1H),1.98-1.89(m,1H)。

[4361] 实施例1-63

[4362] 3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4363] 

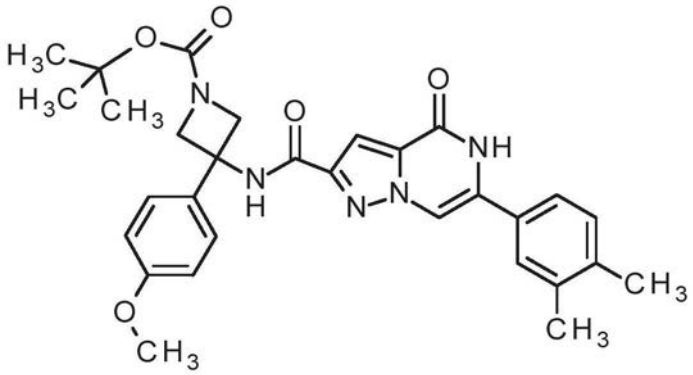
[4364] 根据通用方法步骤1-A,从在DMF(2.7ml)中的3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体121A,100mg,315μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(63.9mg,378μmol)、N,N-二异丙基乙胺(160μl,940μmol)和HATU(144mg,378μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(100ml)中,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的梯度甲醇)纯化残余物。产量:14.9mg(理论值的10%)。

[4365] LC/MS[方法3]:R_t=1.72分钟;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]$^+$。

[4366] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.57(br.s,1H),8.91(d,1H),7.94(s,1H),7.56(s,1H),7.49-7.40(m,3H),7.25(d,1H),7.19-7.13(m,2H),5.19-5.13(m,1H),4.62(t,1H),3.49-3.34(m,2H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),2.08-2.00(m,1H),1.94-1.87(m,1H)。

[4367] 实施例1-64

[4368] 3-({[6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[4369] 

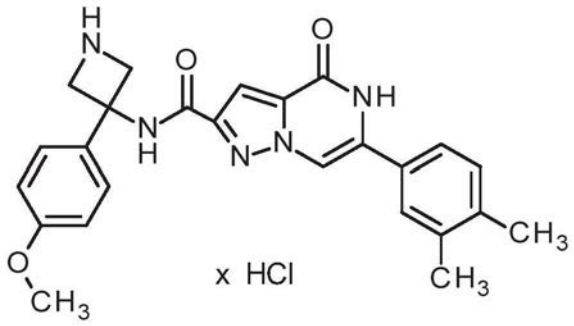
[4370] 将N,N-二异丙基乙胺(1.1ml,6.4mmol)加入到6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,600mg,2.12mmol)在DMF(20.0ml)中的悬浮液中,随后加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(447mg,2.33mmol)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(1.1ml,1.1mmol,1.0M的DMF溶液)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,之后加入3-氨基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体106A,590mg,2.12mmol)。在加入后,继续在室温下搅拌过夜。然后,加入DMAP(15mg,123μmol),并将混合物加热至50℃,保持3小时。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(150ml)中,沉淀物通过过滤收集,并用水洗涤。将固体溶于乙腈和水的混合物中,并冻干。产量:670mg(理论值的57%,纯度99%)。

[4371] LC/MS[方法3]:R_t=2.04分钟;MS(ESIpos):m/z=544$[M+H]^+$。

[4372] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.68(br.s,1H),9.50(s,1H),7.93(s,1H),7.56(s,1H),7.47(d,1H),7.41-7.33(m,3H),7.26(d,1H),6.93(d,2H),4.37(br.d,2H),4.24-3.98(m,2H),3.74(s,3H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.40(s,9H)。

[4373] 实施例1-65

[4374] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐

[4375] 

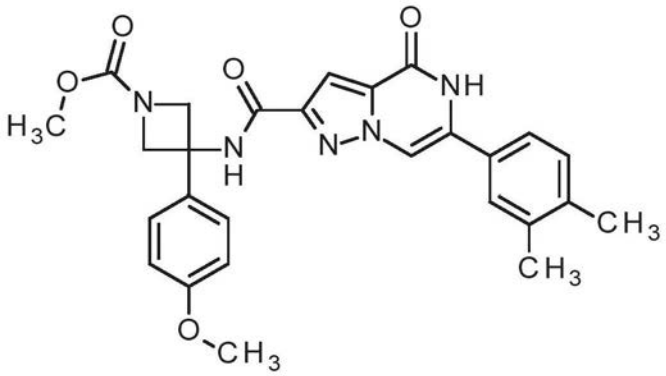
[4376] 在室温下,用盐酸(1.5ml,4.0M的1,4-二氧杂环己烷溶液,5.9mmol)和苯甲醚(640μl,5.9mmol)处理3-({[6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(实施例1-64,640mg,1.18mmol)在二氯甲烷(100ml)中的溶液4小时。然后将混合物在减压下浓缩,并将残余物重新溶于乙醇中,并再次浓缩至干。将该过程再重复三次。最后,将残余物干燥,得到粗的标题化合物,其

无需进一步纯化即可用于下一步。产量:580mg(理论值的80%,纯度78%)。

[4377] LC/MS[方法7]:R_t=0.65分钟;MS(ESIpos):m/z=444$[M+H]^+$。

[4378] 实施例1-66

[4379] 3-({[6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸甲酯

[4380] 

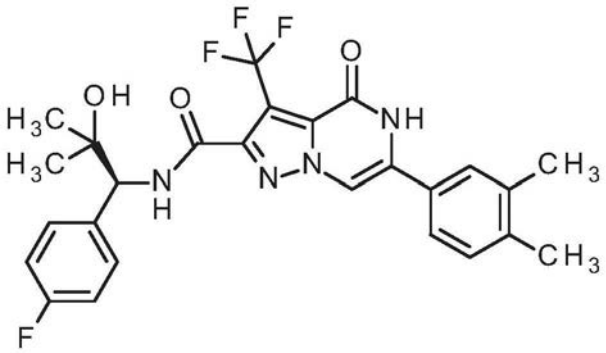
[4381] 向6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-65,80.0mg,167μmol)和N,N-二异丙基乙胺(87μl,500μmol)在二氯甲烷(10.0ml)中的溶液中加入氯甲酸甲酯(13μl,170μmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入水,并用二氯甲烷萃取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC(方法P1)纯化残余物,得到标题化合物。产量:40.2mg(理论值的48%)。

[4382] LC/MS[方法3]:R_t=1.76分钟;MS(ESIpos):m/z=502$[M+H]^+$。

[4383] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.68(s,1H),9.51(s,1H),7.93(s,1H),7.55(s,1H),7.47(dd,1H),7.42-7.34(m,3H),7.26(d,1H),6.93(d,2H),4.44(br.d,2H),4.21(br.d,2H),3.74(s,3H),3.60(s,3H),2.29(s,3H),2.28(s,3H)。

[4384] 实施例1-67

[4385] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4386] 

[4387] 将6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体125A,83.1mg,237μmol)、HATU(108mg,284μmol)和N,N-二异丙基乙胺(120μl,710μmol)在DMF(2.1ml)中的溶液在室温下搅拌10分钟,之后加入(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,52.0mg,284μmol)。在加入后,继续在室温下搅拌过夜。然后,加入水(10ml),沉淀物通过过滤收集,并用水洗涤。通过硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯

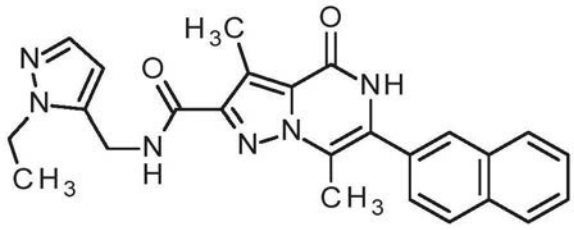
甲烷中的甲醇,梯度)纯化粗产物。产量:19.0mg(理论值的15%)。

[4388] LC/MS[方法7]:R_t=1.05分钟;MS(ESIpos):m/z=517$[M+H]^+$。

[4389] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.06(br.s,1H),8.88(d,1H),8.20(s,1H),7.61(s,1H),7.52(dd,1H),7.43-7.42(m,1H),7.46-7.41(m,1H),7.25(d,1H),7.18-7.10(m,2H),4.93(d,1H),4.65(br.s,1H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),1.23-1.16(m,3H),1.04(s,3H)。

[4390] 实施例1-68

[4391] N-[(1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4392] 

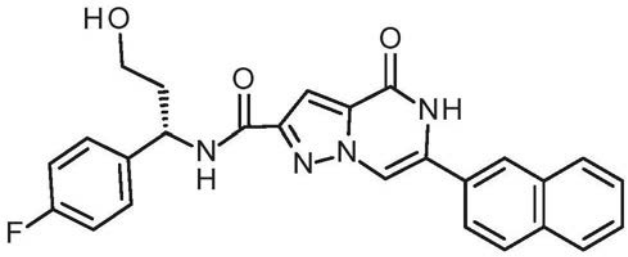
[4393] 将3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体75A,100mg,300μmol)、HATU(137mg,360μmol)和N,N-二异丙基乙胺(160μl,900μmol)在DMF(2.5ml)中的混合物在室温下搅拌30分钟。然后,加入1-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲胺(41.3mg,330μmol),并继续在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:87.6mg(理论值的66%)。

[4394] LC/MS[方法3]:R_t=1.77分钟;MS(ESIpos):m/z=441$[M+H]^+$。

[4395] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.44(s,1H),8.78(t,1H),8.09(s,1H),8.06-7.98(m,3H),7.64-7.58(m,3H),7.33(d,1H),6.17(d,1H),4.54(d,2H),4.20(q,2H),2.68(s,3H),2.40(s,3H),1.32(t,3H)。

[4396] 实施例1-69

[4397] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4398] 

[4399] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(2.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,90.0mg,295μmol)、(3S)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(54.9mg,324μmol)、HATU(52.6mg,324μmol)和N,N-二异丙基乙胺(150μl,880μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:35.3mg(理论值的25%,纯度95%)。

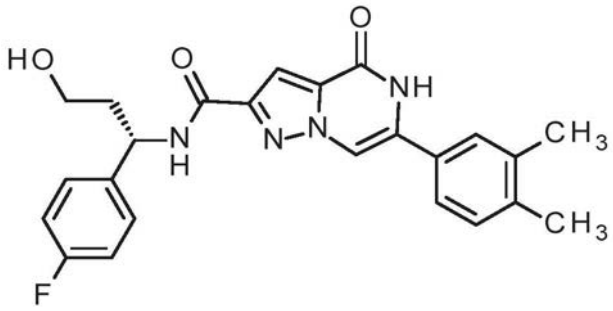
[4400] LC/MS[方法3]:R_t=1.67分钟;MS(ESIpos):m/z=457$[M+H]^+$。

[4401] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.87(s,1H),8.91(d,1H),8.38(s,1H),8.18

(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.96(m,2H),7.88(dd,1H),7.64-7.57(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.38(s,1H),7.19-7.13(m,2H),5.23-5.17(m,1H),4.58(br.s,1H),3.49-3.40(m,2H),2.13-2.03(m,1H),1.98-1.89(m,1H)。

[4402] 实施例1-70

[4403] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4404] 

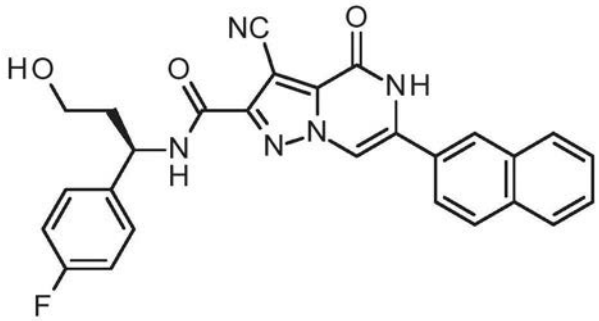
[4405] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(3.0ml,31mmol)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,100mg,353μmol)、(3S)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(65.7mg,388μmol)、CDI(63.0mg,388μmol)和DMAP(21.6mg,176μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:55.0mg(理论值的26%)。

[4406] LC/MS[方法3]:R_t=1.67分钟;MS(ESIpos):m/z=435[M+H]$^+$。

[4407] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.65(s,1H),8.87(d,1H),7.95(s,1H),7.56(s,1H),7.49-7.41(m,3H),7.33(s,1H),7.26(d,1H),7.18-7.12(m,2H),5.22-5.15(m,1H),4.62(t,1H),3.46-3.37(m,2H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),2.12-2.02(m,1H),1.97-1.88(m,1H)。

[4408] 实施例1-71

[4409] 3-氰基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4410] 

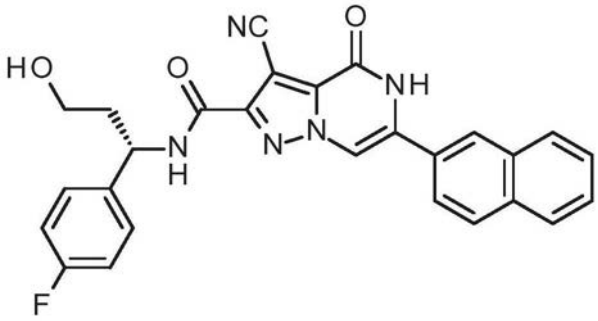
[4411] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体111A,100mg,303μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(56.3mg,333μmol)、CDI(54.0mg,333μmol)和DMAP(18.5mg,151μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:44.0mg(理论值的29%,纯度96%)。

[4412] LC/MS[方法3]:R_t=1.73分钟;MS(ESIneg):m/z=480[M-H]$^-$。

[4413] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.45(br.s,1H),9.21(d,1H),8.40(s,1H),8.26(s,1H),8.06(d,1H),8.03-7.97(m,2H),7.89(dd,1H),7.65-7.59(m,2H),7.52-7.44(m,2H),7.20-7.14(m,2H),5.24-5.17(m,1H),4.66(t,1H),3.50-3.37(m,2H),2.15-2.06(m,1H),1.99-1.89(m,1H)。

[4414] 实施例1-72

[4415] 3-氰基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4416] 

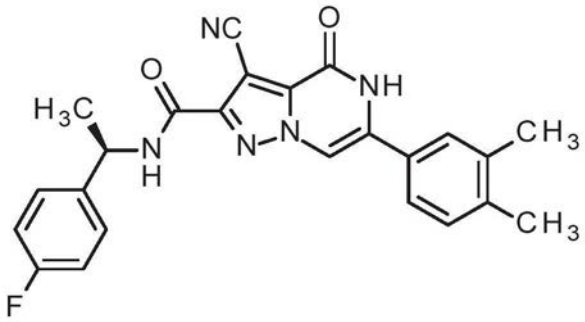
[4417] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体111A,100mg,303μmol)、(3S)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(56.3mg,333μmol)、CDI(54.0mg,333μmol)和DMAP(18.5mg,151μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:37.0mg(理论值的24%,纯度95%)。

[4418] LC/MS[方法3]:R_t=1.73分钟;MS(ESIpos):m/z=482[M+H]$^+$。

[4419] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.54(br.s,1H),9.18(d,1H),8.42(s,1H),8.25(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.96(m,2H),7.91(dd,1H),7.64-7.58(m,2H),7.50-7.42(m,2H),7.20-7.13(m,2H),5.24-5.16(m,1H),4.66(br.s,1H),3.47-3.39(m,2H),2.15-2.04(m,1H),1.99-1.89(m,1H)。

[4420] 实施例1-73

[4421] 3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4422] 

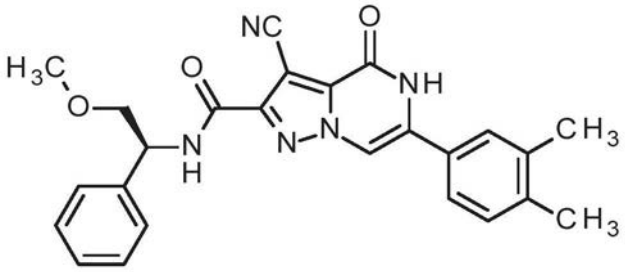
[4423] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.7ml)中的3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体108A,100mg,324μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(49.7mg,357μmol)、CDI(57.9mg,357μmol)和DMAP(19.8mg,162μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化,得到标题化合物。产量:20.0mg(理论值的13%,纯度94%)。

[4424] LC/MS[方法11]:R_t=3.34分钟;MS(ESIpos):m/z=430$[M+H]^+$。

[4425] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.20(br.s,1H),9.15(d,1H),8.04(s,1H),7.56(s,1H),7.51-7.44(m,3H),7.28(d,1H),7.20-7.13(m,2H),5.22-5.13(m,1H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.50(d,3H)。

[4426] 实施例1-74

[4427] 3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4428] 

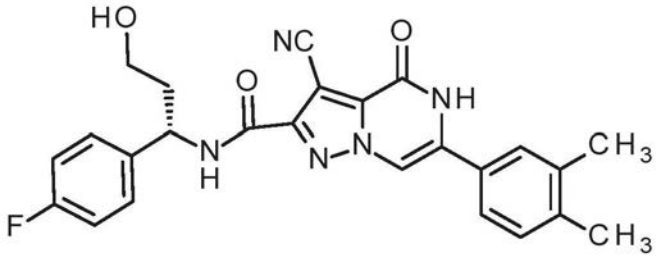
[4429] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.7ml)中的3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体108A,100mg,324μmol)、(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺(54.0mg,357μmol)、CDI(57.9mg,357μmol)和DMAP(19.8mg,162μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化,得到标题化合物。产量:34.5mg(理论值的24%)。

[4430] LC/MS[方法7]:R_t=1.01分钟;MS(ESIpos):m/z=442$[M+H]^+$。

[4431] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.19(br.s,1H),9.04(d,1H),8.09(s,1H),7.58(s,1H),7.49(dd,1H),7.47-7.42(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.31-7.25(m,2H),5.29-5.23(m,1H),3.79(dd,1H),3.59(dd,1H),3.30(s,3H),2.29(s,3H),2.28(s,3H)。

[4432] 实施例1-75

[4433] 3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4434] 

[4435] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.7ml)中的3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体108A,100mg,324μmol)、(3S)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(60.4mg,357μmol)、CDI(57.9mg,357μmol)和DMAP(19.8mg,162μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化,得到标题化合物。产量:25.0mg(理论值的17%)。

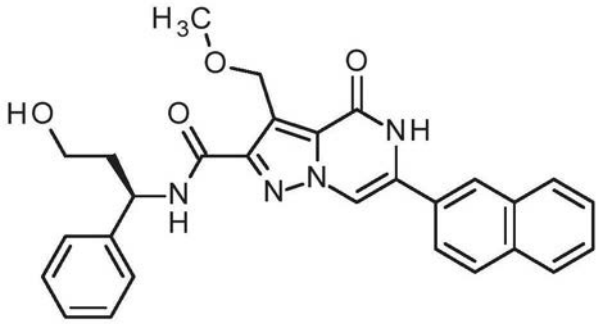
[4436] LC/MS[方法3]:R_t=1.70分钟;MS(ESIneg):m/z=458$[M-H]^-$。

[4437] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.19(br.s,1H),9.18(d,1H),8.05(s,1H),7.57(s,1H),7.52-7.42(m,3H),7.28(d,1H),7.20-7.13(m,2H),5.22-5.16(m,1H),4.65(t,

1H),3.48-3.34(m,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),2.14-2.04(m,1H),1.98-1.88(m,1H)。

[4438] 实施例1-76

[4439] N-[(1R)-3-羟基-1-苯基丙基]-3-(甲氧基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4440] 

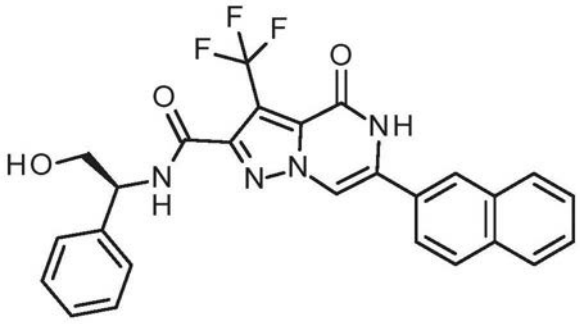
[4441] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.1ml)中的3-(甲氧基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体42A,100mg,286μmol)、(3R)-3-氨基-3-苯基丙-1-醇(47.6mg,315μmol)、CDI(51.1mg,315μmol)和DMAP(17.5mg,143μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:59.0mg(理论值的43%)。

[4442] LC/MS[方法3]:R_t=1.74分钟;MS(ESIpos):m/z=483$[M+H]^+$。

[4443] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.83(s,1H),8.81(d,1H),8.39(s,1H),8.19(s,1H),8.03(d,1H),8.01-7.95(m,2H),7.89(dd,1H),7.64-7.56(m,2H),7.44-7.38(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.29-7.18(m,1H),5.23-5.15(m,1H),4.93(s,2H),3.59-3.32(m,3H),3.23(s,3H),2.11-1.90(m,2H)。

[4444] 实施例1-77

[4445] N-[(1S)-2-羟基-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4446] 

[4447] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、(2S)-2-氨基-2-苯基乙-1-醇(40.4mg,295μmol)、CDI(47.8mg,295μmol)和DMAP(16.4mg,134μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:79.0mg(理论值的60%)。

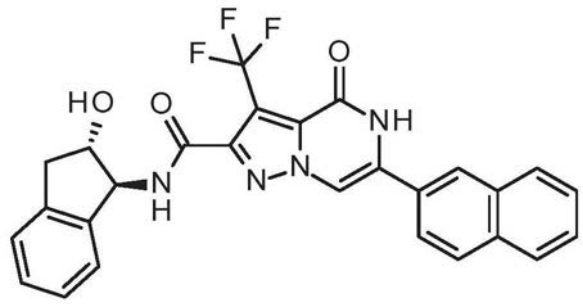
[4448] LC/MS[方法3]:R_t=1.75分钟;MS(ESIneg):m/z=491$[M-H]^-$。

[4449] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.23(s,1H),9.10(d,1H),8.41(d,2H),8.05

(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.90(dd,1H),7.64-7.59(m,2H),7.42-7.30(m,4H),7.30-7.24(m,1H),5.10-4.98(m,1H),3.67(d,2H)。

[4450] 实施例1-78

[4451] N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4452] 

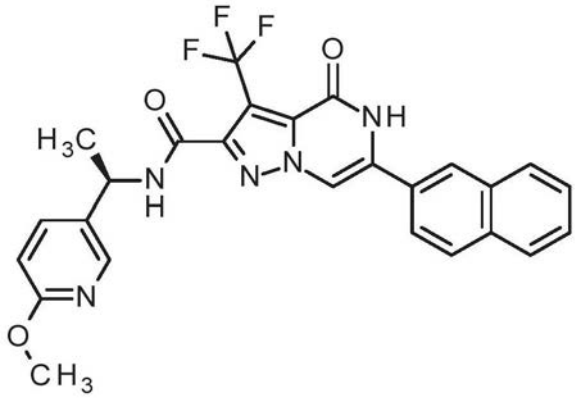
[4453] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、(1S,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(40.4mg,295μmol)、CDI(47.8mg,295μmol)和DMAP(16.4mg,134μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:29.0mg(理论值的21%)。

[4454] LC/MS[方法3]:R_t=1.82分钟;MS(ESIneg):m/z=503$[M-H]^-$。

[4455] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.24(s,1H),9.15(d,1H),8.41(s,1H),8.37(s,1H),8.05(d,1H),8.03-7.97(m,2H),7.89(dd,1H),7.64-7.58(m,2H),7.26-7.18(m,4H),5.38(d,1H),5.29-5.23(m,1H),4.42-4.34(m,1H),3.22-3.15(m,1H),2.76(dd,1H)。

[4456] 实施例1-79

[4457] N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4458] 

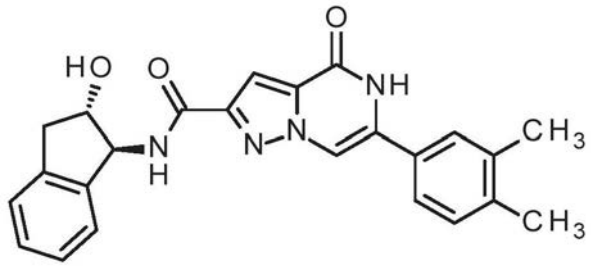
[4459] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.2ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺(中间体49A,44.8mg,295μmol)、CDI(47.8mg,295μmol)和DMAP(16.4mg,134μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:64.7mg(理论值的48%)。

[4460] LC/MS[方法7]:R_t=0.99分钟;MS(ESIpos):m/z=508$[M+H]^+$。

[4461] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.24(s,1H),9.28(d,1H),8.42-8.37(m,2H),8.19(d,1H),8.05(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.89(dd,1H),7.74(dd,1H),7.64-7.59(m,2H),6.83(d,1H),5.18-5.11(m,1H),3.84(s,3H),1.46(d,3H)。

[4462] 实施例1-80

[4463] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4464] 

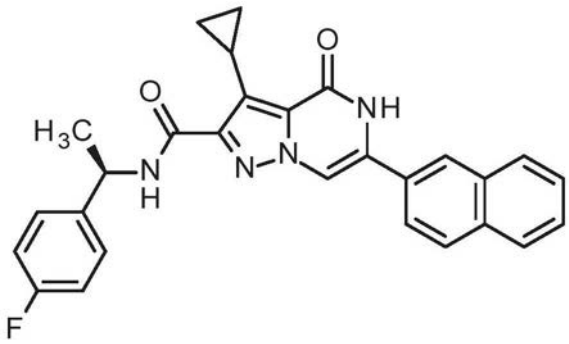
[4465] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.6ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,100mg,353μmol)、(1S,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(57.9mg,388μmol)、CDI(63.0mg,388μmol)和DMAP(21.6mg,176μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:42.0mg(理论值的29%)。

[4466] LC/MS[方法3]:R_t=1.70分钟;MS(ESIneg):m/z=413[M-H]$^-$。

[4467] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.64(br.s,1H),8.68(d,1H),7.96(s,1H),7.56(s,1H),7.47(dd,1H),7.43(s,1H),7.25(d,1H),7.23-7.10(m,4H),5.35(d,1H),5.32-5.26(m,1H),4.53-4.46(m,1H),3.23-3.14(m,1H),2.75(dd,1H),2.29(s,3H),2.27(s,3H)。

[4468] 实施例1-81

[4469] 3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4470] 

[4471] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.4ml)中的3-环丙基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体82A,100mg,290μmol)、CDI(51.6mg,319μmol)和DMAP(17.7mg,145μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化,得到标题化合物。产量:55.0mg(理论值的41%)。

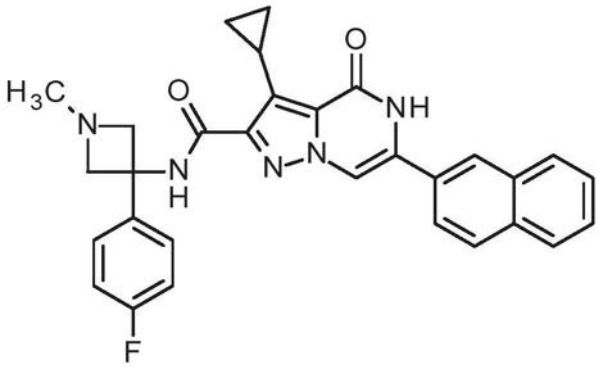
[4472] LC/MS[方法3]:R_t=2.25分钟;MS(ESIneg):m/z=465[M-H]$^-$。

[4473] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.58(br.s,1H),8.74(d,1H),8.37(s,1H),

8.12(s,1H),8.01(d,1H),8.00-7.94(m,2H),7.87(dd,1H),7.62-7.56(m,2H),7.49-7.43(m,2H),7.20-7.14(m,2H),5.19-5.11(m,1H),2.80-2.72(m,1H),1.48(d,3H),1.21-1.07(m,2H),0.88-0.83(m,2H)。

[4474] 实施例1-82

[4475] 3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4476] 

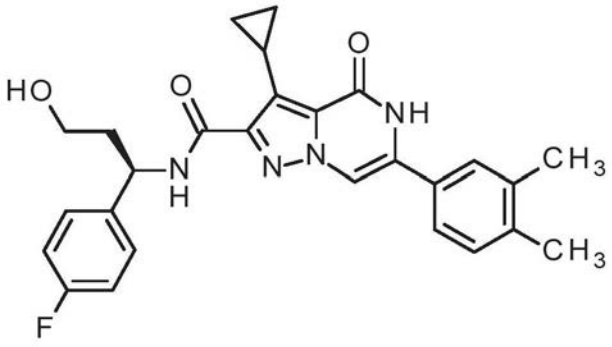
[4477] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的3-环丙基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体82A,75.0mg,217μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,43.1mg,239μmol)、HATU(99.1mg,260μmol)和N,N-二异丙基乙胺(110μl,650μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化。将包含产物的级分合并并蒸发。通过制备型HPLC(方法P8)进一步纯化残余物,得到标题化合物。产量:8.9mg(理论值的8%)。

[4478] LC/MS[方法3]:R_t=1.44分钟;MS(ESIneg):m/z=506[M-H]$^-$。

[4479] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.60(br.s,1H),9.34(s,1H),8.37(s,1H),8.10(s,1H),8.02(d,1H),8.00-7.95(m,2H),7.87(dd,1H),7.68-7.62(m,2H),7.62-7.57(m,2H),7.24-7.13(m,2H),3.69(d,2H),3.43(d,2H),2.80-2.72(m,1H),2.33(s,3H),1.18-1.11(m,2H),0.90-0.82(m,2H)。

[4480] 实施例1-83

[4481] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4482] 

[4483] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(5.0ml)中的3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体92A,100mg,309μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(52.3mg,309μmol)、HATU(147mg,387μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μ

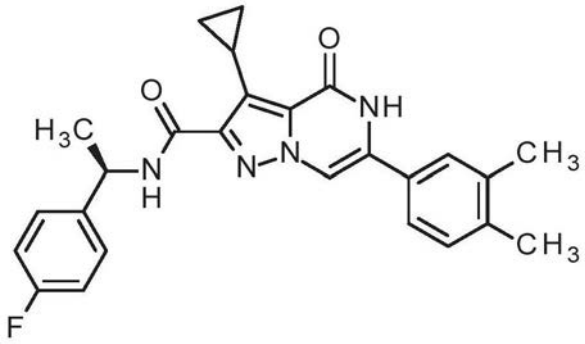
1,770μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:68.0mg(理论值的46%)。

[4484] LC/MS[方法3]:R_t=1.91分钟;MS(ESIpos):m/z=475[M+H]$^+$。

[4485] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.36(s,1H),8.77(d,1H),7.88(d,1H),7.55(s,1H),7.48-7.40(m,3H),7.23(d,1H),7.19-7.13(m,2H),5.18-5.12(m,1H),4.60(t,1H),3.46-3.34(m,2H),2.78-2.71(m,1H),2.28(s,3H),2.26(s,3H),2.07-1.99(m,1H),1.93-1.86(m,1H),1.17-1.09(m,2H),0.85-0.79(m,2H)。

[4486] 实施例1-84

[4487] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4488] 

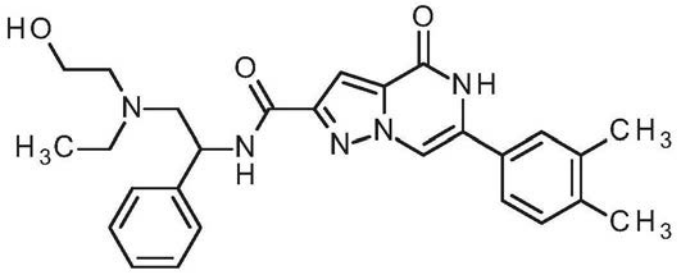
[4489] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(5.0ml)中的3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体92A,100mg,309μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(43.0mg,309μmol)、HATU(147mg,387μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,770μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:55.0mg(理论值的40%)。

[4490] LC/MS[方法3]:R_t=2.25min;MS(ESIpos):m/z=445[M+H]$^+$。

[4491] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.36(br.s,1H),8.69(d,1H),7.88(s,1H),7.55(s,1H),7.50-7.40(m,3H),7.23(d,1H),7.20-7.12(m,2H),5.17-5.11(m,1H),2.77-2.71(m,1H),2.28(s,3H),2.26(s,3H),1.47(d,3H),1.18-1.09(m,2H),0.87-0.80(m,2H)。

[4492] 实施例1-85

[4493] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯乙基]-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4494] 

[4495] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(3.2ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,80.0mg,282μmol)、2-[(2-氨基-2-苯乙基)乙基氨基]乙醇(中间体84A,64.7mg,311μmol)、HATU(129mg,340μmol)和N,N-二

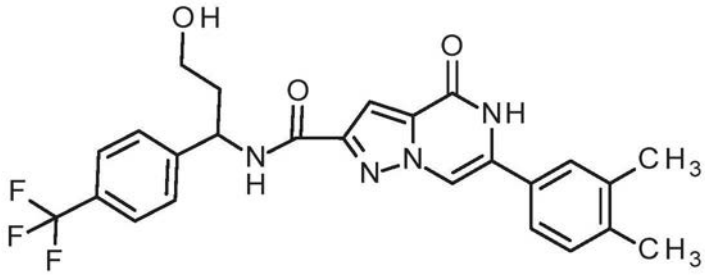
异丙基乙胺(150μl,850μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化。将含有产物的级分合并,并蒸发。通过制备型HPLC(方法P7)进一步纯化残余物。再次将含有产物的级分合并,并蒸发,最后通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的梯度甲醇)纯化残余物,得到标题化合物。产量:10.5mg(理论值的7%)。

[4496] LC/MS[方法3]:R_t=1.26分钟;MS(ESIpos):m/z=474$[M+H]^+$。

[4497] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.65(br.s,1H),8.63(d,1H),7.99(s,1H),7.57(s,1H),7.48(dd,1H),7.43-7.39(m,2H),7.35-7.28(m,3H),7.28-7.21(m,2H),5.13-5.06(m,1H),4.33(t,1H),3.44(q,2H),2.94-2.86(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.65-2.55(m,4H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),0.93(t,3H)。

[4498] 实施例1-86

[4499] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-羟基-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4500] 

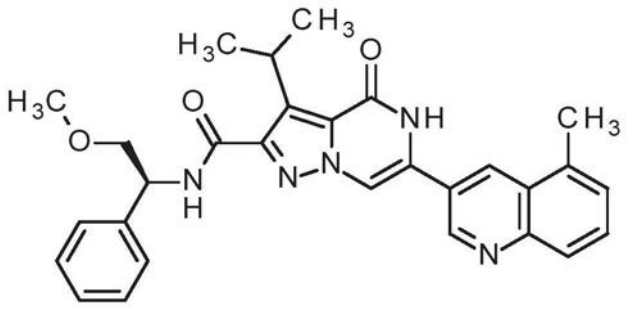
[4501] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,95.0mg,335μmol)、3-氨基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-1-醇盐酸盐(94.3mg,369μmol)、CDI(59.8mg,369μmol)和DMAP(20.5mg,168μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:77.6mg(理论值的48%)。

[4502] LC/MS[方法7]:R_t=0.99分钟;MS(ESIpos):m/z=485$[M+H]^+$。

[4503] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(s,1H),9.01(d,1H),7.96(s,1H),7.73-7.68(m,2H),7.65-7.59(m,2H),7.56(s,1H),7.48(dd,1H),7.34(s,1H),7.26(d,1H),5.29-5.22(m,1H),4.69(t,1H),3.50-3.39(m,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),2.16-2.06(m,1H),2.00-1.91(m,1H)。

[4504] 实施例1-87

[4505] N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4506] 

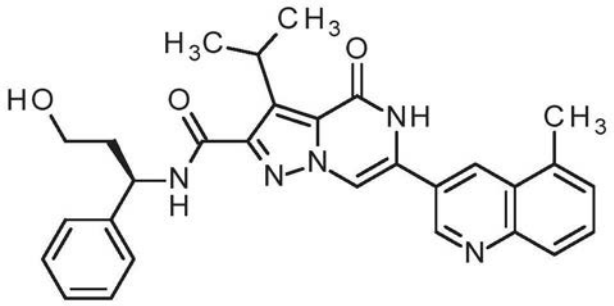
[4507] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(4.5ml)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体77A,100mg,276μmol)、(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺(45.9mg,304μmol)、HATU(126mg,331μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,830μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,过滤混合物,并通过制备型HPLC(方法P8)直接纯化滤液,得到标题化合物。产量:32.0mg(理论值的23%,纯度98%)。

[4508] LC/MS[方法3]:R_t=2.10分钟;MS(ESIpos):m/z=496[M+H]$^+$。

[4509] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(br.s,1H),9.27(d,1H),8.84(d,1H),8.65(d,1H),8.41(s,1H),7.90(d,1H),7.71(dd,1H),7.52(d,1H),7.47-7.41(m,2H),7.39-7.31(m,2H),7.29-7.25(m,1H),5.28-5.23(m,1H),4.15-4.07(m,1H),3.74(dd,1H),3.61(dd,1H),3.30(s,3H),2.77(s,3H),1.39-1.29(m,6H)。

[4510] 实施例1-88

[4511] N-[(1R)-3-羟基-1-苯基丙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4512] 

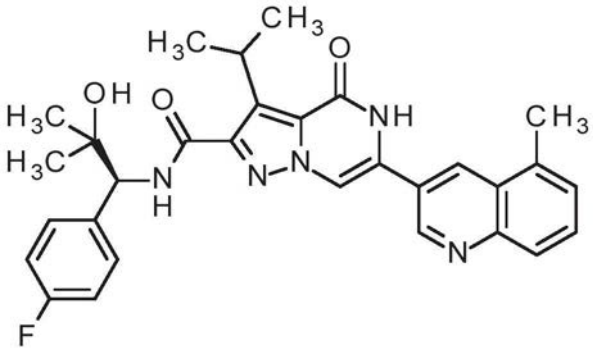
[4513] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(4.5ml)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体77A,100mg,276μmol)、(3R)-3-氨基-3-苯基丙-1-醇(45.9mg,304μmol)、HATU(126mg,331μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,830μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,过滤混合物,并通过制备型HPLC(方法P7)直接纯化滤液,得到标题化合物。产量:37.0mg(理论值的26%,纯度97%)。

[4514] LC/MS[方法3]:R_t=1.81分钟;MS(ESIpos):m/z=496[M+H]$^+$。

[4515] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.86(br.s,1H),9.26(d,1H),8.83(d,1H),8.79(d,1H),8.39(s,1H),7.90(d,1H),7.71(dd,1H),7.52(d,1H),7.44-7.38(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.28-7.21(m,1H),5.22-5.15(m,1H),4.61(t,1H),4.11-4.02(m,1H),3.49-3.39(m,2H),2.77(s,3H),2.10-2.00(m,1H),1.98-1.88(m,1H),1.39-1.27(m,6H)。

[4516] 实施例1-89

[4517] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4518] 

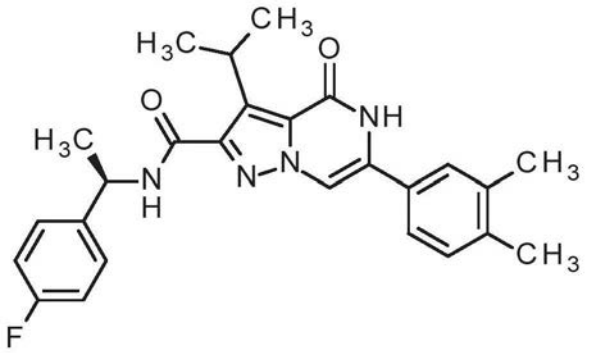
[4519] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.4ml)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体77A,100mg,276μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,60.7mg,331μmol)、HATU(126mg,331μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,830μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:68.2mg(理论值的45%,纯度95%)。

[4520] LC/MS[方法3]:R_t=2.01分钟;MS(ESIpos):m/z=528$[M+H]^+$。

[4521] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.90(s,1H),9.32(d,1H),8.89(d,1H),8.53(d,1H),8.37(d,1H),7.92(d,1H),7.73(dd,1H),7.54(d,1H),7.47-7.42(m,2H),7.17-7.12(m,2H),4.87(d,1H),4.20-4.12(m,1H),2.78(s,3H),1.34(d,3H),1.32(d,3H),1.27(s,3H),0.99(s,3H)。

[4522] 实施例1-90

[4523] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4524] 

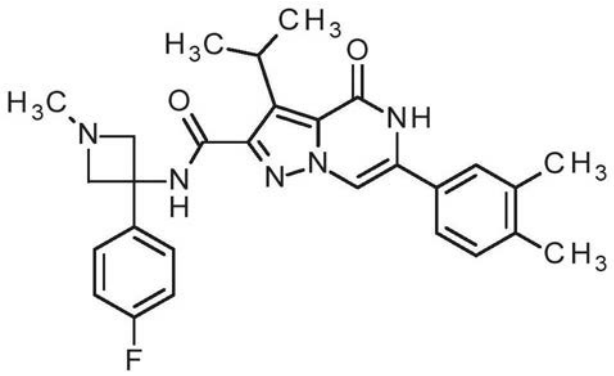
[4525] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.3ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体128A,100mg,307μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(42.8mg,307μmol)、HATU(146mg,384μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,770μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:28.0mg(理论值的20%,纯度96%)。

[4526] LC/MS[方法3]:R_t=2.33分钟;MS(ESIpos):m/z=447$[M+H]^+$。

[4527] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.42(br.s,1H),8.68(d,1H),7.89(s,1H),7.55(s,1H),7.49-7.42(m,3H),7.24(d,1H),7.19-7.13(m,2H),5.19-5.12(m,1H),4.08-4.00(m,1H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.47(d,3H),1.31(d,3H),1.30(d,3H)。

[4528] 实施例1-91

[4529] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4530] 

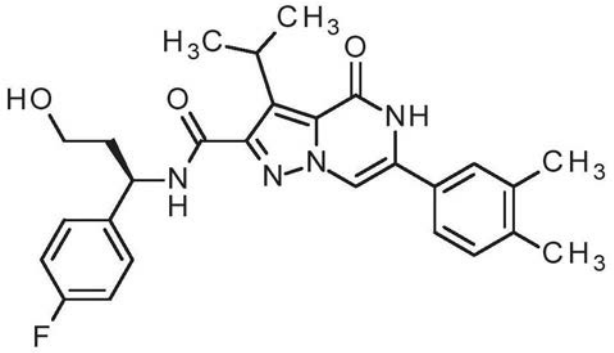
[4531] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.3ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体128A,100mg,307μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,55.4mg,307μmol)、HATU(146mg,384μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,770μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:70.0mg(理论值的47%)。

[4532] LC/MS[方法3]:R_t=1.47分钟;MS(ESIpos):m/z=488[M+H]$^+$。

[4533] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.47(br.s,1H),9.46(s,1H),7.83(s,1H),7.66-7.60(m,2H),7.54(s,1H),7.46(dd,1H),7.28-7.18(m,3H),4.09-3.98(m,3H),3.92(br.s,2H),2.61-2.52(m,3H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),1.29(d,6H)。

[4534] 实施例1-92

[4535] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4536] 

[4537] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.3ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体128A,100mg,307μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(52.0mg,307μmol)、HATU(146mg,384μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,770μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:77.0mg(理论值的53%)。

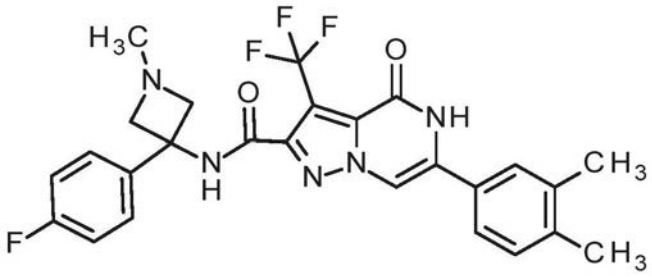
[4538] LC/MS[方法3]:R_t=2.01分钟;MS(ESIpos):m/z=477[M+H]$^+$。

[4539] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.41(br.s,1H),8.77(d,1H),7.89(s,1H),7.56(s,1H),7.49-7.41(m,3H),7.24(d,1H),7.19-7.13(m,2H),5.20-5.14(m,1H),4.64-4.58(m,1H),4.08-4.00(m,1H),3.47-3.38(m,2H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),2.08-1.99(m,

1H),1.94-1.86(m,1H),1.31(d,3H),1.29(d,3H)。

[4540] 实施例1-93

[4541] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4542] 

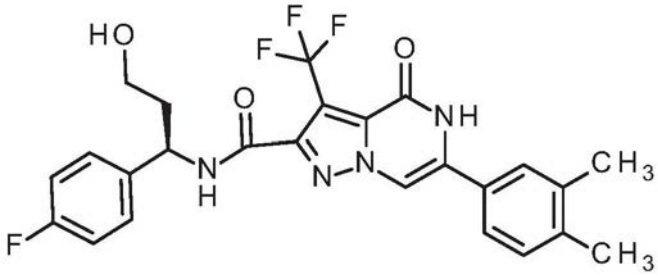
[4543] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.0ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体125A,120mg,342μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,67.7mg,376μmol)、HATU(156mg,410μmol)和N,N-二异丙基乙胺(180μl,1.03mmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化,得到标题化合物。产量:71.2mg(理论值的41%)。

[4544] LC/MS[方法3]:R_t=1.32分钟;MS(ESIpos):m/z=514$[M+H]^+$。

[4545] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.03(br.s,1H),9.74(s,1H),8.19(s,1H),7.66-7.61(m,2H),7.59(s,1H),7.50(dd,1H),7.27(d,1H),7.23-7.17(m,2H),3.69(d,2H),3.43(d,2H),2.34(s,3H),2.29(s,3H),2.28(s,3H)。

[4546] 实施例1-94

[4547] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4548] 

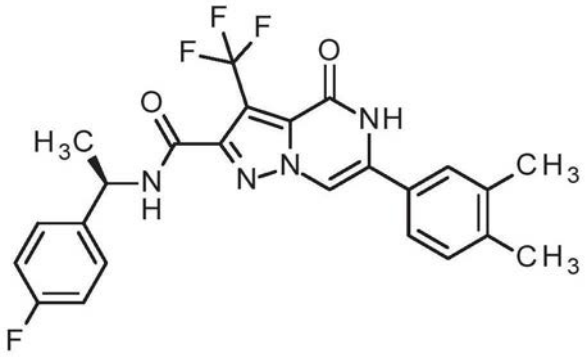
[4549] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体125A,100mg,285μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(57.8mg,342μmol)、HATU(130mg,342μmol)和N,N-二异丙基乙胺(150μl,850μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化,得到标题化合物。产量:100mg(理论值的70%)。

[4550] LC/MS[方法3]:R_t=1.79分钟;MS(ESIneg):m/z=501$[M-H]^-$。

[4551] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.02(br.s,1H),9.20(d,1H),8.16(s,1H),7.59(s,1H),7.50(dd,1H),7.44-7.36(m,2H),7.26(d,1H),7.21-7.15(m,2H),5.17-5.11(m,1H),4.57(t,1H),3.48-3.35(m,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),2.01-1.93(m,1H),1.89-1.81(m,1H)。

[4552] 实施例1-95

[4553] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4554] 

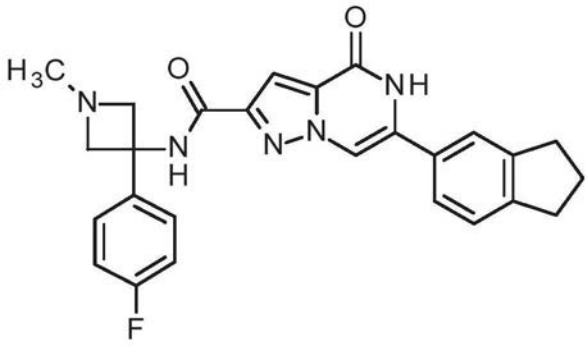
[4555] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体125A,100mg,285μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(46μl,340μmol)、HATU(130mg,342μmol)和N,N-二异丙基乙胺(150μl,850μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化,得到标题化合物。产量:82.5mg(理论值的61%)。

[4556] LC/MS[方法3]:R_t=2.06分钟;MS(ESIpos):m/z=473[M+H]$^+$。

[4557] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.03(br.s,1H),9.23(d,1H),8.16(s,1H),7.59(s,1H),7.50(dd,1H),7.46-7.39(m,2H),7.26(d,1H),7.21-7.15(m,2H),5.18-5.12(m,1H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.44(d,3H)。

[4558] 实施例1-96

[4559] 6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4560] 

[4561] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.2ml)中的6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体132A,90.0mg,305μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,54.9mg,305μmol)、HATU(145mg,381μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,760μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P9)直接纯化反应混合物。将含有产物的级分合并并蒸发。通过制备型HPLC(方法P5)进一步纯化残余物,得到标题化合物。产量:7.9mg(理论值的5%)。

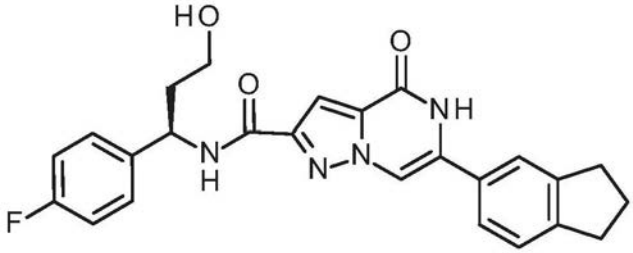
[4562] LC/MS[方法7]:R_t=0.73分钟;MS(ESIpos):m/z=458[M+H]$^+$。

[4563] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.50(br.s,1H),9.41(s,1H),7.89(s,1H),7.67-7.56(m,3H),7.49(dd,1H),7.37-7.31(m,2H),7.18-7.13(m,2H),3.69(d,2H),3.45

(d,2H),2.94-2.89(m,4H),2.32(s,3H),2.10-2.03(m,2H)。

[4564] 实施例1-97

[4565] 6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4566] 

[4567] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.2ml)中的6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体132A,90.0mg,305μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(51.6mg,305μmol)、HATU(145mg,381μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,760μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P9)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:19.0mg(理论值的14%)。

[4568] LC/MS[方法3]:R_t=1.73分钟;MS(ESIpos):m/z=447$[M+H]^+$。

[4569] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.67(s,1H),8.88(d,1H),7.92(s,1H),7.60(s,1H),7.49(dd,1H),7.47-7.42(m,2H),7.36-7.33(m,2H),7.18-7.12(m,2H),5.21-5.16(m,1H),4.62(t,1H),3.46-3.37(m,2H),2.94-2.88(m,4H),2.10-2.03(m,3H),1.96-1.88(m,1H)。

[4570] 实施例1-98

[4571] 6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4572] 

[4573] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.2ml)中的6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体132A,90.0mg,305μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(42.4mg,305μmol)、HATU(145mg,381μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,760μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P9)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:17.0mg(理论值的12%,纯度91%)。

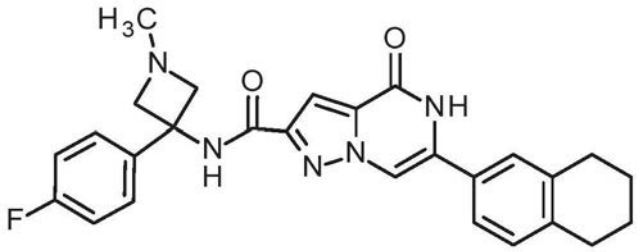
[4574] LC/MS[方法3]:R_t=2.00分钟;MS(ESIpos):m/z=417$[M+H]^+$。

[4575] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.67(br.s,1H),8.82(d,1H),7.91(s,1H),7.59(s,1H),7.50-7.42(m,3H),7.38-7.32(m,2H),7.18-7.12(m,2H),5.21-5.14(m,1H),2.94-2.88(m,4H),2.09-2.02(m,2H),1.49(d,3H)。

[4576] 实施例1-99

[4577] N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-

4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4578] 

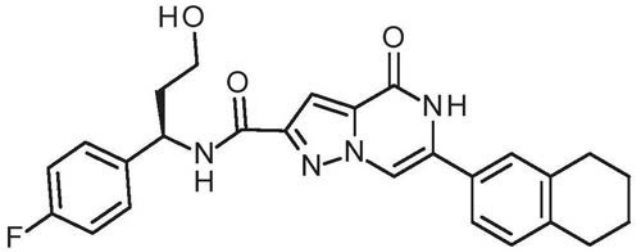
[4579] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.1ml)中的4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体136A,90.0mg,291μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,52.4mg,291μmol)、HATU(138mg,364μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,730μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P7)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:26.0mg(理论值的17%,纯度90%)。

[4580] LC/MS[方法3]:R_t=1.37分钟;MS(ESIpos):m/z=472[M+H]$^+$。

[4581] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.67(br.s,1H),9.41(s,1H),7.91(s,1H),7.66-7.58(m,2H),7.49-7.42(m,2H),7.33-7.31(m,1H),7.20-7.12(m,3H),3.69(d,2H),3.45(d,2H),2.77(br.dd,4H),2.32(s,3H),1.79-1.73(m,4H)。

[4582] 实施例1-100

[4583] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4584] 

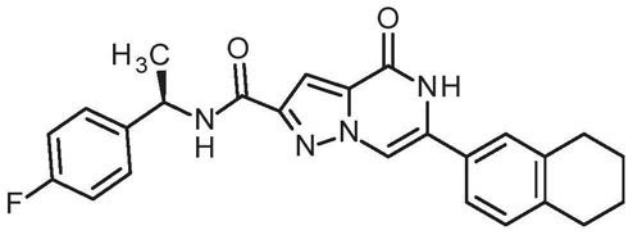
[4585] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.1ml)中的4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体136A,90.0mg,291μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(49.2mg,291μmol)、HATU(138mg,364μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,730μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P9)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:32.5mg(理论值的23%,纯度95%)。

[4586] LC/MS[方法3]:R_t=1.83分钟;MS(ESIpos):m/z=461[M+H]$^+$。

[4587] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(br.s,1H),8.87(d,1H),7.93(s,1H),7.49-7.41(m,4H),7.33(d,1H),7.20-7.11(m,3H),5.21-5.15(m,1H),4.62(t,1H),3.48-3.37(m,2H),2.81-2.73(m,4H),2.11-2.01(m,1H),1.96-1.87(m,1H),1.80-1.72(m,4H)。

[4588] 实施例1-101

[4589] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4590] 

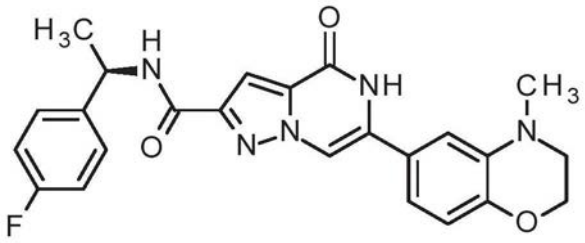
[4591] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.1ml)中的4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体136A,90.0mg,291μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(40.5mg,291μmol)、HATU(138mg,364μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,730μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P7)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:18.0mg(理论值的14%)。

[4592] LC/MS[方法7]:R_t=1.10分钟;MS(ESIpos):m/z=431$[M+H]^+$。

[4593] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.65(s,1H),8.80(d,1H),7.93(s,1H),7.48-7.42(m,4H),7.36(d,1H),7.18-7.12(m,3H),5.21-5.14(m,1H),2.81-2.73(m,4H),1.79-1.73(m,4H),1.49(d,3H)。

[4594] 实施例1-102

[4595] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4596] 

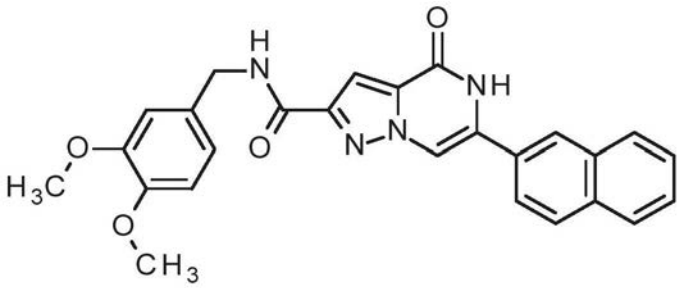
[4597] 将6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体31A,200mg,纯度55%,337μmol)溶于DMF(8.0ml)。依次加入N,N-二异丙基乙胺(180μl,1.0mmol)、HATU(141mg,371μmol)和(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(46.9mg,337μmol),并将混合物在环境温度下搅拌过夜。LC/MS显示产物形成不充分,因此加入另外的(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(9.4mg,67.4μmol),并将反应混合物在室温下进一步搅拌整个周末。产物形成仍不充分,因此加入额外的HATU(70mg,186μmol)和(1R)-1-(4-氟苯基)乙胺(23.5mg,168μmol),并将混合物再搅拌4小时。然后,使反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。回收有机层,并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,得到592.3mg粗产物,将其溶于DMSO中,并通过制备型HPLC(方法P13;梯度:在7分钟内,A 30%/B 70%至A 0%/B 100%,150ml/分钟,运行两次)纯化。将适当地级分合并并冻干,得到标题化合物。产量:146.5mg(理论值的97%)。

[4598] LC/MS[方法34]:R_t=1.15分钟;MS(ESIpos):m/z=448$[M+H]^+$。

[4599] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.63(s,1H),8.81(d,1H),7.93(s,1H),7.42-7.49(m,2H),7.34(s,1H),7.10-7.19(m,2H),7.03(d,1H),6.96(dd,1H),6.75(d,1H),5.17(dq,1H),4.22-4.30(m,2H),3.24-3.33(m,2H),2.92(s,3H),1.49(d,3H)。

[4600] 实施例1-103

[4601] N-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4602] 

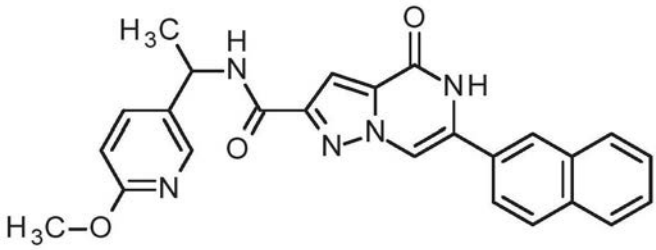
[4603] 将6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,200mg,655μmol)溶于DMF(10ml)中。加入HATU(274mg,721μmol)和N,N-二异丙基乙胺(340μl,2.0mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。然后,加入1-(3,4-二甲氧基苯基)甲胺(110mg,655μmol),并将混合物进一步在室温下搅拌过夜。此后,使反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。回收有机层,并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机相用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,得到353mg粗产物,将其溶于DMSO中,并通过制备型HPLC(方法P12;梯度:在7分钟内,A 85%/B 15%至A 0%/B 100%,150ml/分钟,运行两次)纯化。将适当地级分合并并冻干,得到标题化合物。产量:47mg(理论值的15%)。

[4604] LC/MS[方法34]:R_t=1.11分钟;MS(ESIpos):m/z=455[M+H]$^+$。

[4605] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.89(br.s,1H),8.94(t,1H),8.37(d,1H),8.17(s,1H),8.03(d,1H),7.95-8.00(m,2H),7.87(dd,1H),7.56-7.63(m,2H),7.40(d,1H),6.98(d,1H),6.90(d,1H),6.86(dd,1H),4.42(d,2H),3.74(s,3H),3.72(s,3H)。

[4606] 实施例1-104

[4607] N-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4608] 

[4609] 将6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,200mg,655μmol)溶于DMF(10ml)中。加入N,N-二异丙基乙胺(340μl,2.0mmol)、HATU(274mg,721μmol)和1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙胺(99.7mg,655μmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,使反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。回收有机层,并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,得到537mg粗产物,将其溶于DMSO中,并通过制备型HPLC(方法P13;在6分钟内,A 70%/B 30%至A 30%/B 70%,150ml/分钟,运行三次)纯化。将适当地级分合并并冻干,得到标题化合物。产量:122.7mg(理论值的41%)。

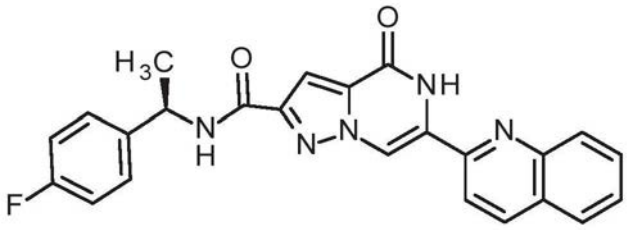
[4610] LC/MS[方法34]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=440[M+H]$^+$。

[4611] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.89(br.s,1H),8.89(d,1H),8.37(d,1H),

8.20(d,1H),8.17(s,1H),8.03(d,1H),7.95-8.01(m,2H),7.86(dd,1H),7.80(dd,1H),7.56-7.63(m,2H),7.40(d,1H),6.80(d,1H),5.17(dq,1H),3.82(s,3H),1.51(d,3H)。

[4612] 实施例1-105

[4613] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4614] 

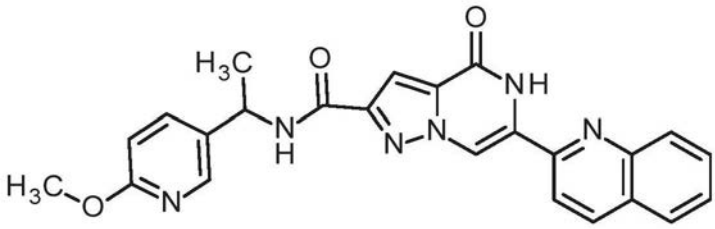
[4615] 在室温下,用T3P(50%的乙酸乙酯溶液,260μl,430μmol)处理4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体167A,50.0mg,纯度88%,144μmol)和(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(29μl,220μmol)在吡啶(500μl)中的溶液,然后加热至50℃,保持45分钟。之后,将反应混合物用2ml二氯甲烷稀释并过滤。将固体用二氯甲烷、水和丙酮洗涤,并在高真空下干燥,得到标题产物。产量:36.1mg(理论值的59%)。

[4616] LC/MS[方法3]:R_t=1.89分钟;MS(ESIpos):m/z=428$[M+H]^+$。

[4617] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.10(br.s,1H),8.91-8.85(m,2H),8.54(d,1H),8.30(d,1H),8.18(d,1H),8.05(d,1H),7.86(t,1H),7.68(t,1H),7.51-7.45(m,3H),7.16(t,2H),5.20(quin,1H),1.51(d,3H)。

[4618] 实施例1-106

[4619] N-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4620] 

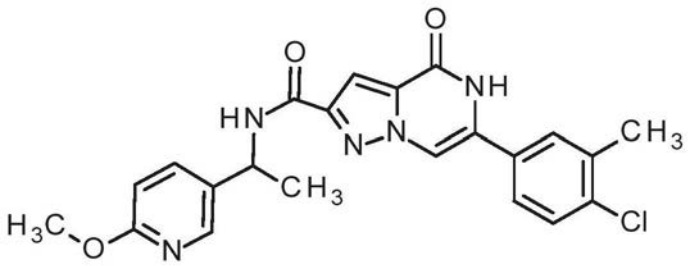
[4621] 在室温下,用T3P(50%的乙酸乙酯溶液,260μl,430μmol)处理4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体167A,50.0mg,纯度88%,144μmol)和1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺(32.8mg,215μmol)在吡啶(500μl)中的溶液,然后加热至50℃,保持30分钟。之后,将反应混合物用2ml二氯甲烷稀释,并过滤。将固体用二氯甲烷、水和丙酮洗涤,并在高真空中干燥,得到标题产物。产量:38.1mg(理论值的60%)。

[4622] LC/MS[方法7]:R_t=0.90分钟;MS(ESIpos):m/z=441$[M+H]^+$。

[4623] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.10(s,1H),8.91-8.85(m,2H),8.54(d,1H),8.30(d,1H),8.22-8.16(m,2H),8.05(d,1H),7.85(t,1H),7.80(dd,1H),7.68(t,1H),7.48(s,1H),6.81(d,1H),5.18(quin,1H),3.83(s,3H),1.53(d,3H)。

[4624] 实施例1-107

[4625] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4626] 

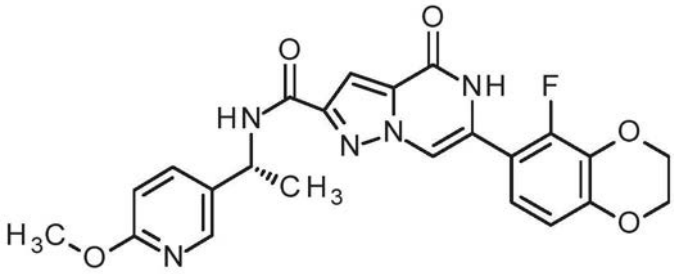
[4627] 在室温下,用T3P(50%的乙酸乙酯溶液,290μl,490μmol)处理6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体170A,50.0mg,165μmol)和1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺(37.6mg,247μmol)的溶液,然后加热至50℃,保持30分钟。之后,直接通过硅胶色谱法(洗脱液:0-10%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化反应混合物,得到标题产物。产量:47.1mg(理论值的65%)。

[4628] LC/MS[方法3]:R_t=1.75分钟;MS(ESIpos):m/z=438$[M+H]^+$。

[4629] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.71(br.s,1H),8.83(d,1H),8.19(d,1H),8.04(s,1H),7.81-7.76(m,2H),7.62-7.56(m,1H),7.56-7.52(m,1H),7.37(s,1H),6.80(d,1H),5.16(quin,1H),3.82(s,3H),2.40(s,3H),1.51(d,3H)。

[4630] 实施例1-108

[4631] 6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4632] 

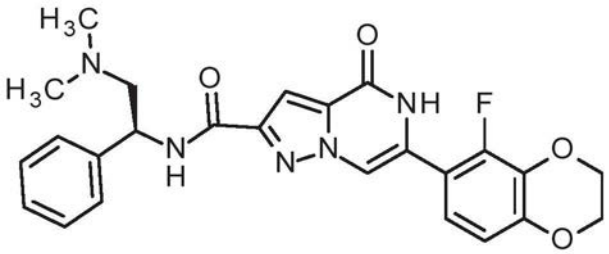
[4633] 在室温下,用T3P(50%的乙酸乙酯溶液,230μl,400μmol)处理6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体177A,45.0mg,纯度97%,132μmol)和(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺盐酸盐(中间体178A,44.5mg,198μmol)在吡啶(1.0ml)中的溶液,然后加热至50℃,保持30分钟。再加入3当量的T3P,并将混合物在90℃下进一步搅拌30分钟。在冷却后,通过硅胶色谱法直接纯化反应混合物,用二氯甲烷/0-10%甲醇洗脱,得到标题产物。产量:26.3mg(理论值的43%)。

[4634] LC/MS[方法7]:R_t=0.80分钟;MS(ESIpos):m/z=466$[M+H]^+$。

[4635] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.60(br.s,1H),8.84(br.d,1H),8.18(d,1H),7.78(d,1H),7.76(s,1H),7.31-7.24(m,1H),7.16-7.08(m,1H),6.83(dd,1H),6.79(d,1H),5.15(quin,1H),4.35(s,4H),3.82(s,3H),1.50(d,3H)。

[4636] 实施例1-109

[4637] N-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-苯乙基]-6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4638] 

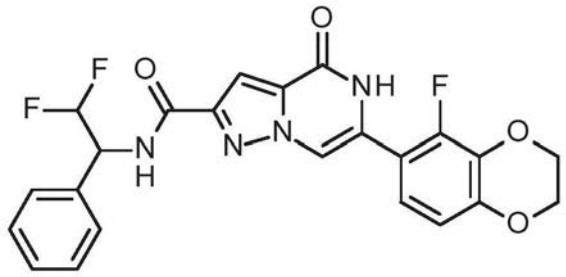
[4639] 在室温下,用T3P(50%的乙酸乙酯溶液,230μl,400μmol)处理6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体177A,45.0mg,纯度97%,132μmol)和(1S)-N^2,N^2-二甲基-1-苯基乙-1,2-二胺(32.5mg,198μmol)在吡啶(1.0ml)中的溶液,然后加热至90℃,保持30分钟。在冷却后,通过硅胶色谱法直接纯化反应混合物,用二氯甲烷/0-10%甲醇洗脱,得到标题化合物。产量:35.0mg(理论值的56%)。

[4640] LC/MS[方法7]:R_t=0.62分钟;MS(ESIpos):m/z=478$[M+H]^+$。

[4641] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.69(br.s,1H),8.67(br.d,1H),7.80(s,1H),7.42(d,2H),7.35-7.29(m,3H),7.26-7.21(m,1H),7.07(t,1H),6.85(dd,1H),5.17-5.10(m,1H),4.36(s,4H),2.85(br.t,1H),2.41(br.dd,1H),2.21(s,6H)。

[4642] 实施例1-110

[4643] N-(2,2-二氟-1-苯乙基)-6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4644] 

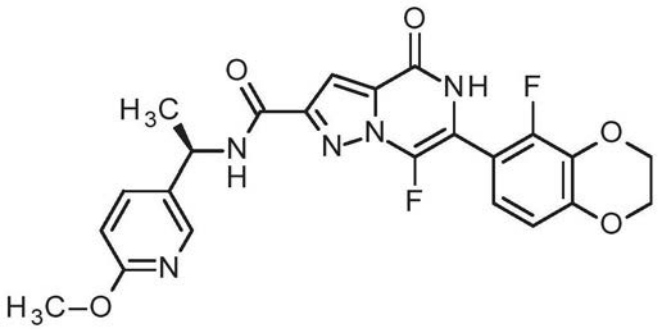
[4645] 用HATU(95.8mg,252μmol)处理6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体177A,43.0mg,纯度97%,126μmol)、2,2-二氟-1-苯基乙-1-胺(29.7mg,189μmol)和N,N-二异丙基乙胺(59μl,340μmol)在DMF(1.1ml)中的溶液,并在室温下搅拌18小时。然后将反应混合物用水处理,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机相蒸发,并通过制备型HPLC[Chromatorex C-18,125x30mm;洗脱液:梯度,乙腈/水(+0.2%氨)]纯化残余物。通过用二氯甲烷/0-10%甲醇洗脱的硅胶色谱法进一步纯化由此获得的物质,得到标题化合物。产量:26mg(理论值的43%)。

[4646] LC/MS[方法7]:R_t=0.92分钟;MS(ESIpos):m/z=471$[M+H]^+$。

[4647] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.73(br.s,1H),9.31(d,1H),7.80(s,1H),7.56(d,2H),7.43-7.33(m,4H),7.07(t,1H),6.85(dd,1H),6.57-6.22(m,1H),5.51-5.41(m,1H),4.36(s,4H)。

[4648] 实施例1-111

[4649] 7-氟-6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4650] 

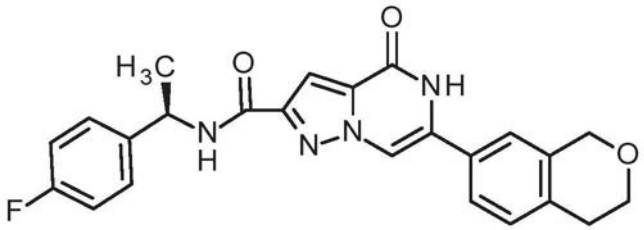
[4651] 用HATU(22.5mg,59.2μmol)处理7-氟-6-(5-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体181A,11.0mg,纯度94%,29.6μmol)、(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺盐酸盐(中间体178A,6.14mg,32.6μmol)和N,N-二异丙基乙胺(19μl,110μmol)在DMF(1.0ml)中的溶液,并在室温下搅拌18小时。然后将反应混合物用水处理,并通过制备型HPLC[Chromatorex C-18,125x30mm;洗脱液:梯度乙腈/水(+0.2%氨)]直接纯化。通过用二氯甲烷/0-10%甲醇洗脱的硅胶色谱法进一步纯化由此获得的物质,得到标题化合物。产量:5.80mg(理论值的41%)。

[4652] LC/MS[方法3]:R_t=1.54分钟;MS(ESIpos):m/z=484$[M+H]^+$。

[4653] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.68(br.s,1H),9.01(d,1H),8.18(d,1H),7.79(dd,1H),7.44(d,1H),7.05(t,1H),6.90(dd,1H),6.79(d,1H),5.17(quin,1H),4.37(s,4H),3.82(s,3H),1.52(d,3H)。

[4654] 实施例1-112

[4655] 6-(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-7-基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4656] 

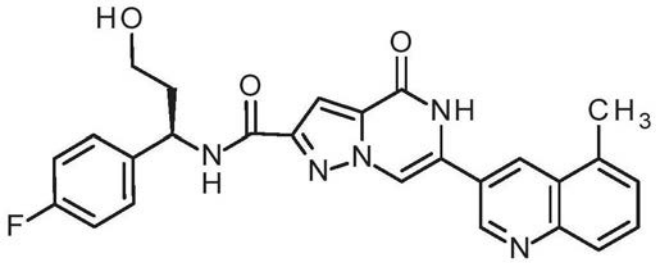
[4657] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(4.6ml)中的6-(3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-7-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体66A,100mg,321μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(43μl,320μmol)、CDI(104mg,642μmol)和DMAP(19.6mg,161μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:103mg(理论值的74%)。

[4658] LC/MS[方法3]:R_t=1.71分钟;MS(ESIpos):m/z=433$[M+H]^+$。

[4659] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.69(s,1H),8.81(d,1H),7.96(s,1H),7.54(dd,1H),7.48-7.42(m,3H),7.37(d,1H),7.26(d,1H),7.18-7.12(m,2H),5.21-5.14(m,1H),4.73(s,2H),3.91(t,2H),2.83(t,2H),1.49(d,3H)。

[4660] 实施例1-113

[4661] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4662] 

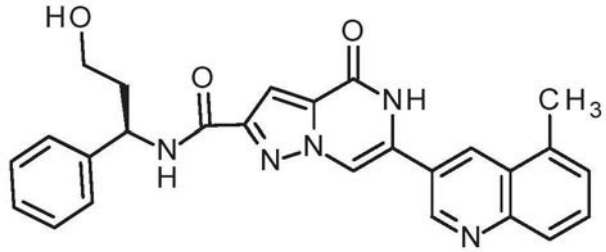
[4663] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.6ml)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体224A,100mg,312μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(58.1mg,343μmol)、CDI(55.7mg,343μmol)和DMAP(19.1mg,156μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:32.9mg(理论值的22%)。

[4664] LC/MS[方法3]:R_t=1.49分钟;MS(ESIpos):m/z=472$[M+H]^+$。

[4665] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.09(s,1H),9.28(d,1H),8.93(d,1H),8.86(d,1H),8.44(s,1H),7.91(d,1H),7.72(dd,1H),7.53(d,1H),7.48-7.42(m,2H),7.40(s,1H),7.20-7.13(m,2H),5.24-5.17(m,1H),3.47-3.40(m,2H),2.77(s,3H),2.13-2.04(m,1H),1.98-1.89(m,1H)。

[4666] 实施例1-114

[4667] N-[(1R)-3-羟基-1-苯基丙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4668] 

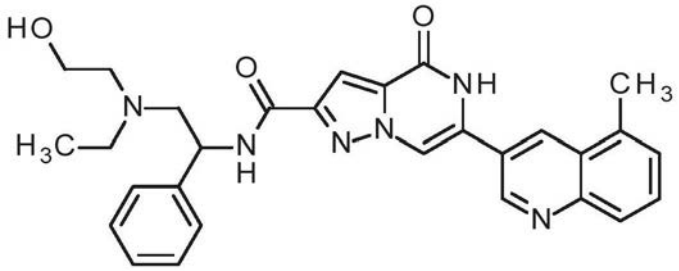
[4669] 根据通用方法步骤1-B,从在N-甲基吡咯烷酮(2.6ml)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体224A,100mg,312μmol)、(3R)-3-氨基-3-苯基丙-1-醇(51.9mg,343μmol)、CDI(55.7mg,343μmol)和DMAP(19.1mg,156μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:18.9mg(理论值的13%)。

[4670] LC/MS[方法3]:R_t=1.46分钟;MS(ESIpos):m/z=454$[M+H]^+$。

[4671] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.09(s,1H),9.29(d,1H),8.91-8.84(m,2H),8.45(s,1H),7.92(d,1H),7.73(dd,1H),7.54(d,1H),7.47-7.38(m,3H),7.37-7.31(m,2H),7.28-7.21(m,1H),5.24-5.14(m,1H),3.51-3.34(m,2H),2.77(s,3H),2.15-2.02(m,1H),2.01-1.90(m,1H)。

[4672] 实施例1-115

[4673] N-[2-[乙基(2-羟乙基)氨基]-1-苯乙基]-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4674] 

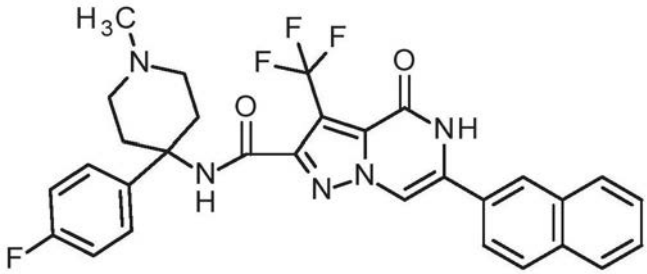
[4675] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(2.9ml)中的6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体224A,80.0mg,250μmol)、(外消旋)-2-[(2-氨基-2-苯乙基)乙基氨基]乙醇(中间体85A,57.2mg,275μmol)、HATU(114mg,300μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,750μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物用DMSO稀释,并通过双重制备型HPLC(首先方法P5,然后方法P7)纯化,得到标题化合物。产量:38.5mg(理论值的31%)。

[4676] LC/MS[方法3]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=511$[M+H]^+$。

[4677] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.08(br.s,1H),9.28(d,1H),8.85(d,1H),8.67(d,1H),8.47(s,1H),7.91(d,1H),7.72(dd,1H),7.53(d,1H),7.45-7.39(m,3H),7.37-7.30(m,2H),7.28-7.21(m,1H),5.15-5.08(m,1H),4.33(t,1H),3.51-3.39(m,2H),2.98-2.86(m,1H),2.83-2.74(m,4H),2.64-2.56(m,4H),0.94(t,3H)。

[4678] 实施例1-116

[4679] N-[4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4680] 

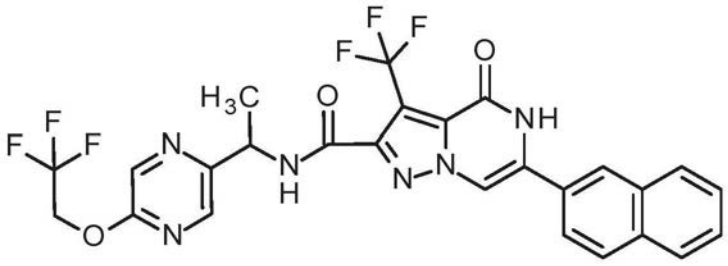
[4681] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(3.0ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,70.0mg,188μmol)、4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-4-胺(中间体184A,78.1mg,375μmol)、HATU(85.6mg,230μmol)和N,N-二异丙基乙胺(98μl,560μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物。将含有产物的级分合并,并冻干。将由此获得的物质用StratoSpheres™ PL-HCO_3 MP树脂洗脱,得到标题化合物。产量:57.0mg(理论值的54%)。

[4682] LC/MS[方法3]:R_t=1.34分钟;MS(ESIpos):m/z=564$[M+H]^+$。

[4683] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.21(br.s,1H),8.78(s,1H),8.44(s,2H),8.06-7.92(m,4H),7.64-7.58(m,2H),7.54-7.47(m,2H),7.20-7.13(m,2H),2.71-2.60(m,2H),2.46-2.42(m,2H),2.37-2.24(m,2H),2.21(s,3H),2.01-1.88(m,2H)。

[4684] 实施例1-117

[4685] 6-(2-萘基)-4-氧代-N-[1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4686] 

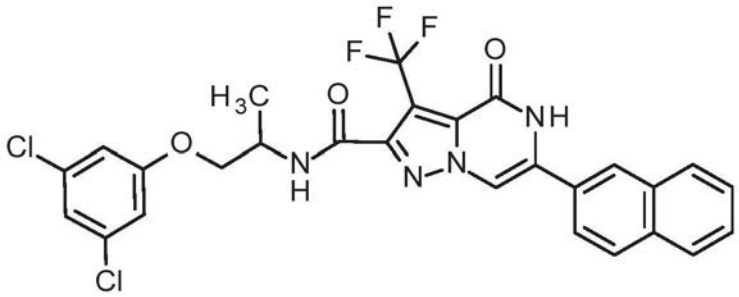
[4687] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(3.1ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基]乙-1-胺(71.1mg,321μmol)、HATU(122mg,321μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,800μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:80.2mg(理论值的52%)。

[4688] LC/MS[方法3]:R_t=2.12分钟;MS(ESIpos):m/z=577$[M+H]^+$。

[4689] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.24(s,1H),9.32(d,1H),8.49(d,1H),8.42-8.39(m,2H),8.30(d,1H),8.05(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.89(dd,1H),7.64-7.59(m,2H),5.29-5.21(m,1H),5.06(q,2H),1.52(d,3H)。

[4690] 实施例1-118

[4691] N-[2-(3,5-二氯苯氧基)-1-甲基乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4692] 

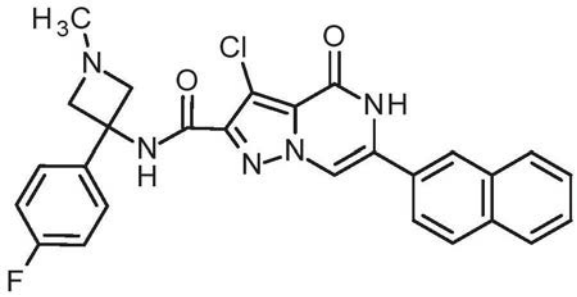
[4693] 根据通用方法步骤1-A,从在N-甲基吡咯烷酮(3.1ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,100mg,268μmol)、1-(3,5-二氯苯氧基)丙-2-胺(70.8mg,321μmol)、HATU(122mg,321μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,800μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,通过制备型HPLC(方法P2)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:67.4mg(理论值的44%)。

[4694] LC/MS[方法7]:R_t=1.26分钟;MS(ESIpos):m/z=575$[M+H]^+$。

[4695] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.23(s,1H),8.86(d,1H),8.40(s,1H),8.35(s,1H),8.05(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.88(dd,1H),7.65-7.58(m,2H),7.19-7.16(m,1H),7.09-7.05(m,2H),4.41-4.31(m,1H),4.07(d,2H),1.25(d,3H)。

[4696] 实施例1-119

[4697] 3-氯-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4698] 

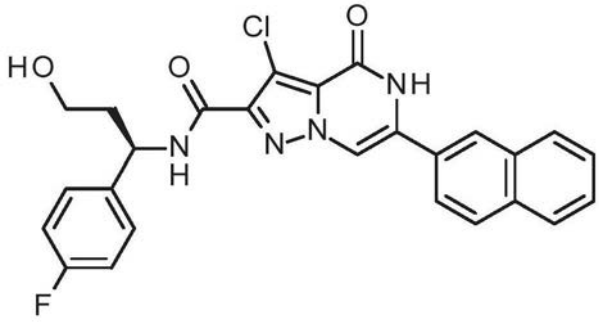
[4699] 根据通用方法步骤1-A,从在DMF(2.1ml)中的3-氯-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体142A,100mg,294μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,58.4mg,324μmol)、HATU(134mg,353μmol)和N,N-二异丙基乙胺(150μl,880μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(100ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并干燥。将固体物质溶于二氯甲烷和甲醇中,并通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的甲醇,梯度)纯化,得到标题化合物。产量:62.2mg(理论值的41%)。

[4700] LC/MS[方法3]:R_t=1.31分钟;MS(ESIpos):m/z=502$[M+H]^+$。

[4701] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.88(br.s,1H),9.45(s,1H),8.38(s,1H),8.12(s,1H),8.04(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.87(dd,1H),7.66-7.59(m,4H),7.21-7.14(m,2H),3.70(d,2H),3.50-3.41(m,2H),2.33(s,3H)。

[4702] 实施例1-120

[4703] 3-氯-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4704] 

[4705] 根据通用方法步骤1-A,从在DMF(2.1ml)中的3-氯-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体142A,100mg,294μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(59.8mg,353μmol)、HATU(134mg,353μmol)和N,N-二异丙基乙胺(150μl,880μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将混合物倒入到水(100ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水/乙腈(1:1)洗涤,并干燥。将固体物质溶于二氯甲烷和甲醇中,并通过碱性硅胶柱色谱法(洗脱液:在二氯甲烷中的梯度甲醇)纯化,得到标题化合物。产量:23.8mg(理论值的16%)。

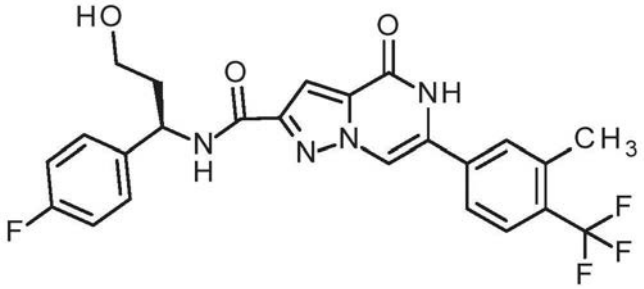
[4706] LC/MS[方法3]:R_t=1.76分钟;MS(ESIneg):m/z=489$[M-H]^-$。

[4707] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.89(br.s,1H),8.95(d,1H),8.38(s,1H),8.17(s,1H),8.03(d,1H),8.01-7.96(m,2H),7.87(dd,1H),7.63-7.58(m,2H),7.47-7.43(m,2H),7.20-7.14(m,2H),5.21-5.15(m,1H),4.64(t,1H),3.49-3.38(m,2H),2.10-2.01

(m,1H),1.96-1.88(m,1H)。

[4708] 实施例1-121

[4709] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4710] 

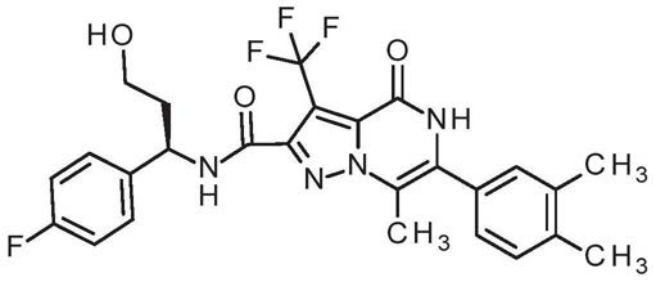
[4711] 根据通用方法步骤1-A,从在DMF(1.3ml)中的6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体200A,50.0mg,148μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(30.1mg,178μmol)、HATU(67.6mg,178μmol)和N,N-二异丙基乙胺(77μl,440μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过双重制备型HPLC(首先方法P2,然后方法P7)纯化,得到标题化合物。产量:37.4mg(理论值的51%)。

[4712] LC/MS[方法3]:R_t=1.75分钟;MS(ESIpos):m/z=489$[M+H]^+$。

[4713] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.82(s,1H),8.90(d,1H),8.18(s,1H),7.88(s,1H),7.80-7.76(m,2H),7.47-7.42(m,2H),7.38(s,1H),7.18-7.13(m,2H),5.22-5.16(m,1H),4.64(t,1H),3.47-3.35(m,2H),2.11-2.03(m,1H),1.97-1.89(m,1H)。

[4714] 实施例1-122

[4715] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4716] 

[4717] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体151A,100mg,274μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(55.6mg,328μmol)、HATU(125mg,328μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,820μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)纯化,得到标题化合物。产量:67.2mg(理论值的48%)。

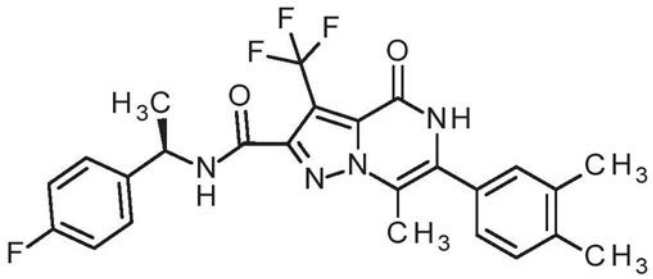
[4718] LC/MS[方法3]:R_t=1.85分钟;MS(ESIpos):m/z=517$[M+H]^+$。

[4719] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.86(br.s,1H),9.18(d,1H),7.44-7.38(m,2H),7.31-7.27(m,2H),7.24-7.21(m,1H),7.21-7.16(m,2H),5.17-5.12(m,1H),4.58(t,

1H),3.48-3.34(m,2H),2.34(s,3H),2.32-2.27(m,6H),2.02-1.95(m,1H),1.89-1.82(m,1H)。

[4720] 实施例1-123

[4721] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4722] 

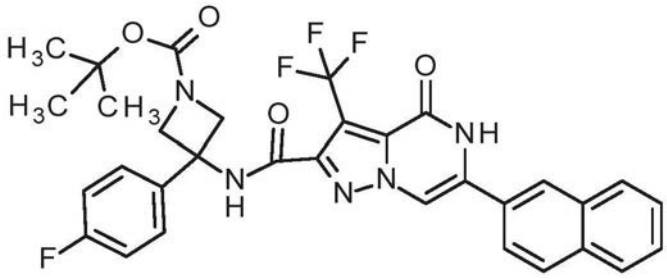
[4723] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体151A,100mg,274μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(44μl,330μmol)、HATU(125mg,328μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,820μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后,将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)纯化,得到标题化合物。产量:65.5mg(理论值的49%)。

[4724] LC/MS[方法3]:R_t=2.14分钟;MS(ESIpos):m/z=487$[M+H]^+$。

[4725] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.86(br.s,1H),9.20(d,1H),7.46-7.41(m,2H),7.31-7.26(m,2H),7.26-7.21(m,1H),7.21-7.16(m,2H),5.19-5.12(m,1H),2.35(s,3H),2.31-2.27(m,6H),1.45(d,3H)。

[4726] 实施例1-124

[4727] 3-(4-氟苯基)-3-{[6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[4728] 

[4729] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(20ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体35A,701mg,1.88mmol)、3-氨基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体103A,500mg,1.88mmol)、HATU(892mg,2.35mmol)和N,N-二异丙基乙胺(820μl,4.7mmol)开始制备标题化合物。将反应混合物在室温下搅拌6天,然后通过制备型HPLC(方法P5)分批直接纯化,得到标题化合物。产量:463mg(理论值的40%)。

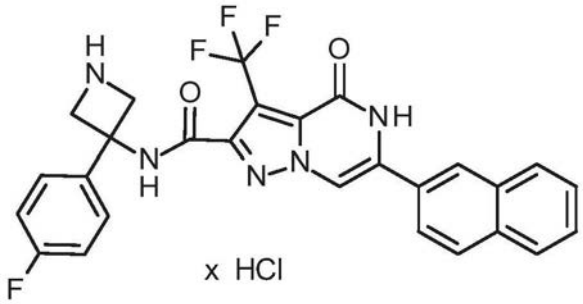
[4730] LC/MS[方法3]:R_t=2.20分钟;MS(ESIpos):m/z=566$[M+H-C_4H_8]^+$。

[4731] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.28(br.s,1H),9.98(s,1H),8.42-8.38(m,2H),8.06(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.90(dd,1H),7.64-7.58(m,2H),7.58-7.48(m,2H),

7.29-7.22(m,2H),4.37-4.25(m,2H),4.25-4.09(m,2H),1.42(s,9H)。

[4732] 实施例1-125

[4733] N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐

[4734] 

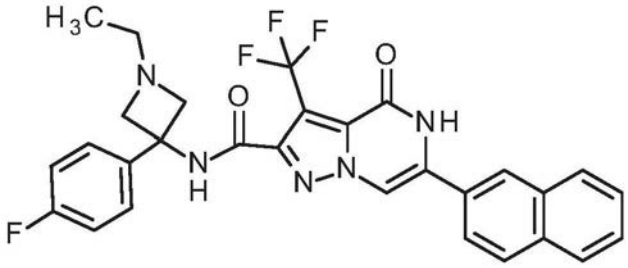
[4735] 在室温下,用盐酸(2.0ml,4.0M的二氧杂环己烷溶液,8.0mmol)处理3-(4-氟苯基)-3-{[6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(实施例1-124,460mg,740μmol)在二氧杂环己烷(2.0ml)中的溶液。将混合物搅拌过夜,然后蒸发,得到粗产物,其无需进一步纯化即可用于下一步。产量:464mg(定量)。

[4736] LC/MS[方法4]:R_t=1.35分钟;MS(ESIpos):m/z=522$[M+H]^+$。

[4737] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.87(s,1H),8.42(s,1H),8.39(s,1H),8.25(s,1H),8.05(d,1H),8.02-7.97(m,2H),7.91(dd,1H),7.67-7.54(m,4H),7.29-7.20(m,2H),4.16(d,2H),3.93(d,2H)。

[4738] 实施例1-126

[4739] N-[1-乙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4740] 

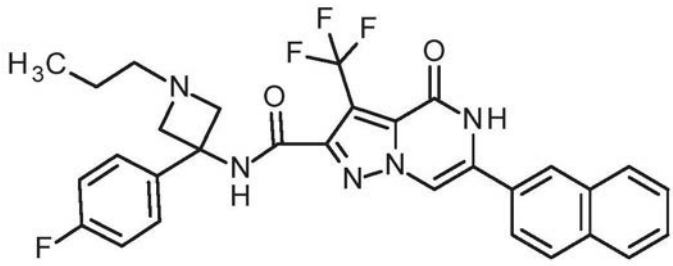
[4741] 将N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-125,50.0mg,89.6μmol)和乙醛(100μl,1.8mmol)在乙酸(1.0ml)中的混合物在室温下搅拌30分钟。然后,加入氰基硼氢化钠(16.9mg,269μmol),并继续搅拌过夜。加入甲醇(1.0ml)和盐酸(10滴,1.0M的溶液),并在室温下搅拌5分钟后,将混合物通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化,得到标题化合物。产量:26.0mg(理论值的53%)。

[4742] LC/MS[方法3]:R_t=1.40分钟;MS(ESIpos):m/z=550$[M+H]^+$。

[4743] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.06(br.s,1H),9.76(s,1H),8.43-8.39(m,2H),8.05(d,1H),8.03-7.98(m,2H),7.90(dd,1H),7.67-7.59(m,4H),7.24-7.19(m,2H),3.66(d,2H),3.39(d,2H),0.93(t,3H)。

[4744] 实施例1-127

[4745] N-[3-(4-氟苯基)-1-丙基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4746] 

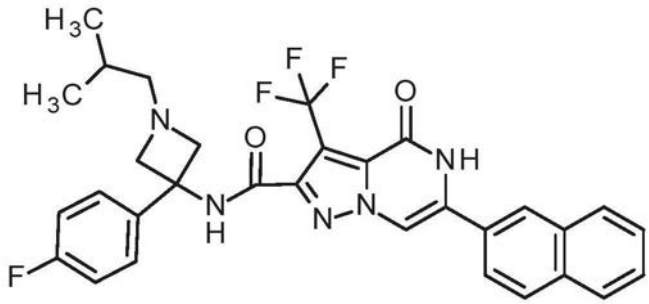
[4747] 将N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-125,50.0mg,89.6μmol)和丙醛(130μl,1.8mmol)在乙酸(1.0ml)中的混合物在室温下搅拌30分钟。然后,加入氰基硼氢化钠(16.9mg,269μmol),并继续搅拌过夜。加入甲醇(1.0ml)和盐酸(10滴,1.0M的溶液),并在室温下搅拌5分钟后,将混合物通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化,得到标题化合物。产量:35.0mg(理论值的69%)。

[4748] LC/MS[方法3]:R_t=1.44分钟;MS(ESIpos):m/z=564$[M+H]^+$。

[4749] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.26(br.s,1H),9.76(s,1H),8.41(s,2H),8.05(d,1H),8.03-7.97(m,2H),7.90(dd,1H),7.67-7.59(m,4H),7.25-7.19(m,2H),3.66(d,2H),3.40(d,2H),2.47-2.43(m,2H),1.39-1.30(m,2H),0.88(t,3H)。

[4750] 实施例1-128

[4751] N-[3-(4-氟苯基)-1-(2-甲基丙基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4752] 

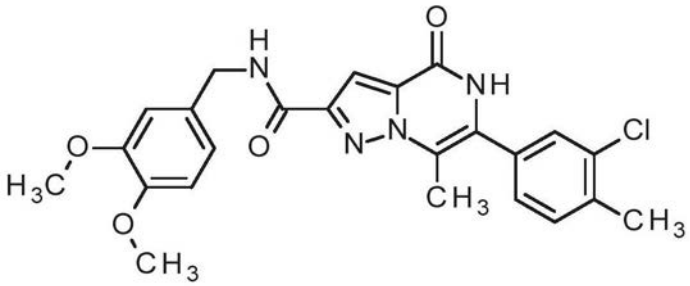
[4753] 将N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-125,50.0mg,89.6μmol)和异丁醛(98μl,1.1mmol)在乙酸(1.0ml)中的混合物在室温下搅拌30分钟。然后,加入氰基硼氢化钠(16.9mg,269μmol),并继续搅拌过夜。加入甲醇(1.0ml)和盐酸(10滴,1.0M的溶液),并在室温下搅拌5分钟后,将混合物通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化,得到标题化合物。产量:30.0mg(理论值的56%)。

[4754] LC/MS[方法3]:R_t=1.50分钟;MS(ESIpos):m/z=578$[M+H]^+$。

[4755] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.26(br.s,1H),9.77(s,1H),8.41(s,2H),8.05(d,1H),8.03-7.98(m,2H),7.90(dd,1H),7.69-7.64(m,2H),7.64-7.60(m,2H),7.25-7.20(m,2H),3.66(d,2H),3.42(d,2H),2.33-2.29(m,2H),1.63-1.55(m,1H),0.88(d,6H)。

[4756] 实施例1-129

[4757] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苄基)-7-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4758] 

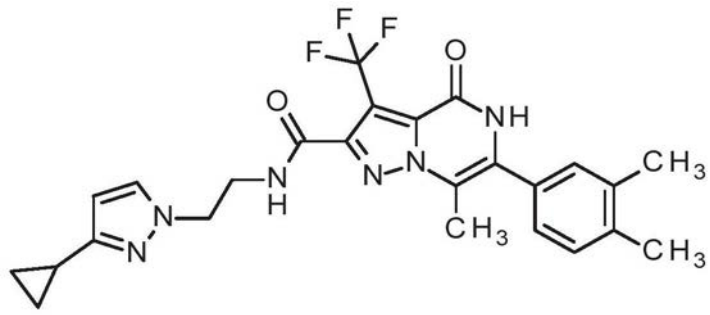
[4759] 将6-(3-氯-4-甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体185A,200mg,629μmol)溶于DMF(15.0ml)中。加入N,N-二异丙基乙胺(330μl,1.9mmol)、HATU(263mg,692μmol)和1-(3,4-二甲氧基苯基)甲胺(105mg,629μmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,使反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。回收有机层,并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,得到650mg粗产物,将其溶于DMSO中,并通过制备型HPLC(方法P13;梯度:在5分钟内,A 70%/B 30%至A 30%/B 70%,150ml/分钟,运行三次)纯化。将合适的级分合并并冻干,得到标题化合物。产量:263mg(理论值的89%)。

[4760] LC/MS[方法34]:R_t=1.18分钟;(ESIpos):m/z=467$[M+H]^+$。

[4761] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.56(br.s,1H),8.93(t,1H),7.47-7.61(m,2H),7.36-7.42(m,2H),6.97(d,1H),6.90(d,1H),6.86(dd,1H),4.42(d,2H),3.73(s,3H),3.72(s,3H),2.39(s,3H),2.37(s,3H)。

[4762] 实施例1-130

[4763] N-[2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4764] 

[4765] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体151A,100mg,274μmol)、2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)乙-1-胺(45.5mg,301μmol)、HATU(125mg,328μmol)和N,N-二异丙基乙胺(140μl,820μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(1.0ml)稀释,并将所得溶液通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化,得到标题化合物。产量:45.3mg(理论值的32%,纯度95%)。

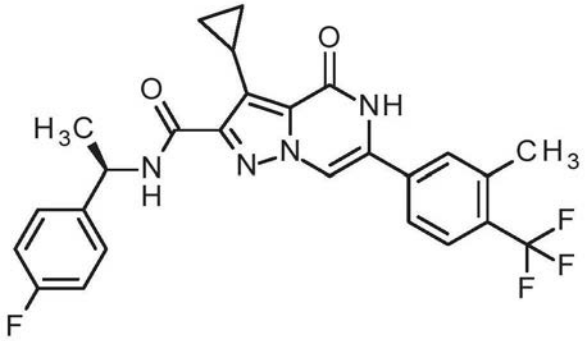
[4766] LC/MS[方法3]:R_t=1.89分钟;MS(ESIpos):m/z=499$[M+H]^+$。

[4767] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.85(s,1H),8.81(t,1H),7.53(d,1H),7.31-

7.26(m,2H),7.26-7.22(m,1H),5.91(d,1H),4.18(t,2H),3.64-3.59(m,2H),2.34(s,3H),2.31-2.28(m,6H),1.87-1.82(m,1H),0.84-0.80(m,2H),0.63-0.59(m,2H)。

[4768] 实施例1-131

[4769] 3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4770] 

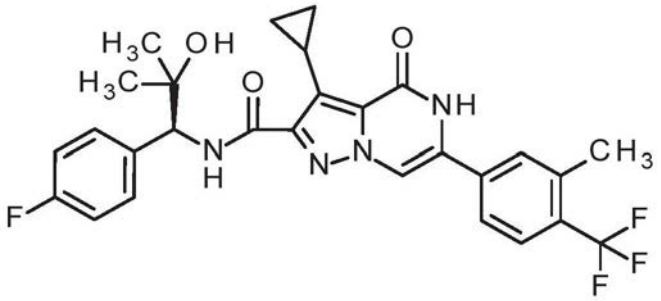
[4771] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.0ml)中的3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体191A,70.0mg,186μmol)、(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺(25.8mg,186μmol)、HATU(88.2mg,232μmol)和N,N-二异丙基乙胺(81μl,460μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化,得到标题化合物。产量:45.3mg(理论值的32%,纯度95%)。

[4772] LC/MS[方法3]:R_t=2.31分钟;MS(ESIpos):m/z=499$[M+H]^+$。

[4773] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.55(br.s,1H),8.75(d,1H),8.12(s,1H),7.87(s,1H),7.78-7.74(m,2H),7.48-7.42(m,2H),7.20-7.13(m,2H),5.17-5.11(m,1H),2.75-2.69(m,1H),1.47(d,3H),1.19-1.07(m,2H),0.89-0.80(m,2H)。

[4774] 实施例1-132

[4775] 3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4776] 

[4777] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.0ml)中的3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体191A,70.0mg,186μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,34.0mg,186μmol)、HATU(88.2mg,232μmol)和N,N-二异丙基乙胺(81μl,460μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化,得到标题化合物。产量:33.0mg(理论值的31%,纯度96%)。

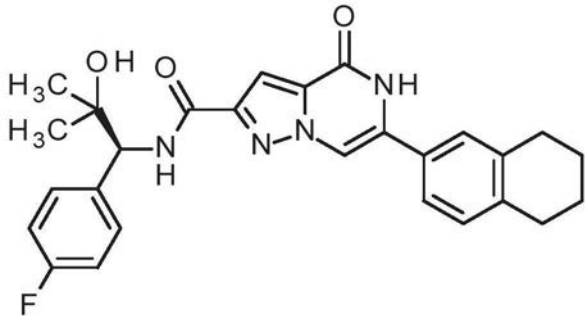
[4778] LC/MS[方法3]:R_t=2.18分钟;MS(ESIpos):m/z=543$[M+H]^+$。

[4779] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.55(br.s,1H),8.35(d,1H),8.26(s,1H),7.92(s,1H),7.83-7.69(m,2H),7.47-7.39(m,2H),7.17-7.10(m,2H),4.91(s,1H),4.84(d,

1H),2.86-2.80(m,1H),1.25(s,3H),1.23-1.13(m,2H),0.98(s,3H),0.90-0.78(m,2H)。

[4780] 实施例1-133

[4781] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4782] 

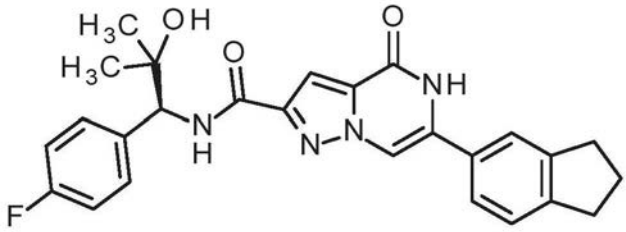
[4783] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.3ml)中的4-氧代-6-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体136A,57.0mg,184μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,37.1mg,203μmol)、HATU(87.6mg,230μmol)和N,N-二异丙基乙胺(80μl,460μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化所得溶液,得到标题化合物。产量:13.1mg(理论值的14%,纯度93%)。

[4784] LC/MS[方法3]:R_t=1.98分钟;MS(ESIpos):m/z=475$[M+H]^+$。

[4785] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.66(br.s,1H),8.29(d,1H),8.12(s,1H),7.52-7.41(m,4H),7.29(s,1H),7.18-7.09(m,3H),5.00(s,1H),4.87(d,1H),2.81-2.74(m,4H),1.80-1.72(m,4H),1.26(s,3H),0.97(s,3H)。

[4786] 实施例1-134

[4787] 6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4788] 

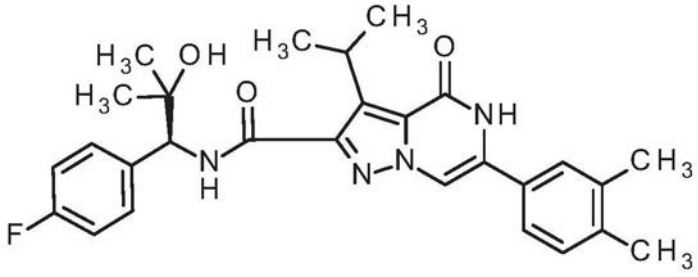
[4789] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.8ml)中的6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体132A,100mg,339μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,68.3mg,373μmol)、HATU(161mg,423μmol)和N,N-二异丙基乙胺(150μl,850μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化所得溶液,得到标题化合物。产量:17.0mg(理论值的10%,纯度95%)。

[4790] LC/MS[方法3]:R_t=1.88分钟;MS(ESIpos):m/z=461$[M+H]^+$。

[4791] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.67(br.s,1H),8.29(d,1H),8.10(s,1H),7.62(s,1H),7.51(d,1H),7.48-7.41(m,2H),7.36-7.25(m,2H),7.17-7.08(m,2H),5.00(br.s,1H),4.87(d,1H),2.96-2.85(m,4H),2.10-2.01(m,2H),1.26(s,3H),0.97(s,3H)。

[4792] 实施例1-135

[4793] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4794] 

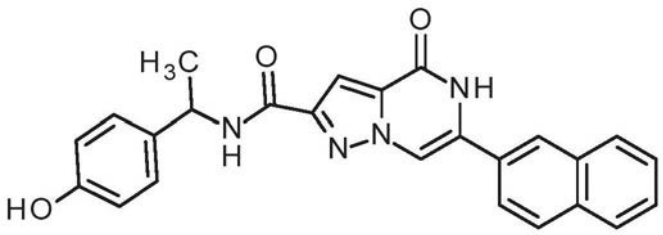
[4795] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体128A,100mg,307μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,61.9mg,338μmol)、HATU(146mg,384μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,770μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化所得溶液,得到标题化合物。产量:79.0mg(理论值的50%,纯度95%)。

[4796] LC/MS[方法3]:R_t=2.16分钟;MS(ESIpos):m/z=491$[M+H]^+$。

[4797] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.43(br.s,1H),8.32(d,1H),8.05(s,1H),7.60(s,1H),7.50(dd,1H),7.46-7.41(m,2H),7.24(d,1H),7.17-7.10(m,2H),4.92(s,1H),4.85(d,1H),4.18-4.10(m,1H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.33-1.28(m,6H),1.25(s,3H),0.98(s,3H)。

[4798] 实施例1-136

[4799] N-[1-(4-羟基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4800] 

[4801] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,100mg,328μmol)、4-(1-氨基乙基)苯酚(49.4mg,360μmol)、HATU(156mg,409μmol)和N,N-二异丙基乙胺(170μl,980μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化所得溶液,得到标题化合物。产量:48.3mg(理论值的34%,纯度97%)。

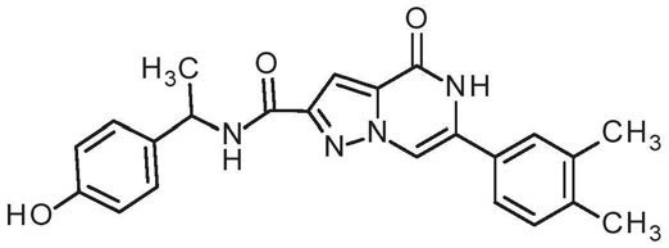
[4802] LC/MS[方法3]:R_t=1.62分钟;MS(ESIpos):m/z=425$[M+H]^+$。

[4803] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.86(br.s,1H),9.29(br.s,1H),8.58(d,1H),8.38(d,1H),8.18(s,1H),8.03(d,1H),8.01-7.96(m,2H),7.88(dd,1H),7.62-7.57(m,2H),7.40(s,1H),7.25-7.20(m,2H),6.74-6.70(m,2H),5.13-5.07(m,1H),1.47(d,3H)。

[4804] 实施例1-137

[4805] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(4-羟基苯基)乙基]-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡

嗪-2-甲酰胺

[4806] 

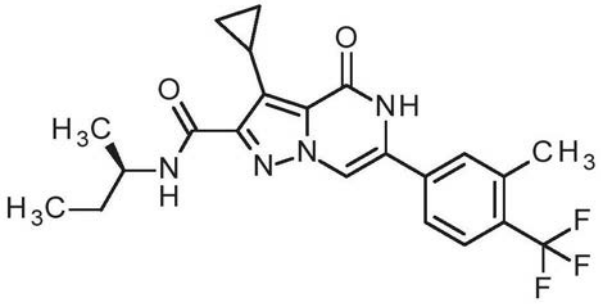
[4807] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,100mg,353μmol)、4-(1-氨基乙基)苯酚(53.3mg,388μmol)、HATU(168mg,441μmol)和N,N-二异丙基乙胺(180μl,1.1mmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化所得溶液,得到标题化合物。产量:37.9mg(理论值的27%)。

[4808] LC/MS[方法3]:R_t=1.60分钟;MS(ESIpos):m/z=403$[M+H]^+$。

[4809] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.64(br.s,1H),9.26(s,1H),8.55(d,1H),7.95(s,1H),7.57-7.53(m,1H),7.49-7.44(m,1H),7.36(s,1H),7.25(d,1H),7.23-7.18(m,2H),6.73-6.69(m,2H),5.12-5.05(m,1H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.46(d,3H)。

[4810] 实施例1-138

[4811] N-[(2R)-丁-2-基]-3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4812] 

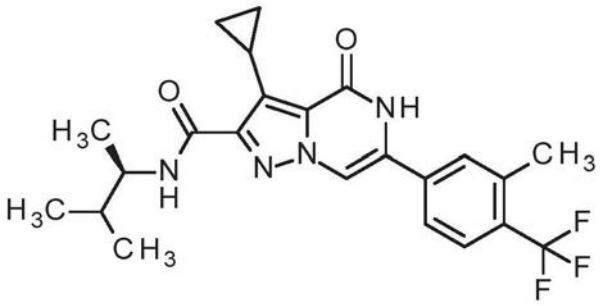
[4813] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.0ml)中的3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体191A,70.0mg,186μmol)、(2R)-丁-2-胺(13.6mg,186μmol)、HATU(88.2mg,232μmol)和N,N-二异丙基乙胺(81μl,460μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化,得到标题化合物。产量:30.0mg(理论值的37%)。

[4814] LC/MS[方法7]:R_t=1.14分钟;MS(ESIpos):m/z=433$[M+H]^+$。

[4815] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.53(br.s,1H),8.11(s,1H),8.03(d,1H),7.87(s,1H),7.78-7.73(m,2H),3.94-3.86(m,1H),2.79-2.73(m,1H),1.58-1.44(m,2H),1.23-1.16(m,2H),1.14(d,3H),0.92-0.85(m,5H)。

[4816] 实施例1-139

[4817] 3-环丙基-N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4818] 

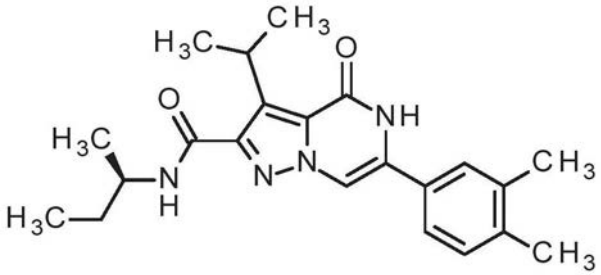
[4819] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.0ml)中的3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体191A,70.0mg,186μmol)、(2R)-3-甲基丁-2-胺(16.2mg,186μmol)、HATU(88.2mg,232μmol)和N,N-二异丙基乙胺(81μl,460μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化,得到标题化合物。产量:31.0mg(理论值的37%)。

[4820] LC/MS[方法3]:R_t=2.33分钟;MS(ESIpos):m/z=447[M+H]$^+$。

[4821] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.52(s,1H),8.14(s,1H),8.00(d,1H),7.88(s,1H),7.79-7.73(m,2H),3.85-3.78(m,1H),2.78-2.72(m,1H),1.80-1.73(m,1H),1.21-1.14(m,2H),1.10(d,3H),0.92-0.87(m,8H)。

[4822] 实施例1-140

[4823] N-[(2R)-丁-2-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4824] 

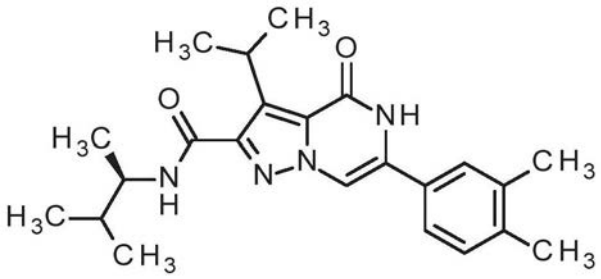
[4825] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体128A,70.0mg,215μmol)、(2R)-丁-2-胺(15.7mg,215μmol)、HATU(102mg,269μmol)和N,N-二异丙基乙胺(94μl,540μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:39.0mg(理论值的48%)。

[4826] LC/MS[方法7]:R_t=1.21分钟;MS(ESIpos):m/z=381[M+H]$^+$。

[4827] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.40(br.s,1H),7.95(d,1H),7.88(s,1H),7.55(s,1H),7.46(dd,1H),7.24(d,1H),4.11-4.04(m,1H),3.95-3.87(m,1H),2.28(s,3H),2.27(s,3H),1.58-1.45(m,2H),1.34(d,6H),1.14(d,3H),0.88(t,3H)。

[4828] 实施例1-141

[4829] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4830] 

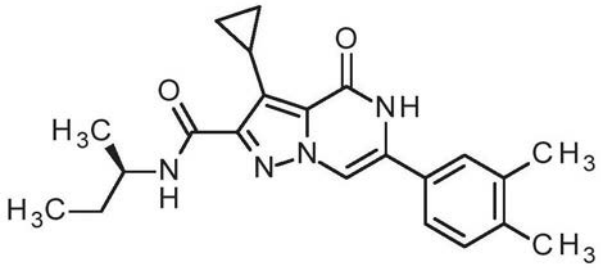
[4831] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.5ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体128A,70.0mg,215μmol)、(2R)-3-甲基丁-2-胺(18.8mg,215μmol)、HATU(102mg,269μmol)和N,N-二异丙基乙胺(94μl,540μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:51.0mg(理论值的60%)。

[4832] LC/MS[方法3]:R_t=2.37分钟;MS(ESIpos):m/z=395$[M+H]^+$。

[4833] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.39(s,1H),7.95-7.87(m,2H),7.56(s,1H),7.47(dd,1H),7.23(d,1H),4.10-4.02(m,1H),3.86-3.79(m,1H),2.28(s,3H),2.26(s,3H),1.81-1.73(m,1H),1.34(d,6H),1.11(d,3H),0.90(d,6H)。

[4834] 实施例1-142

[4835] N-[(2R)-丁-2-基]-3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4836] 

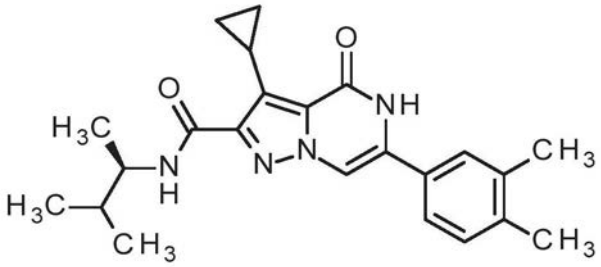
[4837] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(3.5ml)中的3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体92A,70.0mg,216μmol)、(2R)-丁-2-胺(15.8mg,216μmol)、HATU(103mg,271μmol)和N,N-二异丙基乙胺(94μl,540μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:48.0mg(理论值的59%)。

[4838] LC/MS[方法3]:R_t=2.13分钟;MS(ESIpos):m/z=379$[M+H]^+$。

[4839] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.34(s,1H),7.98(d,1H),7.87(s,1H),7.54(s,1H),7.45(dd,1H),7.23(d,1H),3.94-3.86(m,1H),2.81-2.75(m,1H),2.27(s,3H),2.26(s,3H),1.56-1.45(m,2H),1.21-1.16(m,2H),1.14(d,3H),0.91-0.84(m,5H)。

[4840] 实施例1-143

[4841] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4842] 

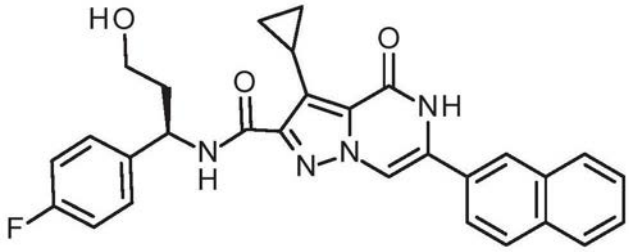
[4843] 根据通用方法步骤1-C，从在DMF(3.5ml)中的3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体92A，70.0mg，216μmol)、(2R)-3-甲基丁-2-胺(18.9mg，216μmol)、HATU(103mg，271μmol)和N,N-二异丙基乙胺(94μl，540μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化反应混合物，得到标题化合物。产量：36.0mg(理论值的42%)。

[4844] LC/MS[方法3]：R_t＝2.27分钟；MS(ESIpos)：m/z＝393$[M+H]^+$。

[4845] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.34(s,1H)，7.95(d,1H)，7.89(s,1H)，7.55(s,1H)，7.46(dd,1H)，7.23(d,1H)，3.85-3.77(m,1H)，2.80-2.74(m,1H)，2.27(s,3H)，2.26(s,3H)，1.80-1.72(m,1H)，1.24-1.14(m,2H)，1.10(d,3H)，0.92-0.88(m,6H)，0.88-0.84(m,2H)。

[4846] 实施例1-144

[4847] 3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4848] 

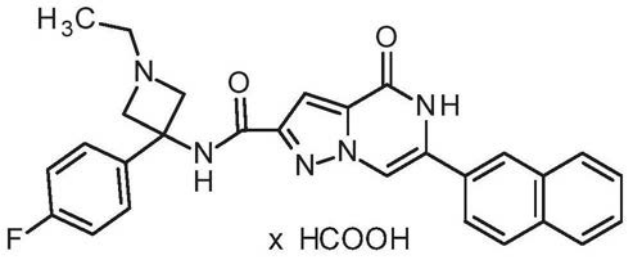
[4849] 根据通用方法步骤1-A，从在N-甲基吡咯烷酮(1.8ml)中的3-环丙基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体82A，75.0mg，217μmol)、(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(40.4mg，239μmol)、CDI(38.7mg，239μmol)和DMAP(13.3mg，109μmol)开始制备标题化合物。在冷却至室温后，将混合物用DMSO(5.0ml)稀释，并通过制备型HPLC(方法P5)直接纯化所得溶液，得到标题化合物。产量：22.0mg(理论值的19%)。

[4850] LC/MS[方法3]：R_t＝1.42分钟；MS(ESIpos)：m/z＝497$[M+H]^+$。

[4851] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ[ppm]＝8.39(s,1H)，8.24(s,1H)，8.02(d,1H)，8.00-7.94(m,2H)，7.88(dd,1H)，7.64-7.56(m,2H)，7.52-7.35(m,2H)，7.24-7.12(m,2H)，4.38-4.28(m,1H)，4.24-4.14(m,1H)，4.09(t,1H)，2.72-2.60(m,1H)，2.19-1.98(m,2H)，1.35-1.12(m,2H)，1.01-0.92(m,2H)。

[4852] 实施例1-145

[4853] N-[3-(4-氟苯基)-1-乙基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐

[4854] 

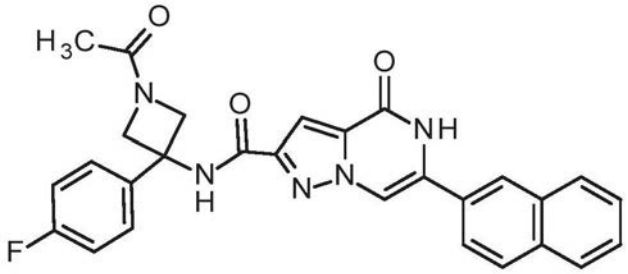
[4855] 将乙醛(5.4mg,122μmol)加入到N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-48,60.0mg,122μmol)和乙酸(70μl,1.2mmol)在二氯甲烷(10.0ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌。在1小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(38.9mg,184μmol),并继续在室温下搅拌过夜。加入水,并用碳酸氢钠水溶液中和混合物。分离各层,并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(方法P1)纯化残余物。在蒸发含产物的级分后,将残余物用异丙醇处理,并再次蒸发,得到标题化合物(12.0mg,理论值的19%)。

[4856] LC/MS[方法7]:R_t=0.74分钟;MS(ESIpos):m/z=482[M+H]$^+$。

[4857] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.8(br.s,1H),9.45(s,1H),8.38(s,1H),8.15(s,1H),8.06-7.96(m,3H),7.88(dd,1H),7.67-7.57(m,4H),7.38(s,1H),7.19-7.14(m,2H),3.72(br.d,2H),3.48(br.d,2H),2.33(s,3H),0.90(t,3H)[谱图显示残余的异丙醇和少量未知杂质的额外信号]。

[4858] 实施例1-146

[4859] N-[1-乙酰基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4860] 

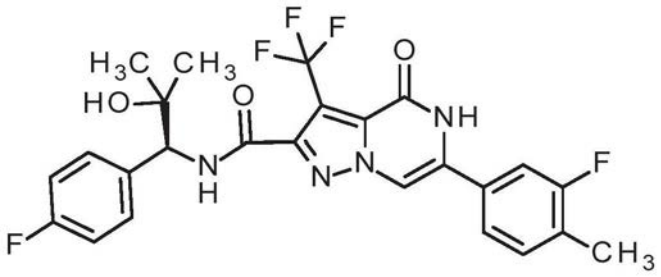
[4861] 向N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-48,200mg,163μmol)和N,N-二异丙基乙胺(114μl,653μmol)在二氯甲烷(9.3ml)中的混合物中加入乙酰氯(14.1mg,180μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在水后处理后,将有机相用硫酸镁干燥,并蒸发,通过制备型HPLC(方法P1)纯化粗产物。在含有产物的级分蒸发后,获得20.5mg(理论值的38%)标题化合物。

[4862] LC/MS[方法3]:R_t=1.61分钟;MS(ESIpos):m/z=496[M+H]$^+$。

[4863] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.9(br.s,1H),9.66(s,1H),8.38(s,1H),8.16(s,1H),8.06-7.95(m,3H),7.89(dd,1H),7.68-7.56(m,4H),7.41(s,1H),7.25-7.13(m,2H),4.65-4.55(m,2H),4.37(d,1H),4.09(d,1H),1.86(s,3H)。

[4864] 实施例1-147

[4865] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4866] 

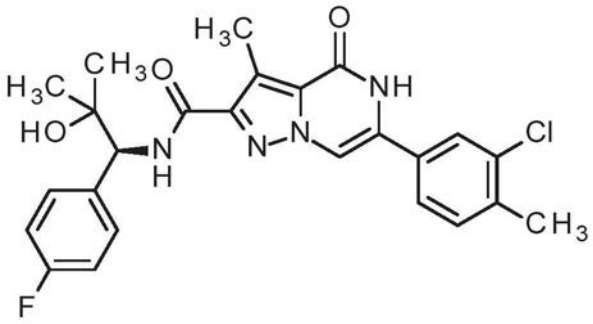
[4867] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml,32mmol)中的6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体215A,100mg,纯度88%,248μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,45.4mg,248μmol)、HATU(310μmol)和N,N-二异丙基乙胺(130μl,740μmol)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化,得到标题化合物。产量:42.0mg(理论值的33%)。

[4868] LC/MS[方法3]:R_t=1.84分钟;MS(ESIpos):m/z=521$[M+H]^+$。

[4869] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.08(s,1H),8.91(d,1H),8.35(s,1H),7.64(d,1H),7.56(d,1H),7.47-7.39(m,3H),7.17-7.11(m,2H),4.93(d,1H),4.65(br s,1H),2.29(s,3H),1.18(s,3H),1.04(s,3H)。

[4870] 实施例1-148

[4871] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4872] 

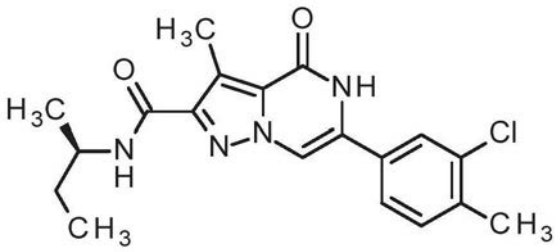
[4873] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(5.0ml)中的6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体218A,70.0mg,220μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,44.4mg,242μmol)、HATU(101mg,264μmol)和N,N-二异丙基乙胺(120μl,660μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:17.8mg(理论值的17%)。

[4874] LC/MS[方法3]:R_t=2.02分钟;MS(ESIpos):m/z=483$[M+H]^+$。

[4875] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.53(br s,1H),8.22(d,1H),8.19(s,1H),7.87(d,1H),7.66(dd,1H),7.46(d,1H),7.45-7.36(m,2H),7.17-7.09(m,2H),4.99(s,1H),4.82(d,1H),2.59(s,3H),2.38(s,3H),1.26(s,3H),0.96(s,3H)。

[4876] 实施例1-149

[4877] N-[(2R)-丁-2-基]-6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4878] 

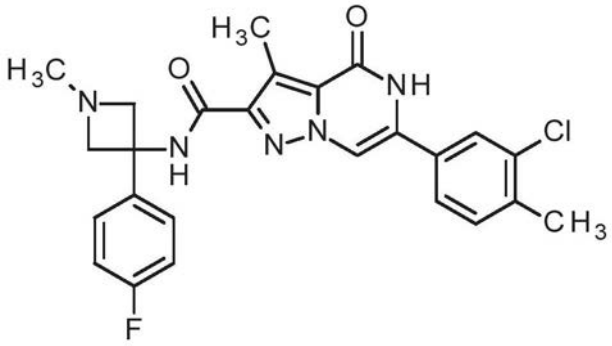
[4879] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(5.0ml)中的6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体218A,70.0mg,220μmol)、(2R)-丁-2-胺(17.7mg,242μmol)、HATU(101mg,264μmol)和N,N-二异丙基乙胺(120μl,660μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:19.0mg(理论值的22%)。

[4880] LC/MS[方法7]:R_t=1.07分钟;MS(ESIneg):m/z=371[M-H]$^-$。

[4881] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.51(s,1H),7.97(d,1H),7.87-7.81(m,2H),7.62(dd,1H),7.46(d,1H),3.98-3.85(m,1H),2.61(s,3H),2.38(s,3H),1.61-1.43(m,2H),1.15(d,3H),0.87(t,3H)。

[4882] 实施例1-150

[4883] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4884] 

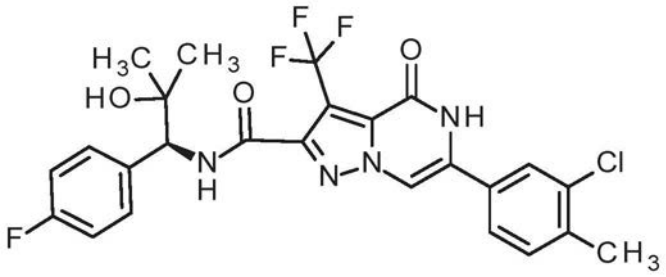
[4885] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.5ml)中的6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体218A,70.0mg,220μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,43.7mg,242μmol)、HATU(101mg,264μmol)和N,N-二异丙基乙胺(120μl,660μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:53.0mg(理论值的49%)。

[4886] LC/MS[方法3]:R_t=1.33分钟;MS(ESIpos):m/z=480[M+H]$^+$。

[4887] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.55(br s,1H),9.32(s,1H),7.91(s,1H),7.83(d,1H),7.66-7.59(m,3H),7.47(d,1H),7.22-7.14(m,2H),3.94-3.75(m,2H),3.75-3.52(m,2H),2.56(s,3H),2.42(s,3H),2.39(s,3H)。

[4888] 实施例1-151

[4889] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4890] 

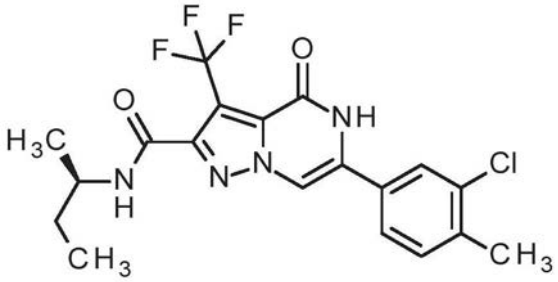
[4891] 在室温下,将HATU(246mg,646μmol)和N,N-二异丙基乙胺(280μl,1.6mmol)加入到6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体221A,200mg,538μmol)在DMF(20ml)中的溶液中。在搅拌5分钟后,加入(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,108mg,592μmol),并继续在室温下搅拌2小时。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:145mg(理论值的50%)。

[4892] LC/MS[方法3]:R_t=1.97分钟;MS(ESIpos):m/z=537$[M+H]^+$。

[4893] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.11(s,1H),8.91(d,1H),8.35(s,1H),7.89(d,1H),7.67(dd,1H),7.50-7.41(m,3H),7.17-7.11(m,2H),4.93(d,1H),4.65(s,1H),2.39(s,3H),1.18(s,3H),1.04(s,3H)。

[4894] 实施例1-152

[4895] N-[(2R)-丁-2-基]-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4896] 

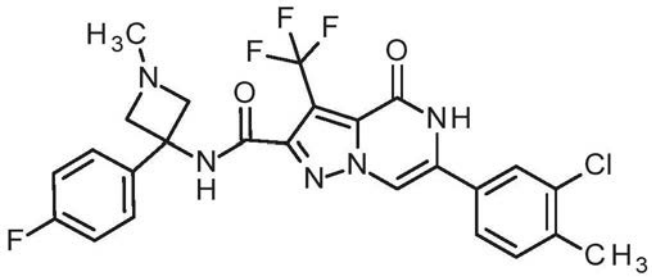
[4897] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.2ml)中的6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体221A,70.0mg,188μmol)、(2R)-丁-2-胺(15.2mg,207μmol)、HATU(85.9mg,226μmol)和N,N-二异丙基乙胺(98μl,560μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:10.0mg(理论值的12%)。

[4898] LC/MS[方法3]:R_t=1.96分钟;MS(ESIpos):m/z=427$[M+H]^+$。

[4899] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.11(br s,1H),8.55(d,1H),8.29(s,1H),7.87(d,1H),7.65(dd,1H),7.49(d,1H),3.92-3.84(m,1H),2.39(s,3H),1.52-1.45(m,2H),1.12(d,3H),0.89(t,3H)。

[4900] 实施例1-153

[4901] 6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4902] 

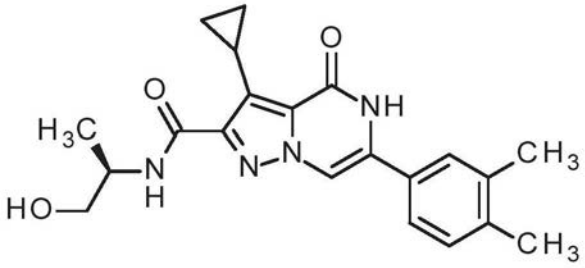
[4903] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(2.2ml)中的6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体221A,70.0mg,188μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,37.3mg,207μmol)、HATU(85.9mg,226μmol)和N,N-二异丙基乙胺(98μl,560μmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:20.0mg(理论值的20%)。

[4904] LC/MS[方法3]:R_t=1.37分钟;MS(ESIpos):m/z=534[M+H]$^+$。

[4905] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.81(br s,1H),9.77(s,1H),8.31(s,1H),7.87(d,1H),7.67-7.61(m,3H),7.50(d,1H),7.23-7.18(m,2H),3.79-3.65(m,2H),3.58-3.42(m,2H),2.39(s,3H),2.37(br s,3H)。

[4906] 实施例1-154

[4907] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4908] 

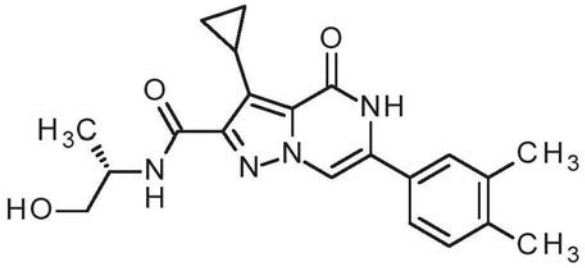
[4909] 根据通用方法步骤1-C,从3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体92A,70.0mg,216μmol)、(2R)-2-氨基丙-1-醇(34μl,430μmol)、HATU(103mg,271μmol)、N,N-二异丙基乙胺(94μl,540μmol)和DMF(2.8ml)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化,得到标题化合物。产量:45.2mg(理论值的55%)。

[4910] LC/MS[方法3]:R_t=1.58分钟;MS(ESIpos):m/z=381[M+H]$^+$。

[4911] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.36(s,1H),7.89(s,1H),7.84(d,1H),7.54(s,1H),7.45(dd,1H),7.23(d,1H),4.80(br s,1H),4.05-3.95(m,1H),3.49-3.35(m,2H),2.89-2.81(m,1H),2.27(s,3H),2.26(s,3H),1.28-1.19(m,2H),1.14(d,3H),0.92-0.83(m,2H)。

[4912] 实施例1-155

[4913] 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4914] 

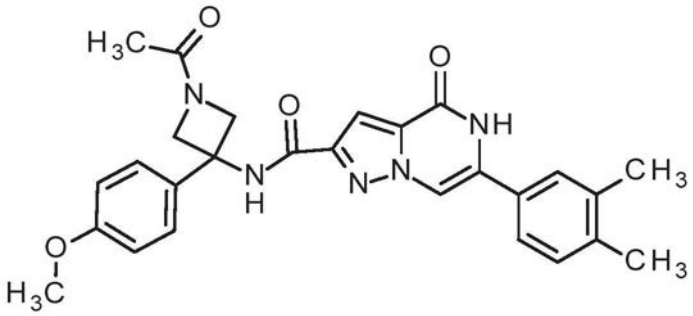
[4915] 根据通用方法步骤1-C,从3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体92A,70.0mg,216μmol)、(2R)-2-氨基丙-1-醇(34μl,430μmol)、HATU(103mg,271μmol)、N,N-二异丙基乙胺(94μl,540μmol)和DMF(2.8ml)开始制备标题化合物。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化,得到标题化合物。产量:45.5mg(理论值的55%)。

[4916] LC/MS[方法3]:R_t=1.58分钟;MS(ESIpos):m/z=381$[M+H]^+$。

[4917] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.36(s,1H),7.89(s,1H),7.84(d,1H),7.54(s,1H),7.45(dd,1H),7.23(d,1H),4.80(t,1H),4.05-3.95(m,1H),3.49-3.34(m,2H),2.89-2.81(m,1H),2.27(s,3H),2.26(s,3H),1.28-1.19(m,2H),1.14(d,3H),0.91-0.83(m,2H)。

[4918] 实施例1-156

[4919] N-[1-乙酰基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4920] 

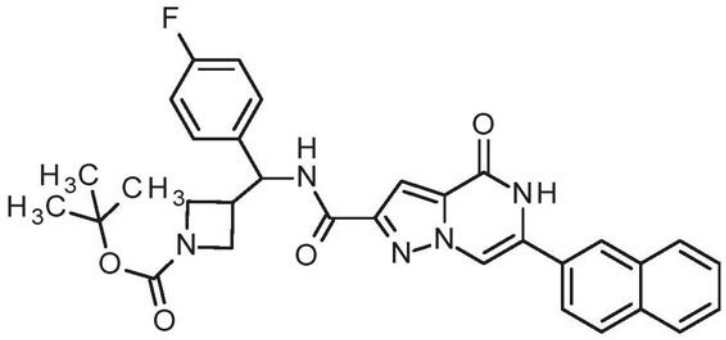
[4921] 将乙酰氯(13.1mg,167μmol)加入到N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(1:1)(实施例1-65,80mg,167μmol)和N,N-二异丙基乙胺(87μl,500μmol)在二氯甲烷(10ml)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌4小时。在水后处理后,将有机相用硫酸镁干燥,并蒸发以提供粗产物。通过制备型HPLC(方法P1)纯化该残余物。在蒸发含有产物的级分之后,获得28.5mg所需化合物(产率:理论值的35%;纯度:LCMS 99%)。

[4922] LC/MS[方法3]:R_t=1.56分钟;MS(ESIpos):m/z=486$(M+H)^+$。

[4923] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.7(br s,1H),9.53(s,1H),7.93(s,1H),7.56(s,1H),7.48(dd,1H),7.40(d,2H),7.35(s,1H),7.26(d,1H),6.93(d,2H),4.61-4.50(m,2H),4.36(d,1H),4.08(d,1H),3,74(s,3H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.86(s,3H)。

[4924] 实施例1-157

[4925] 3-[(4-氟苯基)-[[6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基]甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(外消旋体)

[4926] 

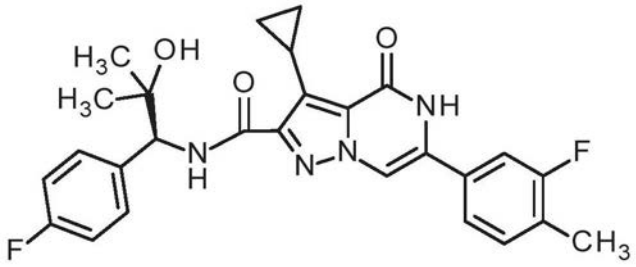
[4927] 在室温下,将6-(2-萘基)-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,1.00g,3.28mmol)、HATU(1.37g,3.60mmol)和二异丙基乙胺(1.27g,9.83mmol)在DMF(40ml)中搅拌1小时。然后,加入外消旋的3-[氨基-(4-氟苯基)甲基]氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体236A,0.92g,3.28mmol),并将混合物在室温下搅拌72小时。加入水,将固体过滤出,并用水和乙酸乙酯洗涤。将固体在真空中干燥,得到标题化合物(1.54g,理论值的77%,纯度94%)。

[4928] LC/MS[方法3]:R_t=2.11分钟;MS(ESIpos):m/z=568$[M+H]^+$。

[4929] ^{1}H-NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]11.86(s,1H),9.00(d,1H),8.37(s,1H),8.14(m,1H),8.03(d,1H),7.98(m,2H),7.86(dd,1H),7.59(m,2H),7.53(dd,2H),7.41(s,1H),7.18(t,2H),5.29(t,1H),4.0-3.5(m,4H),3.32(s,1H),3.19(m,1H),1.37(s,9H)。

[4930] 实施例1-158

[4931] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4932] 

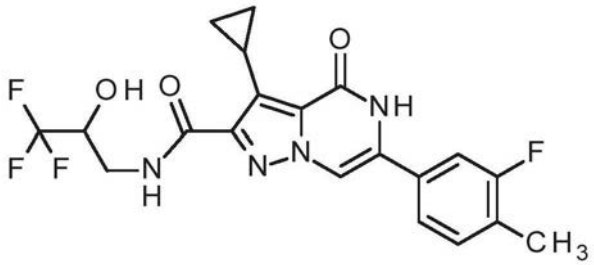
[4933] 将3-环丙基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体242A,50.0mg,0.15mmol)、HATU(66mg,0.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(51µl,0.29mmol)在DMF(0.98ml)中的溶液在0℃下搅拌10分钟,之后加入(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,30.8mg,0.16mmol)。在加入后,继续在0℃下搅拌30分钟。然后,加入水(10ml),沉淀物通过过滤收集,并用水洗涤。通过制备型HPLC(在水中的乙腈,梯度)纯化粗产物。产量:40.0mg(理论值的56%)。

[4934] LC/MS[方法3]:R_t=1.98分钟;MS(ESIpos):m/z=493$[M+H]^+$。

[4935] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.45(br.s,1H),8.33(d,1H),8.17(s,1H),7.61(dd,1H),7.55(dd,1H),7.43(m,1H),7.39(t,1H),7.13(t,1H),4.90(s,1H),4.84(d,1H),2.86-2.80(m,1H),2.28(s,3H),1.25(s,3H),1.21-1.18(m,2H),0.98(s,3H),0.84-0.82(m,2H)。

[4936] 实施例1-159

[4937] 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羟丙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(外消旋体)

[4938] 

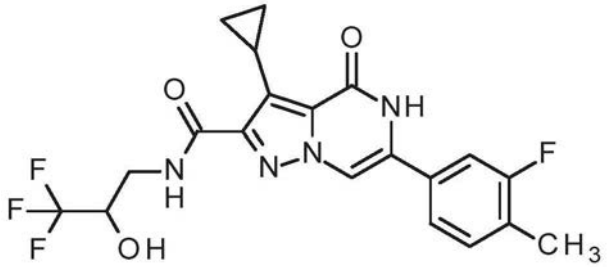
[4939] 将3-环丙基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体242A,100mg,0.31mmol)、HATU(139mg,0.37mmol)和N,N-二异丙基乙胺(160µl,0.92mmol)在DMF(0.92ml)中的溶液在0℃下搅拌5分钟,之后加入3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇盐酸盐(1:1)(55.6mg,0.34mmol)。在加入后,继续在0℃下搅拌30分钟。然后,加入水(25ml),沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并在真空下干燥。产量:84mg(理论值的61%,纯度98%)。

[4940] LC/MS[方法3]:R_t=1.75分钟;MS(ESIpos):m/z=439$[M+H]^+$。

[4941] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.46(br.s,1H),8.30(t,1H),7.97(s,1H),7.59(dd,1H),7.52(dd,1H),7.39(t,1H),6.50(d,1H),4.25-4.19(m,1H),3.64-3.58(m,1H),3.41-3.35(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.28(s,3H),1.27-1.24(m,2H),0.91-0.86(m,2H)。

[4942] 实施例1-160

[4943] 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羟丙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(对映异构体1)

[4944] 

[4945] 通过制备型HPLC(柱:Daicel Chiralpak IE,5µm,250×20mm;流速:15ml/分钟;温度:60℃;洗脱液:30%正庚烷:70%乙醇),将63.5mg来自实施例1-159的外消旋化合物分离成其对映异构体。产量:20mg(理论值的62%,99%ee)。

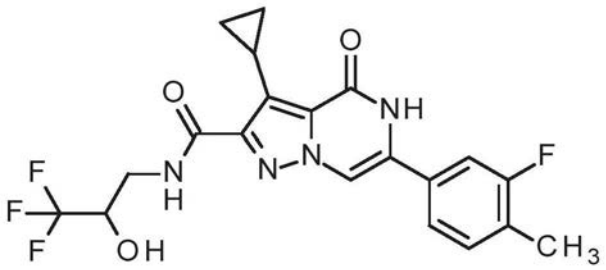
[4946] 手性分析HPLC(柱:Daicel Chiralpak IE,5µm,250×20mm;流速:1.0ml/分钟;温度:45℃;洗脱液:25%异庚烷:75%乙醇):R_t=5.75分钟。

[4947] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.46(br.s,1H),8.30(t,1H),7.97(s,1H),7.59(dd,1H),7.52(dd,1H),7.39(t,1H),6.50(d,1H),4.25-4.19(m,1H),3.64-3.58(m,1H),3.41-3.35(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.28(s,3H),1.27-1.24(m,2H),0.91-0.86(m,2H)。

[4948] 实施例1-161

[4949] 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羟丙基)-4,5-二氢

吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(对映异构体2)

[4950] 

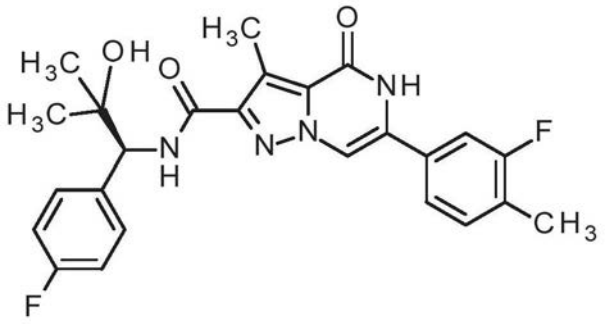
[4951] 获得的化合物为实施例1-160所述的制备型HPLC的第二种对映异构体。产量:21mg(99%ee,理论值的62%)。

[4952] 手性分析HPLC(柱:Daicel Chiralpak IE,5μm,250×20mm;流速:1.0ml/分钟;温度:45℃;洗脱液:25%异庚烷:75%乙醇):R_t=7.19分钟。

[4953] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.46(br.s,1H),8.30(t,1H),7.97(s,1H),7.59(dd,1H),7.52(dd,1H),7.39(t,1H),6.50(d,1H),4.25-4.19(m,1H),3.64-3.58(m,1H),3.41-3.35(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.28(s,3H),1.27-1.24(m,2H),0.91-0.86(m,2H)。

[4954] 实施例1-162

[4955] 6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4956] 

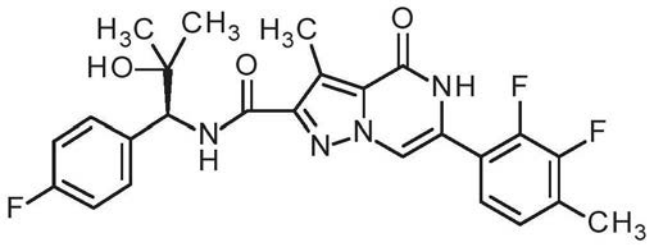
[4957] 在0℃下,将6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体245A,60.0mg,199μmol)悬浮于DMF(1.3ml)中,加入HATU(90.9mg,239μmol)和N,N-二异丙基乙胺(100μl,600μmol)。在0℃下搅拌5分钟后,加入(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,42.3mg,纯度95%,219μmol),并在该温度下继续搅拌30分钟。将反应混合物倒入到水(10ml)中,沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并干燥,得到标题化合物(72.3mg,理论值的70%,纯度90%)。

[4958] LC/MS[方法7]:R_t=1.01分钟;MS(ESIneg):m/z=465[M-H]$^-$。

[4959] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.50(br s,1H),8.22(d,1H),8.18(s,1H),7.61(dd,1H),7.54(dd,1H),7.46-7.38(m,3H),7.16-7.08(m,2H),4.99(s,1H),4.82(d,1H),2.63-2.58(m,3H),2.28(s,3H),1.26(s,3H),0.96(s,3H)。

[4960] 实施例1-163

[4961] 6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4962] 

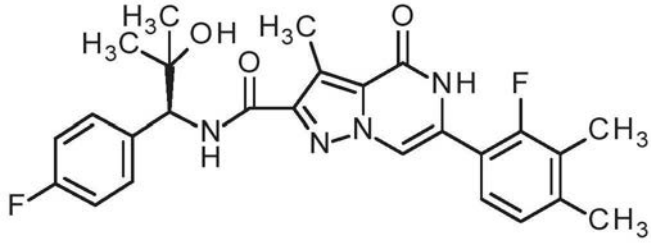
[4963] 在室温下,将HATU(71.5mg,188μmol)和N,N-二异丙基乙胺(55μl,310μmol)加入到6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体249A,50.0mg,157μmol)在DMF(1.1ml)中的悬浮液中。在搅拌5分钟后,加入(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,31.6mg,172μmol),并继续在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC(Chromatorex C18,10μm,125mm x 30mm;在含有0.05%三氟乙酸的水中的乙腈,梯度)直接纯化反应混合物,得到标题化合物(16.0mg,理论值的21%)。

[4964] LC/MS[方法3]:R_t=1.9分钟;MS(ESIpos):m/z=485$[M+H]^+$。

[4965] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.59(s,1H),8.26(d,1H),7.93(s,1H),7.45-7.38(m,2H),7.38-7.32(m,1H),7.27-7.20(m,1H),7.16-7.09(m,2H),4.98(s,1H),4.84(d,1H),2.59(s,3H),2.39-2.31(m,3H),1.25(s,3H),0.96(s,3H)。

[4966] 实施例1-164

[4967] 6-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4968] 

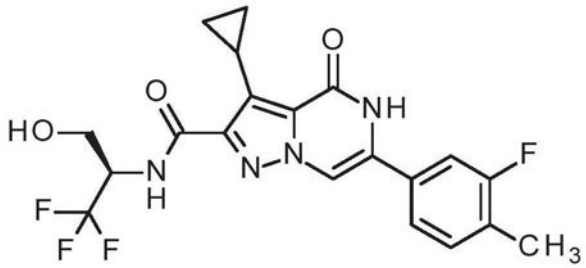
[4969] 在0℃下,将HATU(72.4mg,190μmol)和N,N-二异丙基乙胺(55μl,320μmol)加入到6-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体254A,50.0mg,159μmol)在DMF(1.1ml)中的悬浮液中。在搅拌5分钟后,加入(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,33.6mg,纯度95%,174μmol),并继续在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物倒入到水(10ml)中。沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并干燥,得到标题化合物(40.1mg,理论值的53%)。

[4970] LC/MS[方法3]:R_t=1.95分钟;MS(ESIpos):m/z=481$[M+H]^+$。

[4971] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.48(s,1H),8.25(d,1H),7.81(s,1H),7.47-7.38(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.16-7.09(m,3H),4.97(s,1H),4.83(d,1H),2.59(s,3H),2.32(s,3H),2.21-2.18(m,3H),1.25(s,3H),0.96(s,3H)。

[4972] 实施例1-165

[4973] 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4974] 

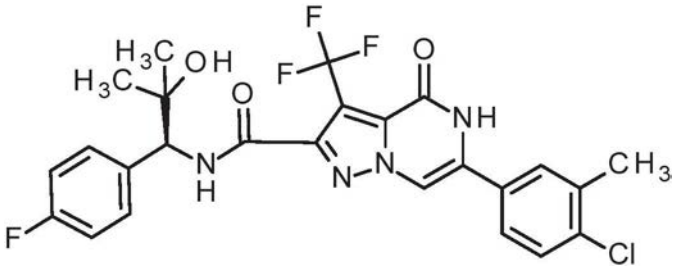
[4975] 将3-环丙基-6-[3-氟-4-甲基苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体242A,120mg,367μmol)、HATU(139mg,367μmol)和N,N-二异丙基乙胺(190μl,1.1mmol)在DMF(3.5ml)中的混合物在室温下搅拌10分钟。然后,加入(2R)-2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇盐酸盐(1/1)(66.8mg,403μmol),并在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物用DMSO(2ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化,得到标题化合物(115mg,理论值的72%)。

[4976] LC/MS[方法3]:R_t=1.78分钟;MS(ESIpos):m/z=439$[M+H]^+$。

[4977] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.51(s,1H),8.52(d,1H),8.07(s,1H),7.59(d,1H),7.52(d,1H),7.43-7.37(m,1H),5.26(t,1H),4.82-4.71(m,1H),3.82-3.73(m,2H),2.85-2.77(m,1H),2.28(s,3H),1.27-1.20(m,2H),0.95-0.86(m,2H)。

[4978] 实施例1-166

[4979] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4980] 

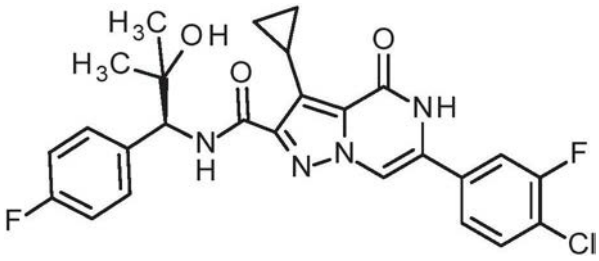
[4981] 将6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体239A,70.0mg,188μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,38.0mg,207μmol)、HATU(71.6mg,188μmol)和N,N-二异丙基乙胺(98μl,560μmol)在DMF(2.2ml)中的混合物在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物(67.6mg,理论值的67%)。

[4982] LC/MS[方法3]:R_t=1.05分钟;MS(ESIpos):m/z=537$[M+H]^+$。

[4983] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.09(s,1H),8.91(d,1H),8.31(s,1H),7.83(d,1H),7.64(dd,1H),7.55(d,1H),7.47-7.40(m,2H),7.18-7.10(m,2H),4.93(d,1H),4.65(s,1H),2.40(s,3H),1.18(s,3H),1.04(s,3H)。

[4984] 实施例1-167

[4985] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4986] 

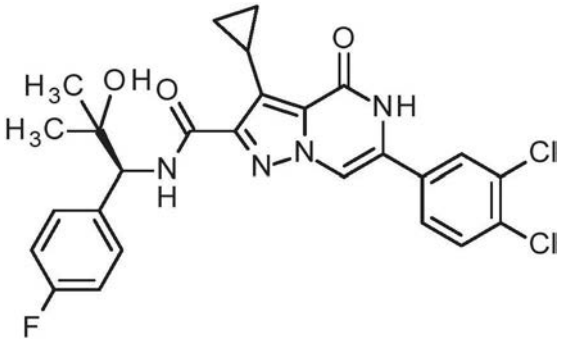
[4987] 将6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体258A,200mg,575μmol)、(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,126mg,690μmol)、HATU(219mg,575μmol)和N,N-二异丙基乙胺(250μl,1.4mmol)在DMF(8.6ml)中的混合物在室温下搅拌40分钟。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物(149mg,理论值的51%)。

[4988] LC/MS[方法3]:R_t=2.03分钟;MS(ESIpos):m/z=513[M+H]$^+$。

[4989] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.53(s,1H),8.35(d,1H),8.27(d,1H),7.90(dd,1H),7.74-7.66(m,2H),7.45-7.40(m,2H),7.16-7.10(m,2H),4.90(s,1H),4.84(d,1H),2.86-2.78(m,1H),1.25(s,3H),1.22-1.17(m,2H),0.98(s,3H),0.87-0.81(m,2H)。

[4990] 实施例1-168

[4991] 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4992] 

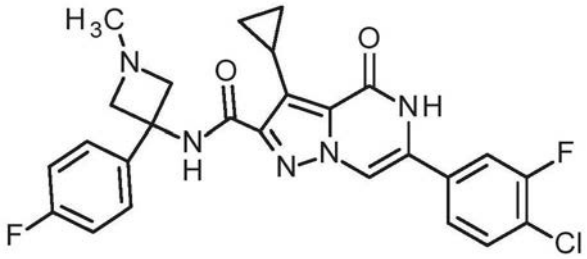
[4993] 将HATU(73.1mg,192μmol)和N,N-二异丙基乙胺(67μl,480μmol)加入到3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体261A,70.0mg,192μmol)在DMF(2.5ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。然后,加入(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,50.3mg,纯度70%,192μmol),并继续搅拌过夜。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化所得溶液,得到标题化合物(45.8mg,理论值的45%)。

[4994] LC/MS[方法3]:R_t=2.12分钟;MS(ESIpos):m/z=529[M+H]$^+$。

[4995] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.54(s,1H),8.34(d,1H),8.26(d,1H),8.10(d,1H),7.80-7.73(m,2H),7.46-7.40(m,2H),7.17-7.10(m,2H),4.90(s,1H),4.84(d,1H),2.86-2.78(m,1H),1.25(s,3H),1.22-1.17(m,2H),0.98(s,3H),0.88-0.79(m,2H)。

[4996] 实施例1-169

[4997] 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[4998] 

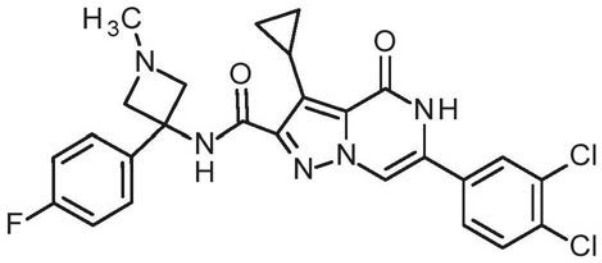
[4999] 将6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体258A,70.0mg,201μmol)、3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,39.9mg,221μmol)、HATU(76.5mg,201μmol)和N,N-二异丙基乙胺(110μl,600μmol)在DMF(3.0ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物(86.0mg,理论值的81%,纯度97%)。

[5000] LC/MS[方法3]:R_t=1.32分钟;MS(ESIpos):m/z=510$[M+H]^+$。

[5001] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.54(br s,1H),9.36(s,1H),8.08(s,1H),7.86(dd,1H),7.74-7.69(m,1H),7.66-7.61(m,3H),7.21-7.16(m,2H),3.83-3.64(m,2H),3.61-3.45(m,2H),2.74-2.67(m,1H),2.37(s,3H),1.14-1.08(m,2H),0.87-0.81(m,2H)。

[5002] 实施例1-170

[5003] 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[5004] 

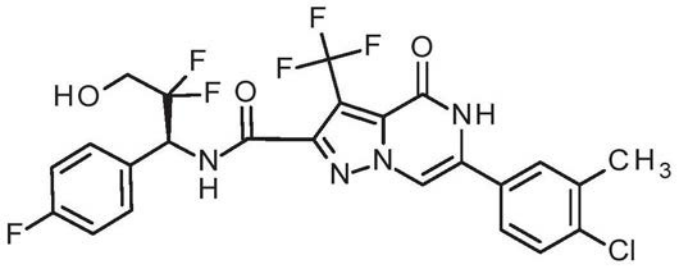
[5005] 将HATU(73.1mg,192μmol)和N,N-二异丙基乙胺(100μl,580μmol)加入到3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体261A,70.0mg,192μmol)在DMF(1.8ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。然后,加入3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺(中间体46A,38.1mg,211μmol),并继续搅拌过夜。将反应混合物用DMSO(2.0ml)稀释,并通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化所得溶液,得到标题化合物(57.2mg,理论值的57%)。

[5006] LC/MS[方法3]:R_t=1.62分钟;MS(ESIpos):m/z=526$[M+H]^+$。

[5007] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.55(br s,1H),9.36(s,1H),8.08(s,1H),8.06(d,1H),7.77-7.73(m,2H),7.65-7.60(m,2H),7.21-7.16(m,2H),3.84-3.70(m,2H),3.60-3.47(m,2H),2.74-2.68(m,1H),2.38(s,3H),1.14-1.09(m,2H),0.86-0.82(m,2H)。

[5008] 实施例1-171

[5009] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[5010] 

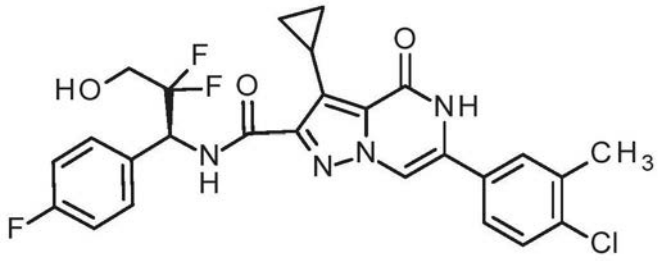
[5011] 将HATU(511.5mg,1.3mmol)和N,N-二异丙基乙胺(469μl,2.7mmol)加入到6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体239A,500.0mg,1.3mmol)在DMF(6.5ml)中的溶液中,并将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后,加入(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(中间体265A,289.8mg,1.4mmol),并将混合物在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物用50mL水淬灭,过滤,用MeCN/H_2O 1:1的混合物洗涤,并冻干。通过硅胶柱色谱法(50g SNAP-Ultra柱DCM/7M在甲醇中的NH_3 20:1)纯化所得固体,得到标题化合物(439.8mg,理论值的59%)。

[5012] LC/MS[方法3]:R_t=1.93分钟;MS(ESIpos):m/z=557[M-H]$^-$。

[5013] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.15(s,1H),9.80(d,1H),8.31(s,1H),7.82(s,1H),7.63(dd,1H),7.53-7.59(m,3H),7.26(t,2H),5.68-5.77(m,2H),3.65(m,1H),3.35-3.58(m,1H),2.40(s,3H)。

[5014] 实施例1-172

[5015] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[5016] 

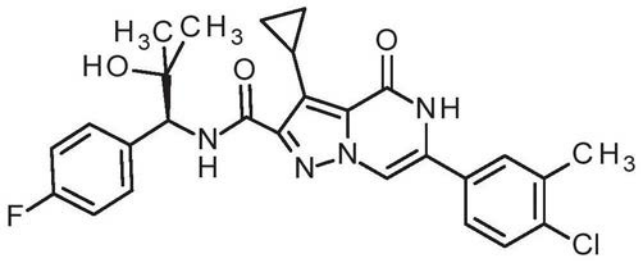
[5017] 将HATU(66.4mg,175μmol)和N,N-二异丙基乙胺(91μl,524μmol)加入到6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体268A,60mg,175μmol)在DMF(950μl)中的溶液中,并将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后,加入(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(中间体265A,37.6mg,183μmol),并将混合物在0℃下搅拌45分钟。将反应混合物用甲酸淬灭,并通过制备型HPLC(方法P16)直接纯化,得到标题化合物(55mg,理论值的59%)。

[5018] LC/MS[方法7]:R_t=1.13分钟;MS(ESIpos):m/z=531[M+H]$^+$。

[5019] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.50(s,1H),9.05(d,1H),8.09(s,1H),7.80(d,1H),7.56-7.63(m,3H),7.52(d,1H),7.25(t,2H),5.79(t,1H),5.70(m,1H),3.59-3.70(m,1H),3.55(m,1H),2.69(m,1H),2.39(s,3H),1.07-1.15(m,2H),0.84(dd,2H)。

[5020] 实施例1-173

[5021] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[5022] 

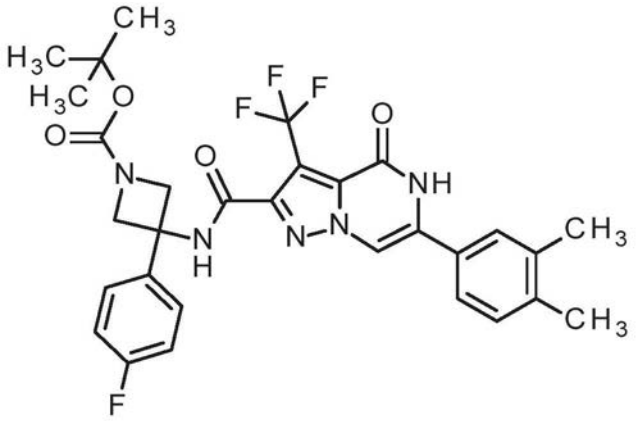
[5023] 将HATU(79.6mg,209μmol)和N,N-二异丙基乙胺(91μl,524μmol)加入到6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体268A,60mg,175μmol)在DMF(950μl)中的溶液中,并将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后,加入加入(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(中间体36A,35.2mg,192μmol),并在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物用10mL水淬灭,过滤,用水的混合物洗涤,并浓缩。将所得固体悬浮于3ml乙腈中,并搅拌过夜。将所得固体过滤并干燥,得到标题化合物(66mg,理论值的74%)。

[5024] LC/MS[方法3]:R_t=2.11分钟;MS(ESIpos):m/z=509$[M+H]^+$。

[5025] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.45(s,1H),8.33(d,1H),8.13(s,1H),7.82(s,1H),7.63(d,1H),7.51(d,1H),7.43(t,2H),7.13(t,2H),4.90(s,1H),4.84(d,1H),2.78-2.88(m,1H),2.38(s,3H),1.25(br s,3H),1.20(br s,2H),0.98(br s,3H),0.83(br d,2H)。

[5026] 实施例1-174

[5027] 3-{[6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

[5028] 

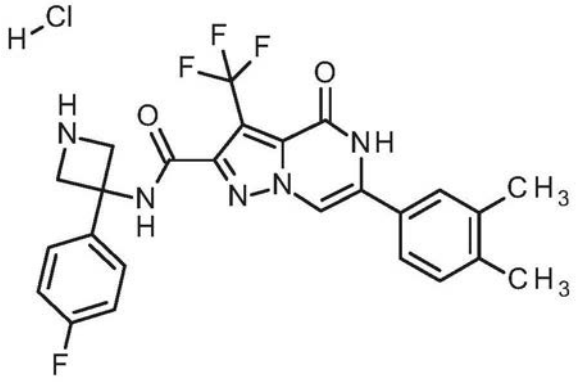
[5029] 根据通用方法步骤1-C,从在DMF(6.9ml)中的6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体125A,50mg,427μmol)、3-氨基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(中间体103A,114mg,427μmol)、HATU(203mg,534μmol)和N,N-二异丙基乙胺(190μl,1.1mmol)开始制备标题化合物。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化反应混合物,得到标题化合物。产量:82.0mg(理论值的32%)。

[5030] LC/MS[方法4]:R_t=1.87分钟;MS(ESIneg):m/z=598$[M-H]^-$。

[5031] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.07(br s,1H),9.94(s,1H),8.18(s,1H),7.59(s,1H),7.54-7.48(m,3H),7.29-7.22(m,3H),4.33-4.23(m,2H),4.23-4.12(m,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),1.42(s,9H)。

[5032] 实施例1-175

[5033] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺——盐酸盐(1/1)

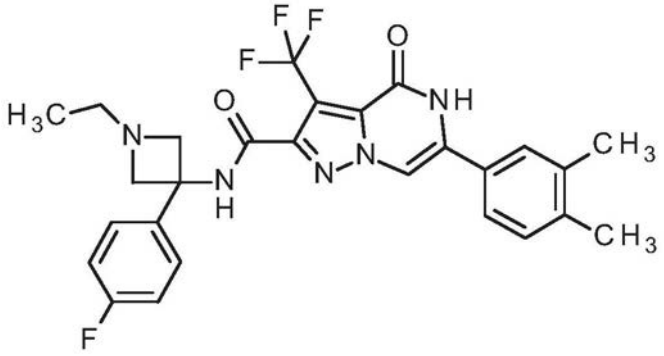
[5034] 

[5035] 将3-{[6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯(实施例1-174,82.0mg,137μmol)和盐酸(4.0M的二氧杂环己烷溶液,3.0ml,1.4mmol)在二氯甲烷(5.0ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩至干,将残余物溶于水和乙腈中,并冻干,得到标题化合物。产量:76.0mg(理论值的93%,纯度90%)。

[5036] LC/MS[方法3]:R_t=1.33分钟;MS(ESIpos):m/z=500$[M+H]^+$。

[5037] 实施例1-176

[5038] 6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-乙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[5039] 

[5040] 将6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺——盐酸盐(1/1)(实施例1-175,76.0mg,纯度90%,128μmol)和乙醛(1.4ml,26mmol)在乙酸(1.4ml)中的混合物在室温下搅拌30分钟,之后,加入氰基硼氢化钠(24.1mg,383μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后,在搅拌5分钟后,加入甲醇(1.0ml)和1.0M的盐酸(10滴),通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:56.0mg(理论值的82%,纯度98%)。

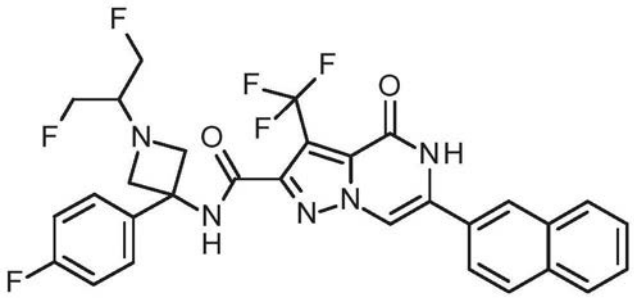
[5041] LC-MS[方法3]:R_t=1.38分钟;MS(ESIpos):m/z=528$[M+H]^+$。

[5042] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=12.03(br s,1H),9.74(s,1H),8.19(s,1H),7.67-7.61(m,2H),7.61-7.57(m,1H),7.50(dd,1H),7.27(d,1H),7.24-7.18(m,2H),3.81-3.54(m,2H),3.53-3.35(m,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),0.93(t,3H)。

[5043] 实施例1-177

[5044] N-[1-(1,3-二氟丙-2-基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-

3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺

[5045] 

[5046] 将N-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(实施例1-125,27.0mg,51.8μmol)和1,3-二氟丙-2-酮(48.7mg,518μmol)在乙酸中的混合物在室温下搅拌20分钟,然后加入氰基硼氢化钠(16.3mg,259μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。再次加入1,3-二氟丙-2-酮(48.7mg,518μmol)和氰基硼氢化钠(16.3mg,259μmol),并继续在密封容器中搅拌过夜。通过制备型HPLC(方法P14)直接纯化混合物,得到标题化合物。产量:8.0mg(理论值的26%)。

[5047] LC-MS[方法3]:R_t=1.87分钟;MS(ESIpos):m/z=600[M+H]$^+$。

[5048] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=9.75(s,1H),8.45(s,1H),8.40-8.31(m,2H),8.04-7.93(m,4H),7.72-7.62(m,2H),7.62-7.55(m,2H),7.27-7.19(m,2H),4.59-4.49(m,2H),4.48-4.36(m,2H),3.79(d,2H),3.70(d,2H)。

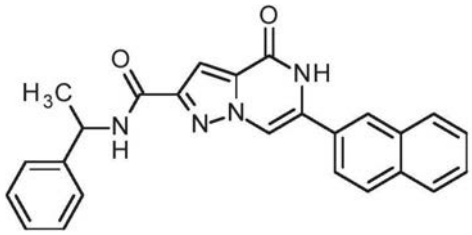
[5049] 通用方法步骤2(平行合成实施例化合物):

[5050] 将6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体3A,30.5mg,100μmol)和HATU(49.4mg,130μmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(800μl)中,并加入到相应的胺(100μmol)中,将其置于多孔板上。加入N-甲基吗啉(50μl,393μmol),并将板在室温下摇晃过夜。此后,将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化滤液溶液。将含有所需产物的级分合并,蒸发并在真空中干燥。

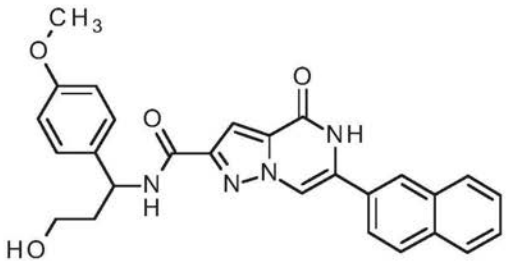
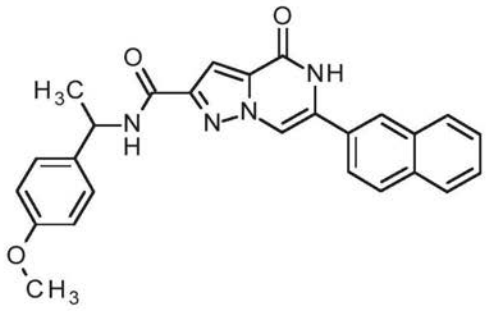
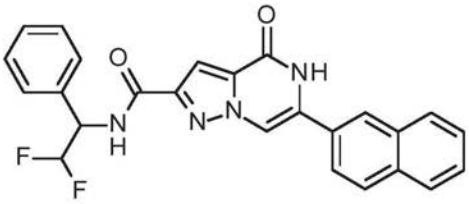
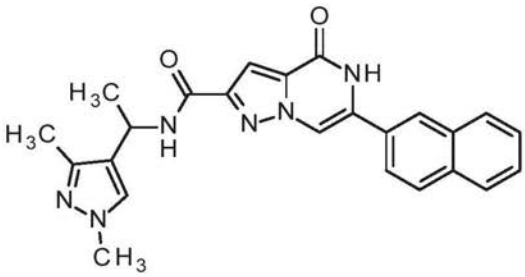
[5051] 下表1中指定的实施例化合物是根据通用方法步骤2制备的:

[5052] 表1

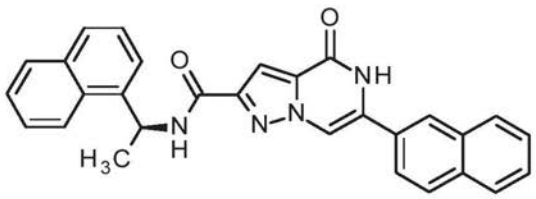
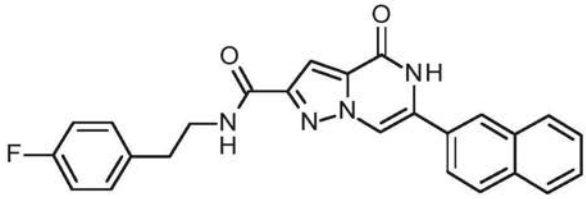
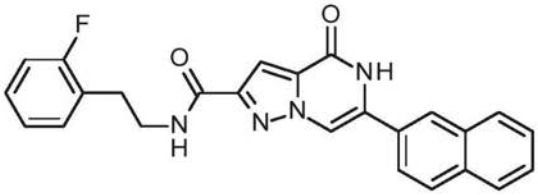
[5053]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-1	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-(1-苯乙基)-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 409 [M+H]$^+$。

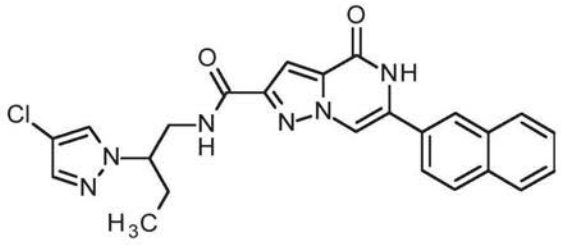
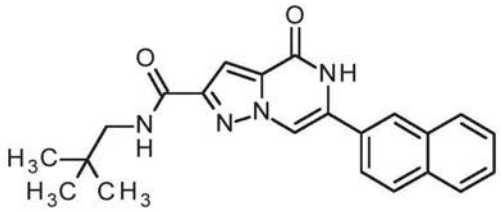
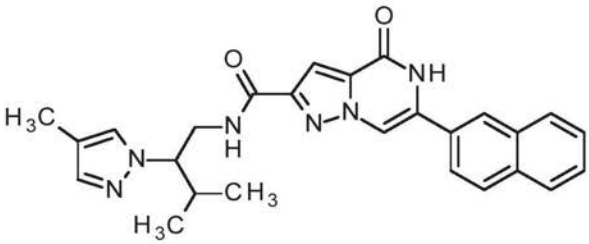
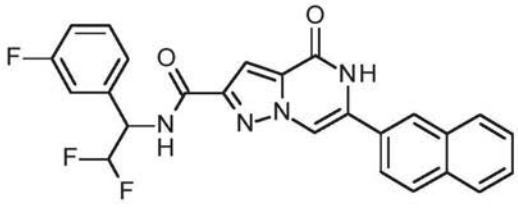
[5054]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-2	*N*-[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。
2-3	*N*-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 6%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
2-4	*N*-(2,2-二氟-1-苯乙基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 35%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$。
2-5	*N*-[1-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 83%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。

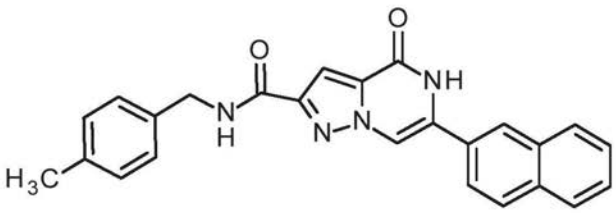
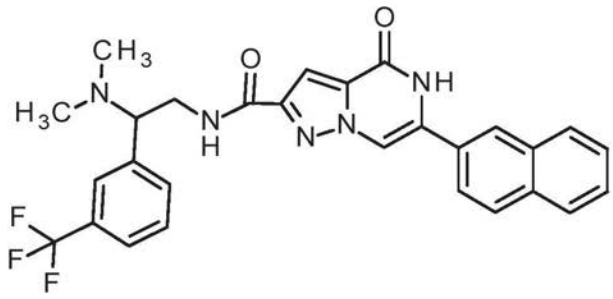
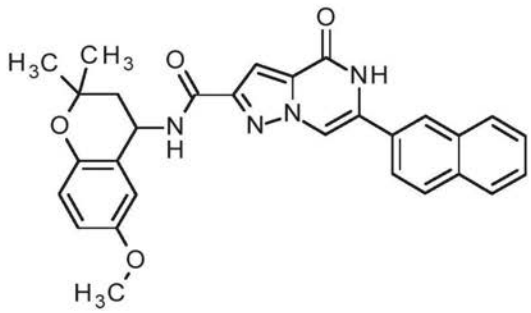
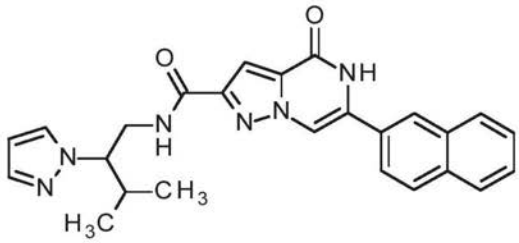
[5055]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-6	6-(2-萘基)-*N*-[(*1S*)-1-(1-萘基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 27%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。
2-7	*N*-[2-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 5%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
2-8	*N*-[1-(2-甲氧基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 67%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
2-9	*N*-[2-(2-氟苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 44%，纯度 90%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。

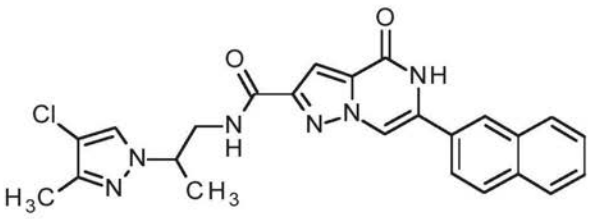
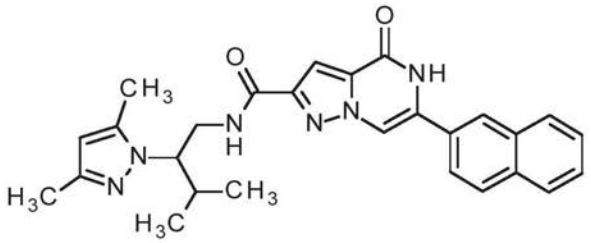
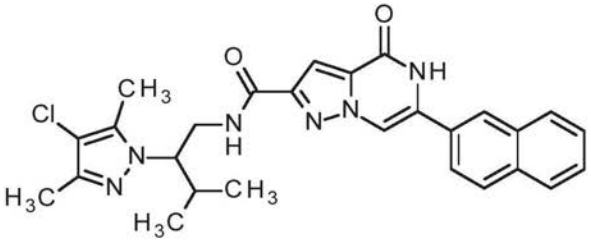
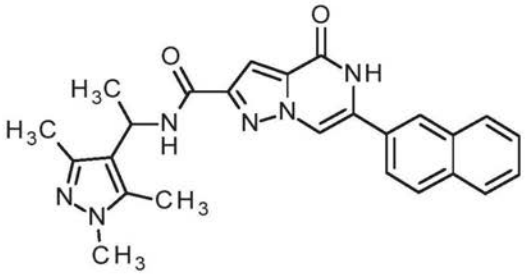
[5056]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-10	*N*-[2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)丁基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 54%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$。
2-11	*N*-(2,2-二甲基丙基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 43%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$。
2-12	*N*-[3-甲基-2-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)丁基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 96%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
2-13	*N*-[2,2-二氟-1-(3-氟苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 18%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$。

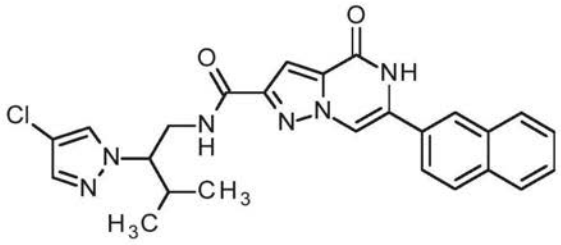
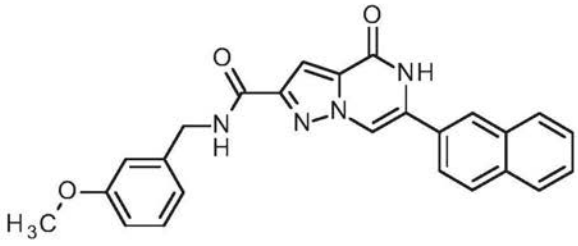
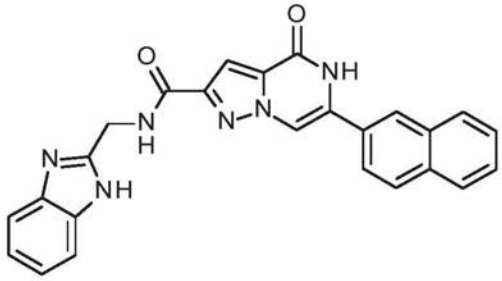
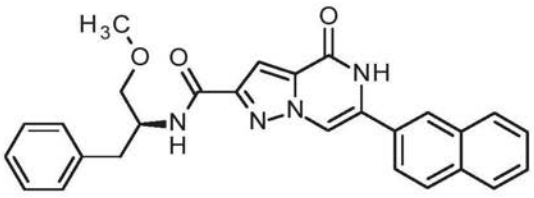
[5057]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-14	*N*-(4-甲基苄基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 3%，纯度 91%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$。
2-15	*N*-{2-(二甲基氨基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 82%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.81 分钟; MS (ESIpos): m/z = 520 $[M+H]^+$。
2-16	*N*-[6-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-4-基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 2%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$。
2-17	*N*-[3-甲基-2-(1*H*-吡唑-1-基)丁基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 47%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$。

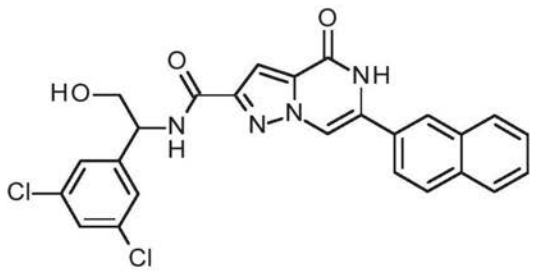
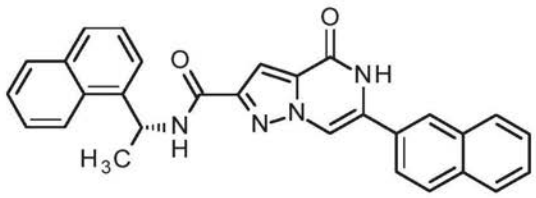
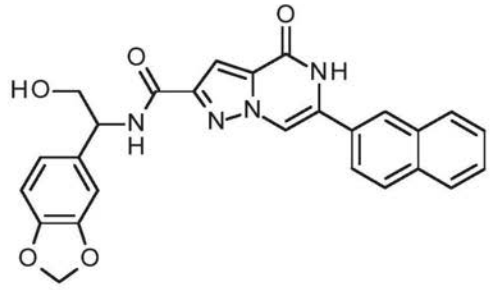
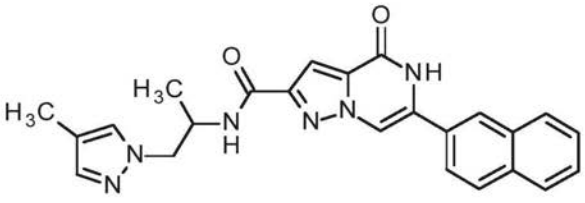
[5058]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-18	*N*-[2-(4-氯-3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)丙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 70%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$。
2-19	*N*-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 60%，纯度 99%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。
2-20	*N*-[2-(4-氯-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 88%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$。
2-21	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 69%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$。

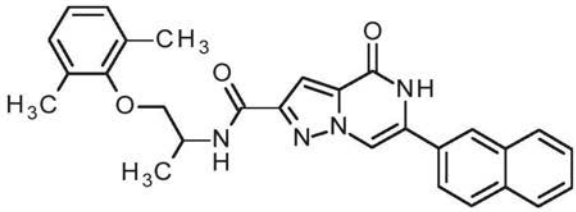
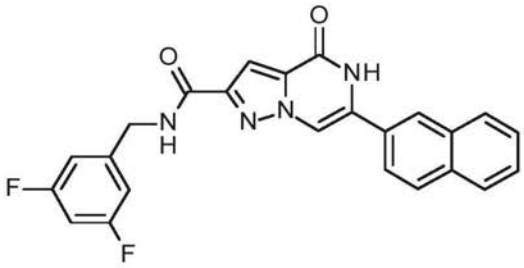
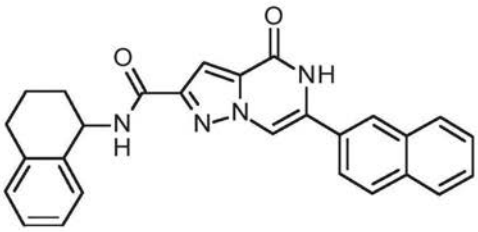
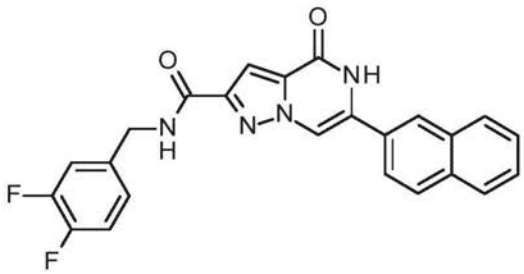
[5059]

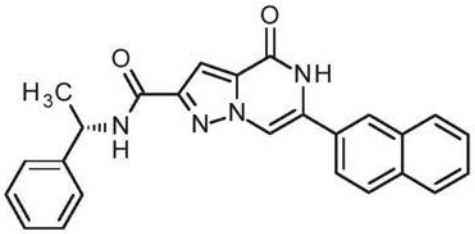
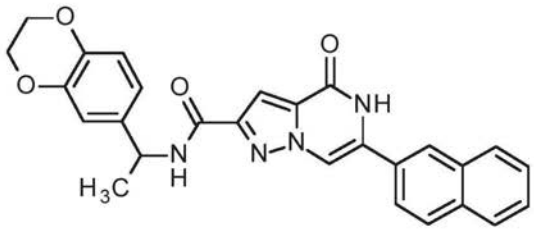
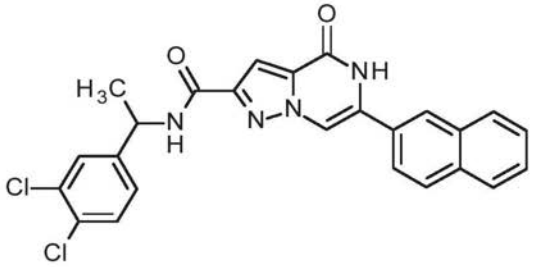
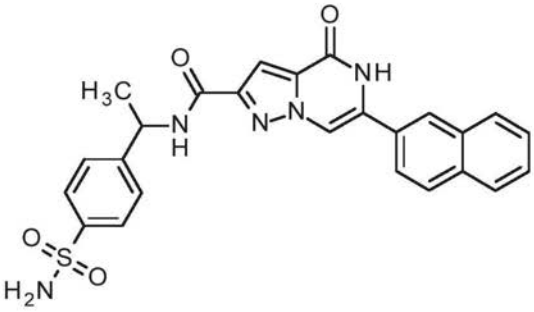
实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-22	*N*-[2-(4-氯-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 67%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
2-23	*N*-(3-甲氧基苄基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 5%，纯度 93%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。
2-24	*N*-(1*H*-苯并咪唑-2-基甲基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 8%，纯度 93%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.79 分钟; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$。
2-25	*N*-[(2*S*)-1-甲氧基-3-苯基丙-2-基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 9%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。

[5060]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-26	*N*-[1-(3,5-二氯苯基)-2-羟基乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 5%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$。
2-27	6-(2-萘基)-*N*-[(*1R*)-1-(1-萘基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 10%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。
2-28	*N*-[1-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2-羟基乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 3%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。
2-29	*N*-[1-(4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 15%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。

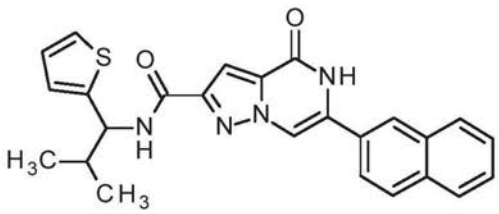
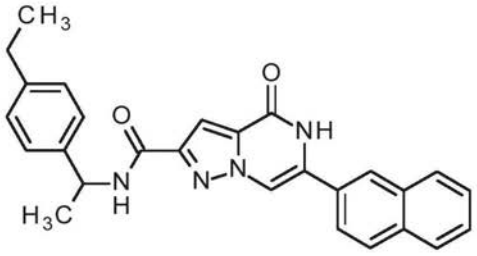
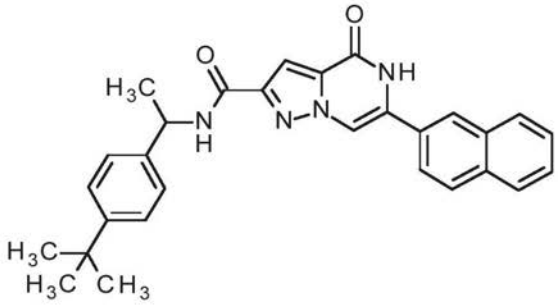
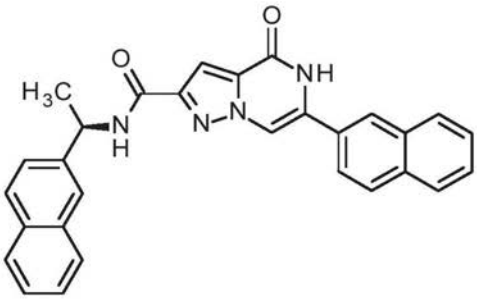
[5061]

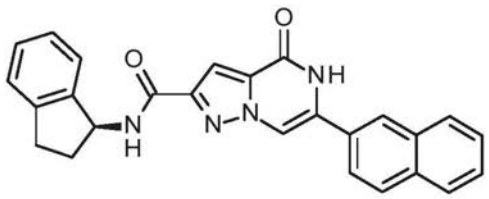
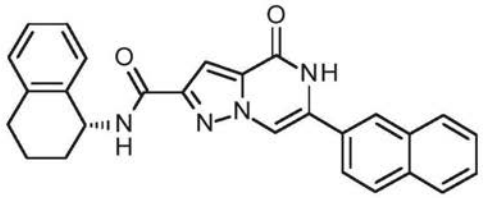
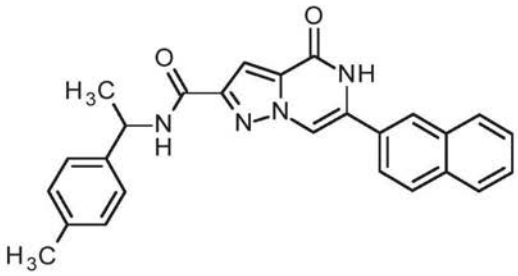
实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-30	*N*-[1-(2,6-二甲基苯氧基)丙-2-基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 40%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
2-31	*N*-(3,5-二氟苄基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 11%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$。
2-32	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1,2,3,4-四氢萘-1-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 60%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$。
2-33	*N*-(3,4-二氟苄基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 7%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$。

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-34	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[(*1S*)-1-苯乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 33%，纯度 93%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$。
2-35	*N*-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 4%，纯度 90%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
2-36	*N*-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 7%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.22 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。
2-37	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-(4-氨磺酰基苯基)乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 77%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。

[5062]

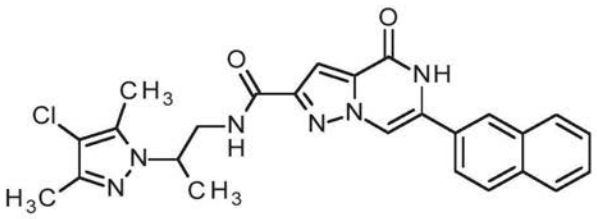
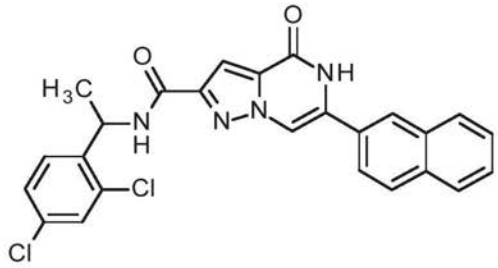
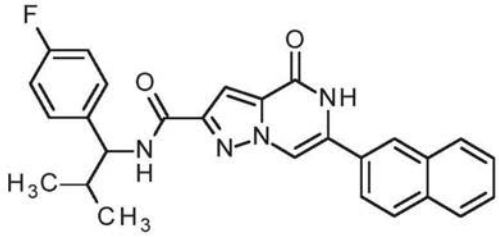
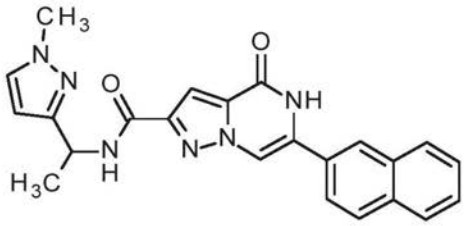
[5063]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-38	*N*-[2-甲基-1-(2-噻吩基)丙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 74%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$。
2-39	*N*-[1-(4-乙基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 65%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.22 分钟; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$。
2-40	*N*-[1-(4-叔丁基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 65%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
2-41	6-(2-萘基)-*N*-[(*1R*)-1-(2-萘基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 16%，纯度 92%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。

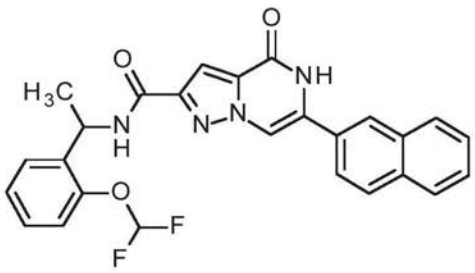
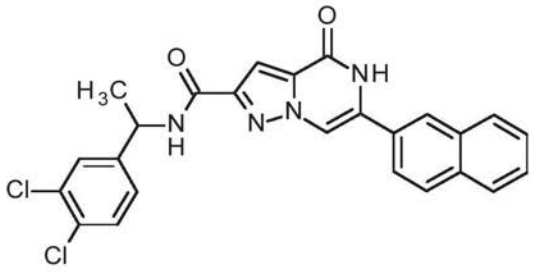
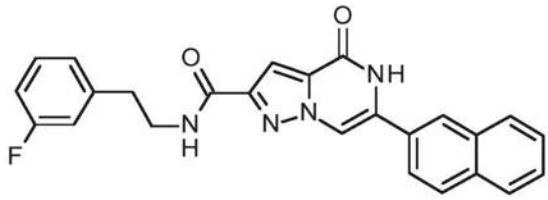
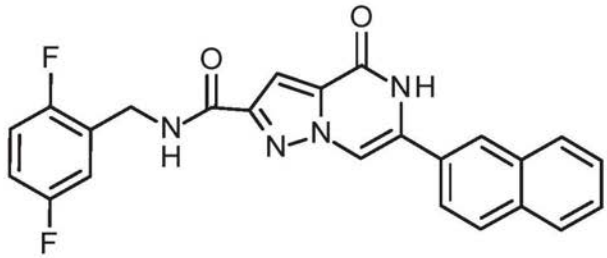
实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-42	*N*-[(*1S*)-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 14%，纯度 94%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$。
2-43	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[(*1R*)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 65%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$。
2-44	*N*-[1-(4-甲基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 68%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$。
2-45	*N*-(喹啉-5-基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 23%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$。

[5064]

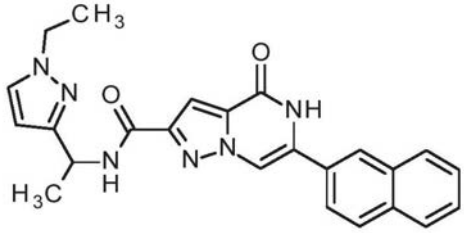
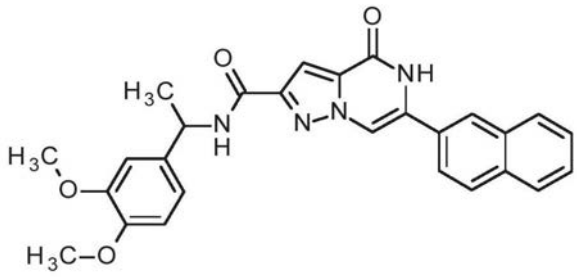
[5065]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-46	*N*-[2-(4-氯-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)丙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 47%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
2-47	*N*-[1-(2,4-二氯苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 6%，纯度 93%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。
2-48	*N*-[1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 34%，纯度 92%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
2-49	*N*-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 84%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。

[5066]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-50	*N*-{1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙基}-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 58%，纯度 94%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
2-51	*N*-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 8%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.22 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。
2-52	*N*-[2-(3-氟苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 27%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
2-53	*N*-(2,5-二氟苄基)-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 37%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$。

[5067]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
2-54	*N*-[1-(1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 31%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
2-55	*N*-[1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （产率 43%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。

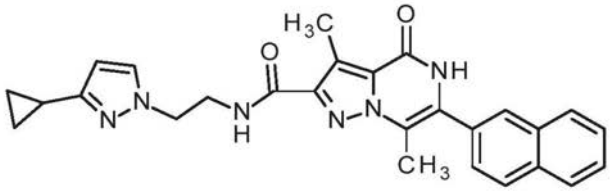
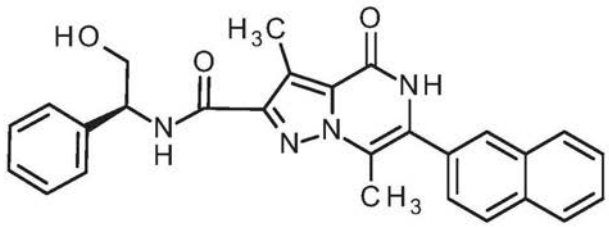
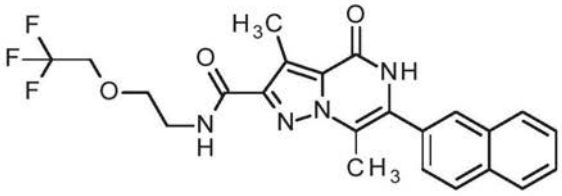
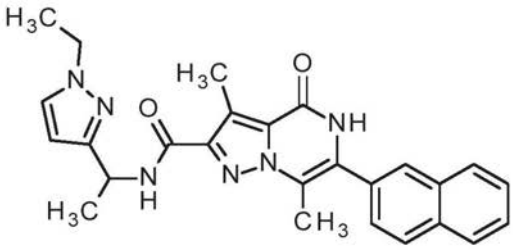
[5068] 通用方法步骤3(平行合成实施例化合物)：

[5069] 将相应的胺置于多孔板上，并加入3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体57A，33.3mg，100μmol)或3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体108A，33.0mg，100μmol)在DMF(400μl)中的溶液，随后加入HATU(49.4mg，130μmol)在DMF(400μl)中的溶液。然后，加入N-甲基吗啉(50μl，393μmol)，并将板在40℃下摇晃过夜。此后，将反应混合物过滤，并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化滤液溶液。将含有所需产物的级分合并，蒸发并在真空中干燥。

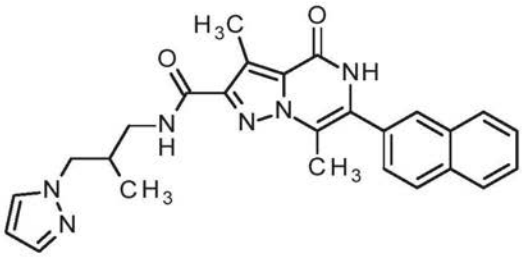
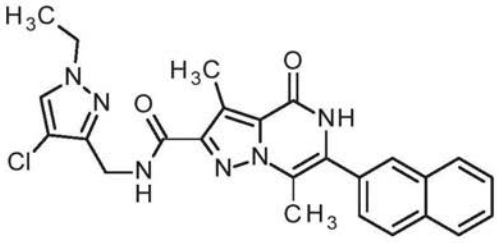
[5070] 下表2中指定的实施例化合物是根据通用方法步骤3制备的：

[5071] 表2

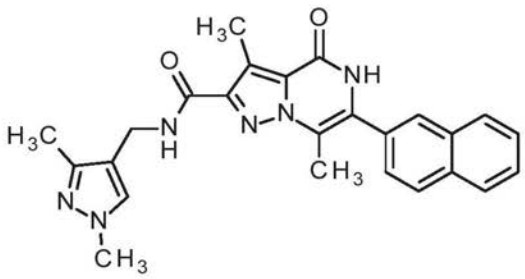
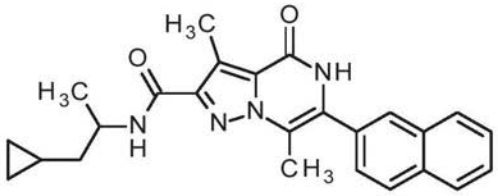
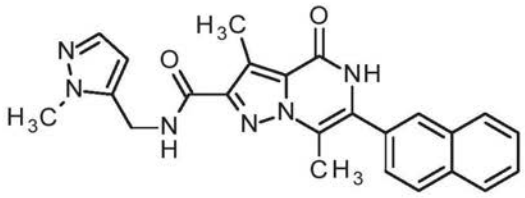
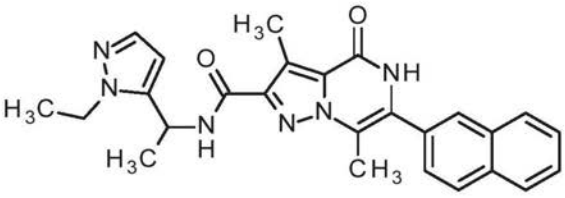
[5072]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-1	*N*-[2-(3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)乙基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 90%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
3-2	*N*-[(*1S*)-2-羟基-1-苯乙基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
3-3	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 11%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。
3-4	*N*-[1-(1-乙基吡唑-3-基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 92%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。

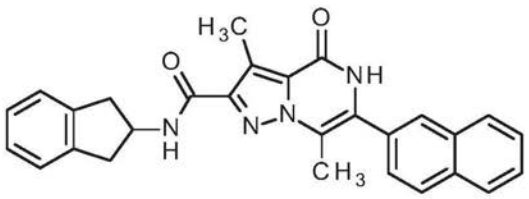
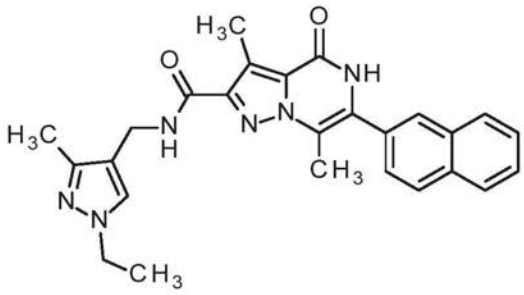
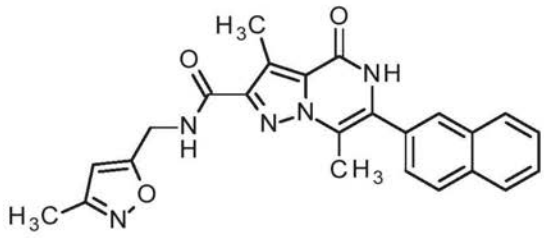
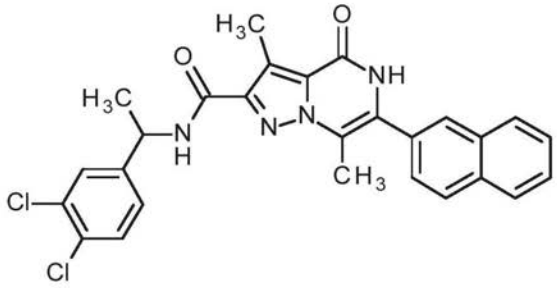
[5073]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-5	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(1*H*-吡唑-3-基)甲基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。
3-6	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 35%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$。
3-7	3,7-二甲基-*N*-[2-甲基-3-(1*H*-吡唑-1-基)丙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 8%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
3-8	*N*-[(4-氯-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.19 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。

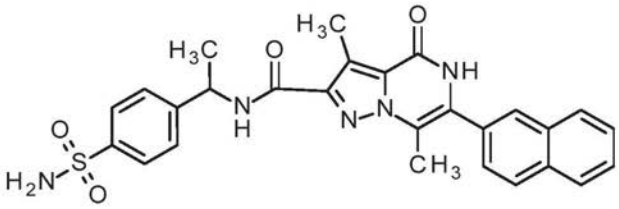
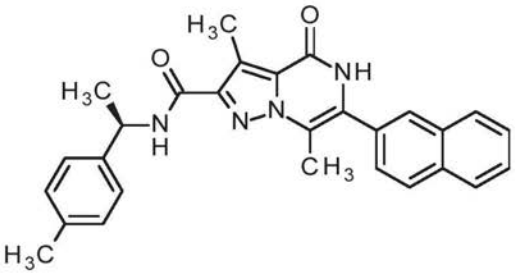
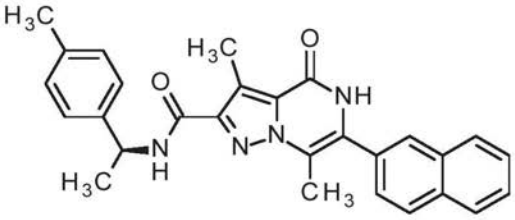
[5074]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-9	*N*-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 15%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$。
3-10	*N*-(1-环丙基丙-2-基)-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 11%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$。
3-11	3,7-二甲基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 12%，纯度 91%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
3-12	*N*-[1-(1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。

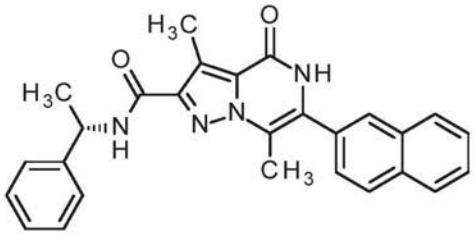
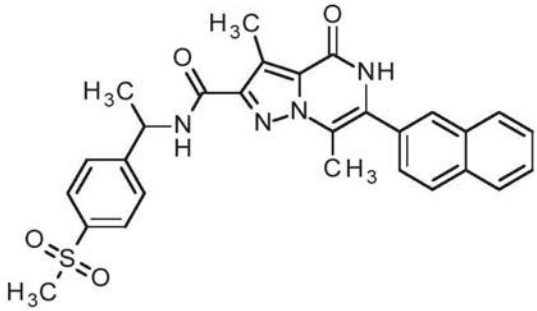
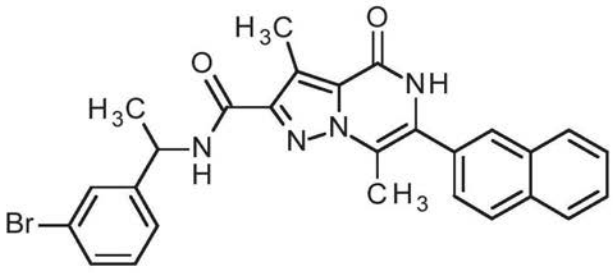
[5075]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-13	*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$。
3-14	*N*-[(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 16%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
3-15	3,7-二甲基-*N*-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$。
3-16	*N*-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 99%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.30 分钟; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$。

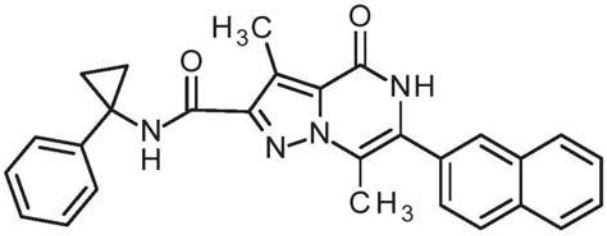
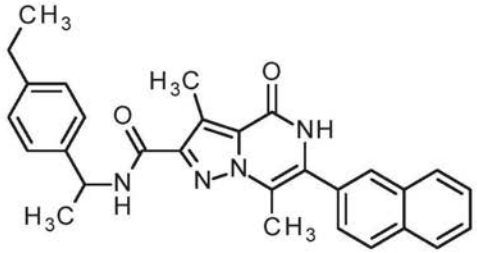
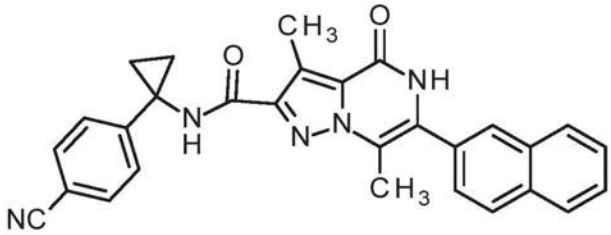
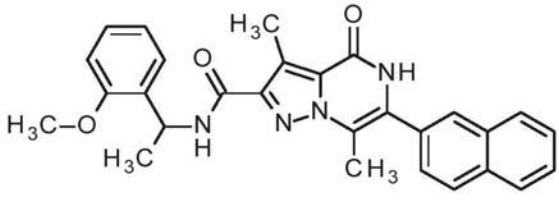
[5076]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-17	3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-(2-吡啶基)乙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 20%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$。
3-18	3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-(4-氨磺酰基苯基)乙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 30%，纯度 92%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$。
3-19	3,7-二甲基-*N*-[(*1R*)-1-(4-甲基苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 16%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$。
3-20	3,7-二甲基-*N*-[(*1S*)-1-(4-甲基苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 14%，纯度 99%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$。

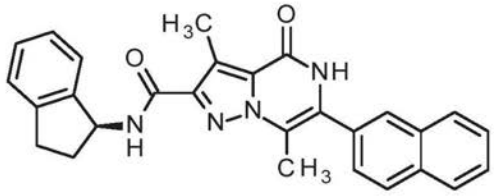
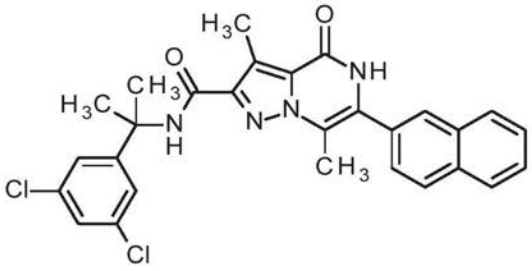
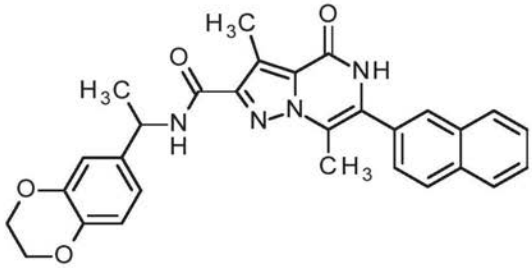
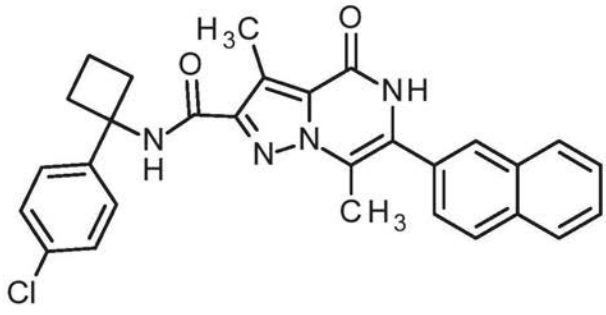
[5077]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-21	*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
3-22	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(*1S*)-1-苯乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 11%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$。
3-23	3,7-二甲基-*N*-[1-(4-甲基磺酰基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 27%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$。
3-24	*N*-[1-(3-溴苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 23%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$。

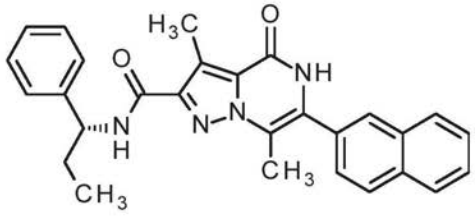
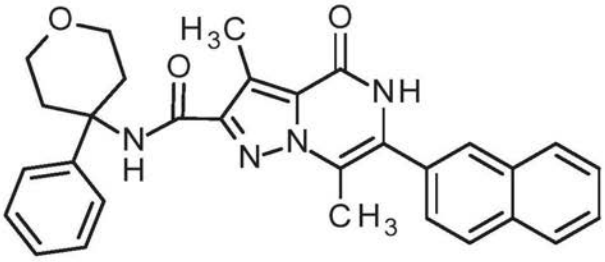
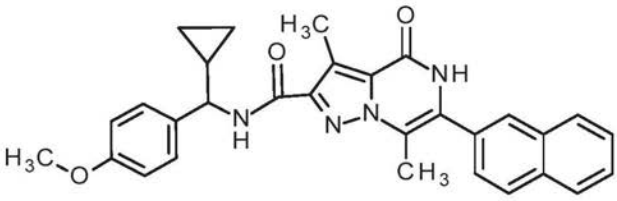
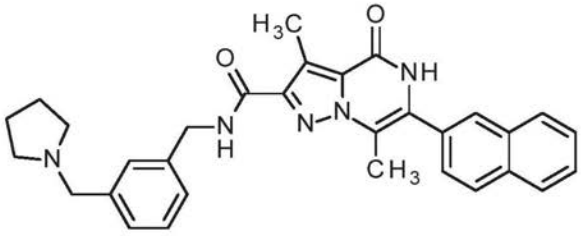
[5078]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-25	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-(1-苯基环丙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$。
3-26	*N*-[1-(4-乙基苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
3-27	*N*-[1-(4-氰基苯基)环丙基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$。
3-28	*N*-[1-(2-甲氧基苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。

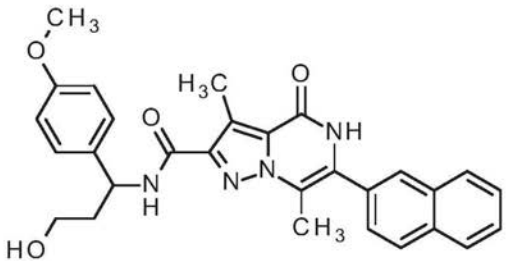
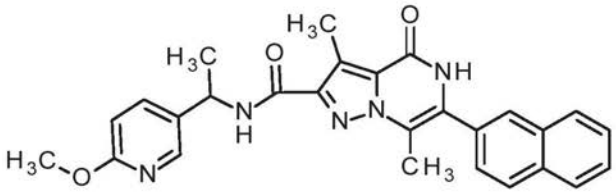
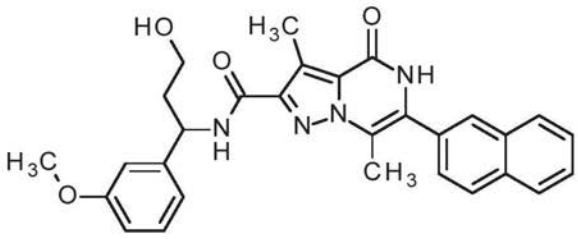
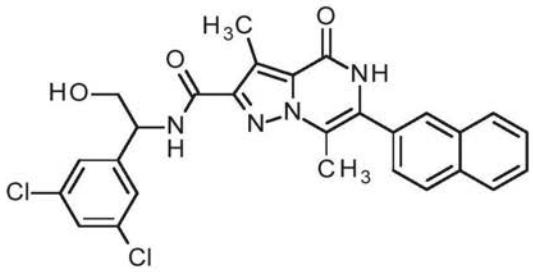
[5079]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-29	*N*-[(*1S*)-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 3%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$。
3-30	*N*-[2-(3,5-二氯苯基)丙-2-基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 30%，纯度 99%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.33 分钟; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$。
3-31	*N*-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 13%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$。
3-32	*N*-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 10%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.30 分钟; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$。

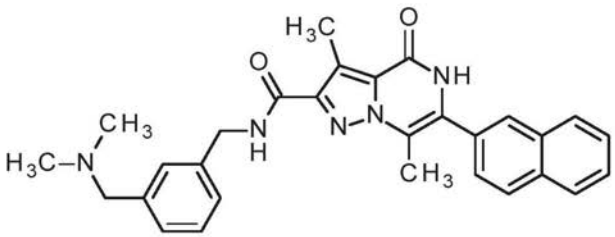
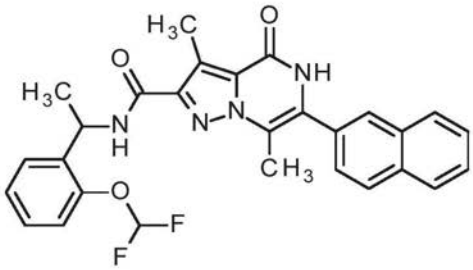
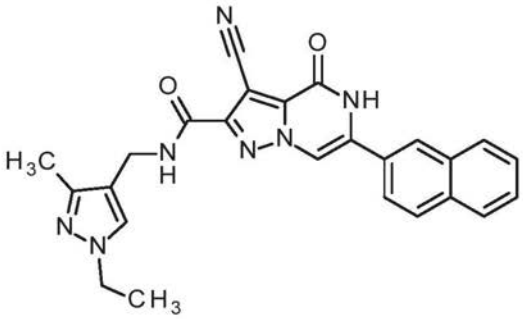
[5080]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-33	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(*1R*)-1-苯基丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 7%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$。
3-34	3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-(4-苯基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 1%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$。
3-35	*N*-[环丙基(4-甲氧基苯基)甲基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$。
3-36	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-({3-[(吡咯烷-1-基)甲基]苯基}甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 11%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.84 分钟; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$。

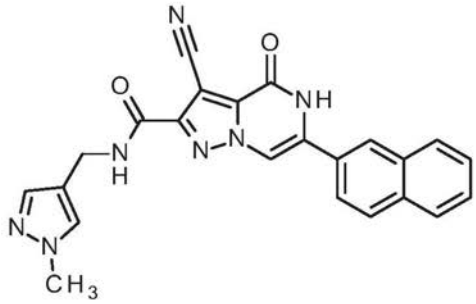
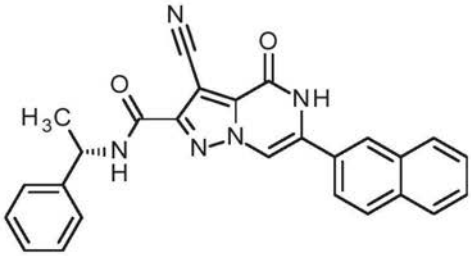
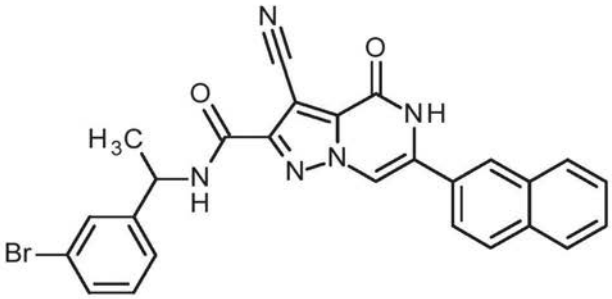
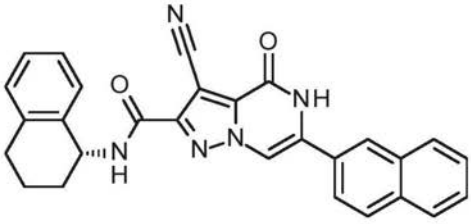
[5081]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-37	*N*-[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$。
3-38	*N*-[1-(6-甲氧基-3-吡啶基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.19 分钟; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$。
3-39	*N*-[3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)丙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$。
3-40	*N*-[1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 16%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$。

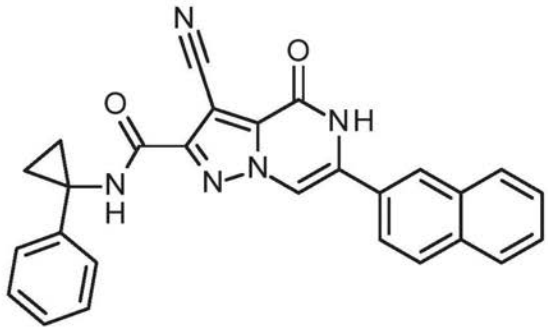
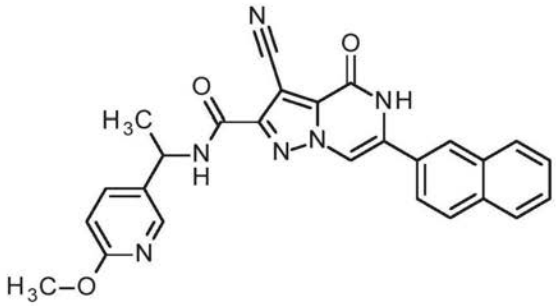
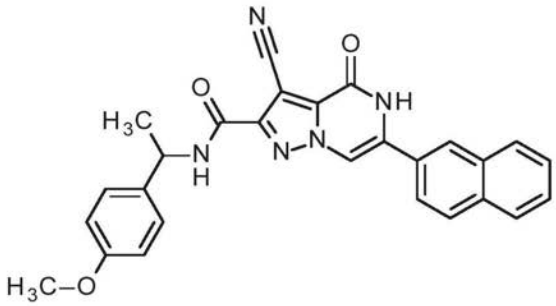
[5082]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-41	*N*-[1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。
3-42	*N*-({3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}甲基)-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 14%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。
3-43	*N*-[1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$。
3-44	3-氰基-*N*-[(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$。

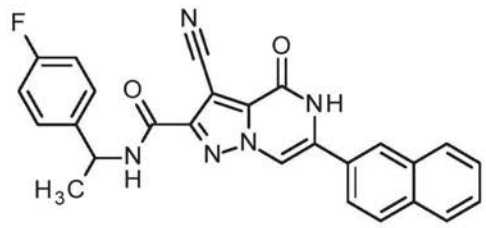
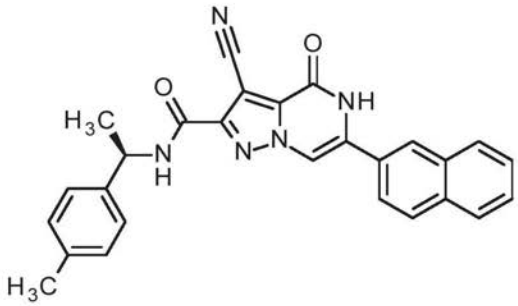
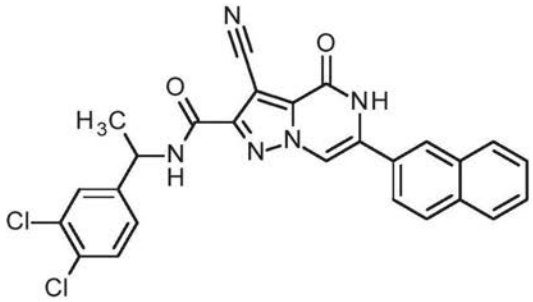
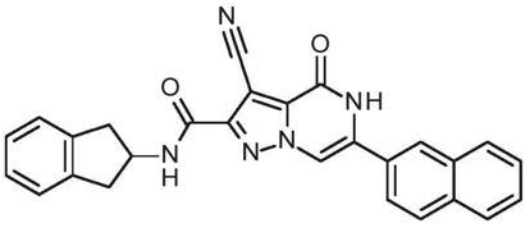
[5083]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-45	3-氰基-*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 94%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$。
3-46	3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(*1S*)-1-苯乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$。
3-47	*N*-[1-(3-溴苯基)乙基]-3-氰基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 20%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.22 分钟; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$。
3-48	3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(*1R*)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.22 分钟; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$。

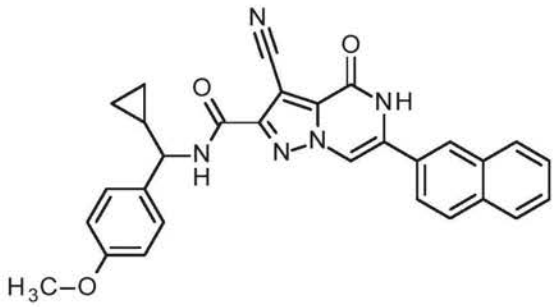
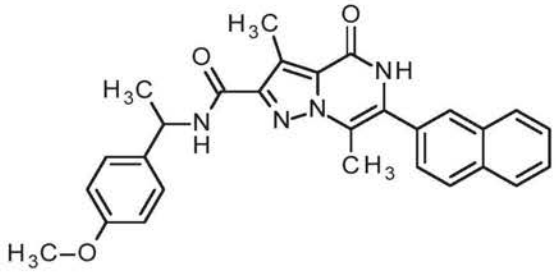
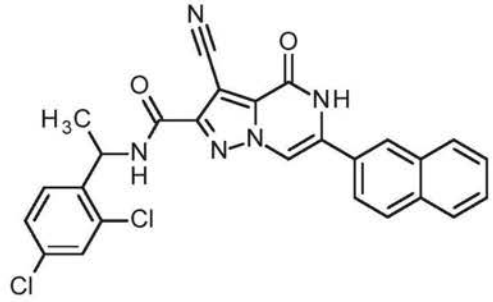
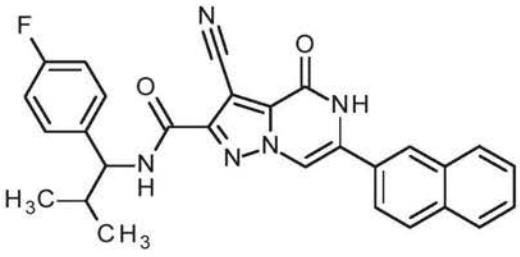
[5084]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-49	3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-(1-苯基环丙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$。
3-50	3-氰基-*N*-[1-(6-甲氧基-3-吡啶基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
3-51	3-氰基-*N*-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$。

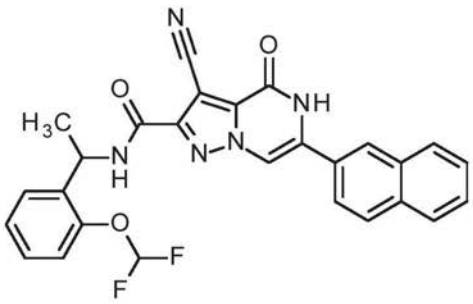
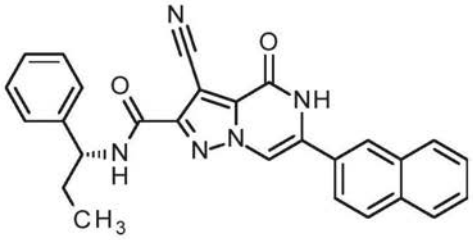
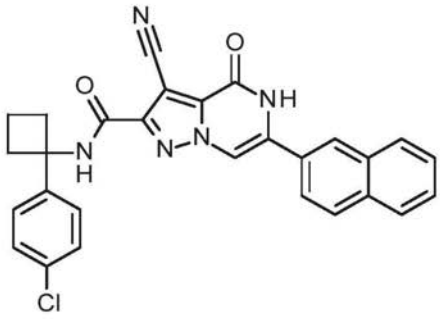
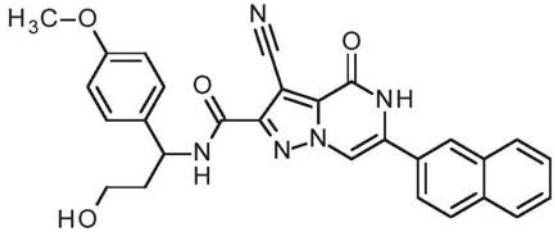
[5085]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-52	3-氰基-*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$。
3-53	3-氰基-*N*-[(*1R*)-1-(4-甲基苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$。
3-54	3-氰基-*N*-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 12%，纯度 99%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$。
3-55	3-氰基-*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$。

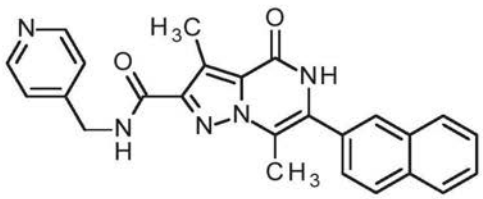
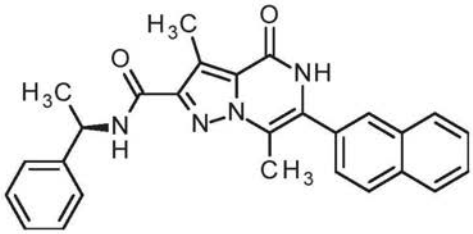
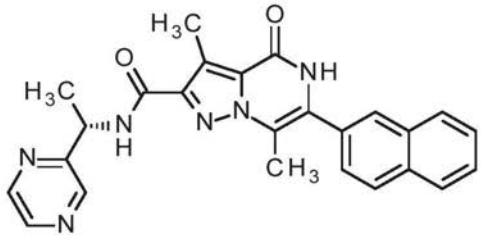
[5086]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-56	3-氰基-*N*-[环丙基(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 8%，纯度 90%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$。
3-57	*N*-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
3-58	3-氰基-*N*-[1-(2,4-二氯苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$。
3-59	3-氰基-*N*-[1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。

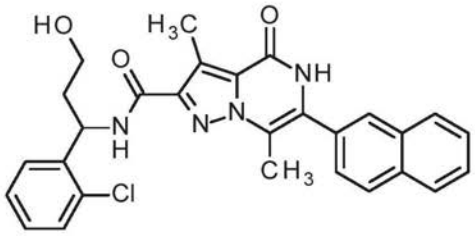
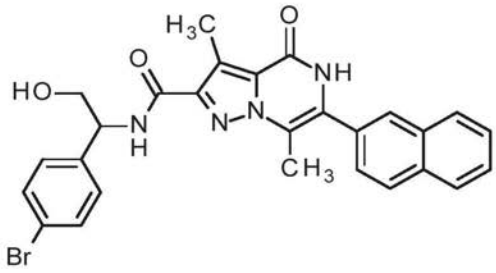
[5087]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-60	3-氰基-*N*-[1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 23%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$。
3-61	3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(*1R*)-1-苯基丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 16%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$。
3-62	*N*-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$。
3-63	3-氰基-*N*-[(*1S*)-3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 90%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$。

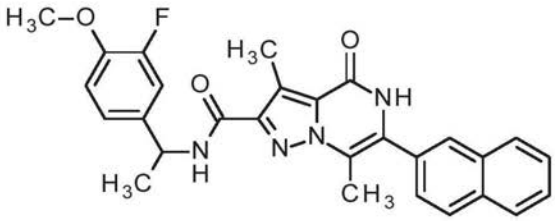
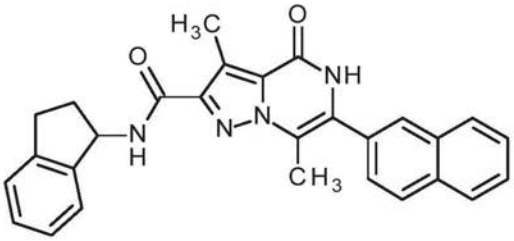
[5088]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-64	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.88 分钟; MS (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$。
3-65	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(*1R*)-1-苯乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 10%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$。
3-66	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(*1S*)-1-(吡嗪-2-基)乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 93%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
3-67	*N*-[(*1S,2R*)-2-羟基-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 23%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。

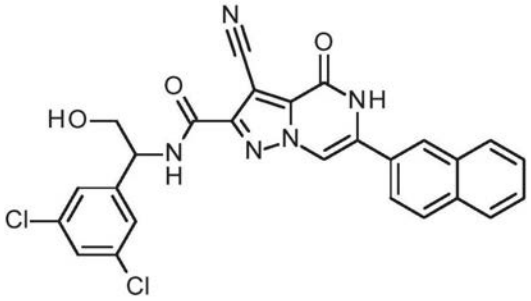
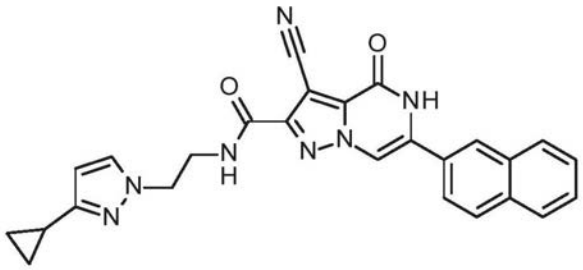
[5089]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-68	*N*-[1-(2-氯苯基)-3-羟丙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 24%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$。
3-69	*N*-[1-(4-溴苯基)-2-羟乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$。
3-70	3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 8%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$。
3-71	*N*-[(*1R*)-2-羟基-1-苯乙基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 31%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。

[5090]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-72	*N*-[2,2-二氟-1-(3-氟苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$。
3-73	3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-(3-吡啶基)乙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 10%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$。
3-74	*N*-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙基]-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 24%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$。
3-75	*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-3,7-二甲基-6-(2-萘基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 7%，纯度 94%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$。

[5091]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
3-76	3-氰基-*N*-[1-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 12%，纯度 75%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$。
3-77	3-氰基-*N*-[2-(3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 7%，纯度 85%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$。

[5092] 通用方法步骤4(平行合成实施例化合物)：

[5093] 将相应的胺置于多孔板上,并加入3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体77A,26.2mg,100μmol)在DMF(400μl)中的溶液,随后加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(28.8mg,150μmol)和1-羟基苯并三唑(23.0mg,150μmol)在DMF(400μl)中的溶液。然后,加入N-甲基吗啉(50μl,393μmol),并将板在室温下摇晃3天。此后,将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化滤液溶液。将含有所需产物的级分合并,蒸发并在真空中干燥。

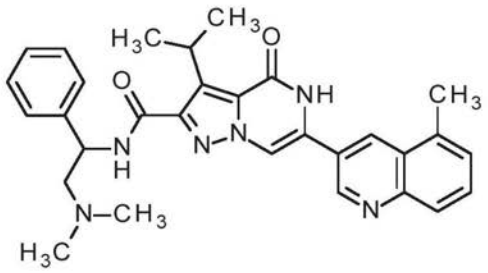
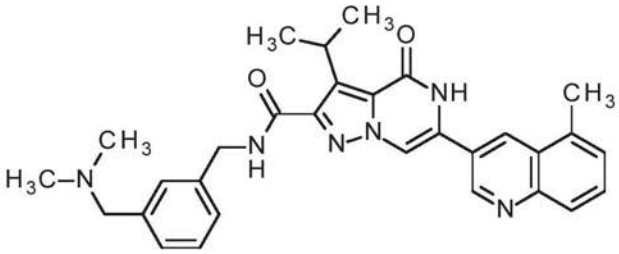
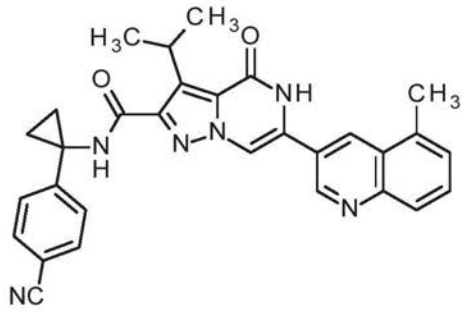
[5094] 下表3中指定的实施例化合物是根据通用方法步骤4制备的：

[5095] 表3

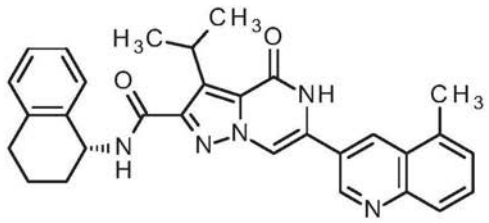
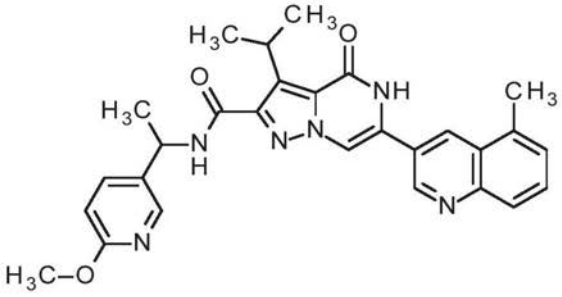
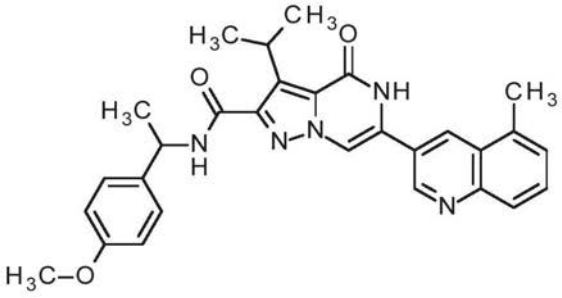
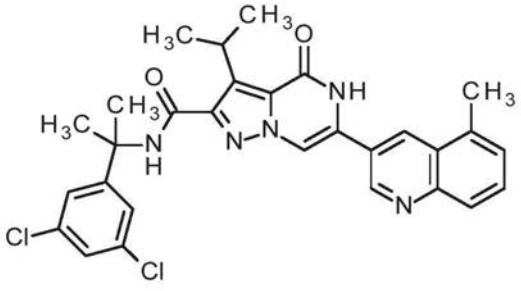
[5096]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据

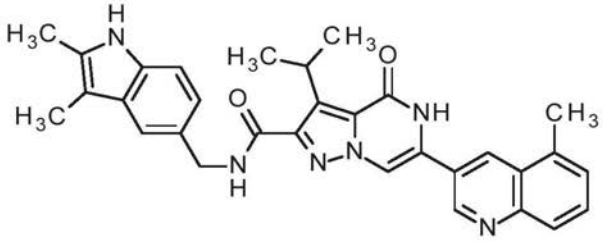
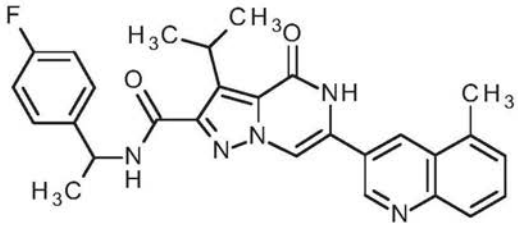
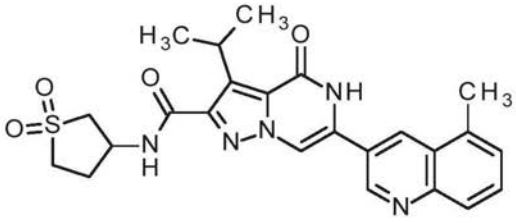
[5097]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-1	*N*-[2-(二甲基氨基)-1-苯乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 55%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.85 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。
4-2	*N*-({3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}甲基)-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.81 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。
4-3	*N*-[1-(4-氰基苯基)环丙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 92%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$。
4-4	3-异丙基-*N*-[1-(2-甲氧基苯基)乙基]-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 40%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。

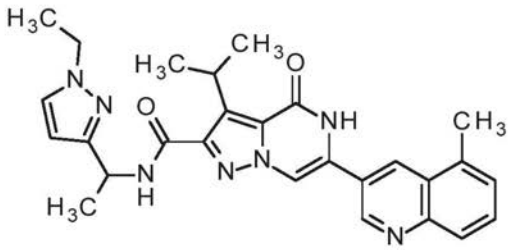
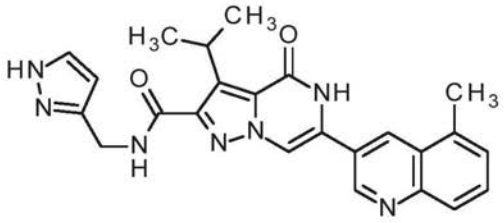
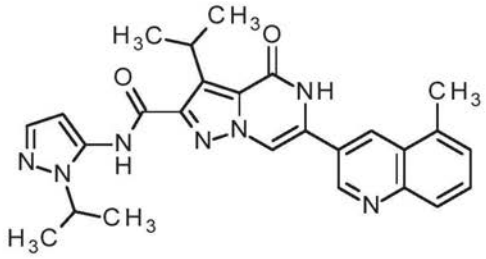
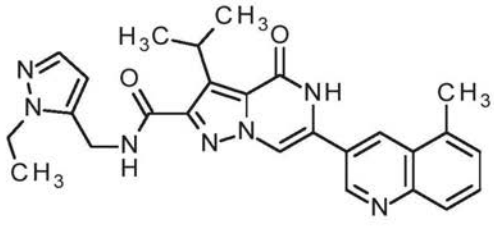
[5098]

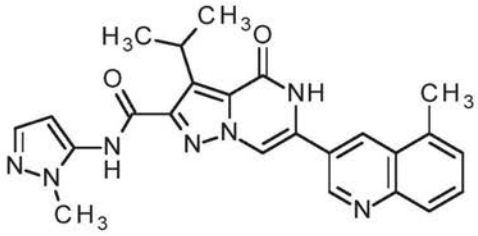
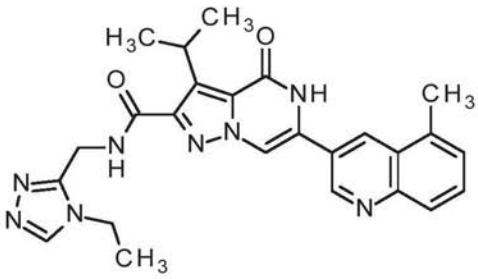
实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-5	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-[(*1R*)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$。
4-6	3-异丙基-*N*-[1-(6-甲氧基-3-吡啶基)乙基]-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$。
4-7	3-异丙基-*N*-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。
4-8	*N*-[2-(3,5-二氯苯基)丙-2-基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 39%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.32 分钟; MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$。

[5099]

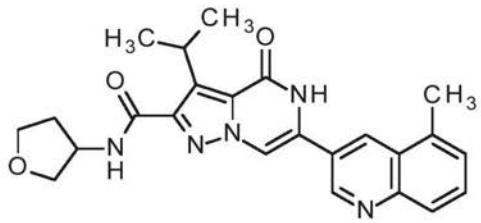
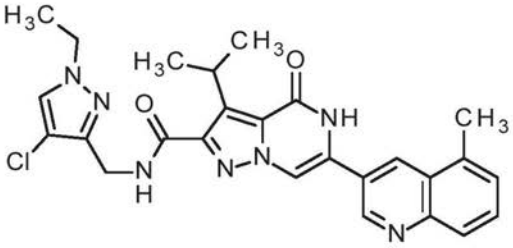
实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-9	*N*-[1-(4-乙基苯基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$。
4-10	*N*-[(2,3-二甲基-1*H*-吲哚-5-基)甲基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$。
4-11	*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$。
4-12	*N*-(1,1-二氧硫杂环戊-3-基)-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 60%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。

[5100]

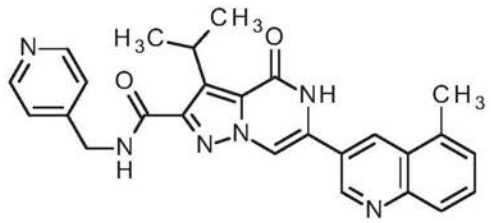
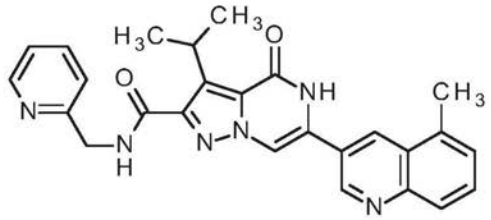
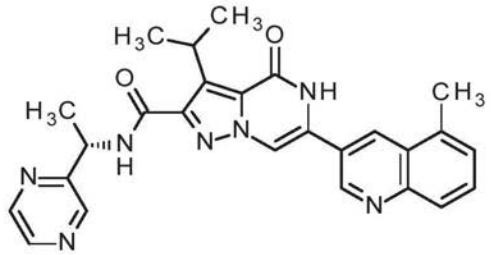
实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-13	*N*-[1-(1-乙基吡唑-3-基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$。
4-14	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-[(1*H*-吡唑-3-基)甲基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 38%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$。
4-15	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-[1-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$。
4-16	*N*-[(1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 55%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$。

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-17	3-异丙基-*N*-(3-甲基-1,1-二氧硫杂环戊-3-基)-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 62%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$。
4-18	*N*-(1-环丙基丙-2-基)-3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$。
[5101] 4-19	*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 15%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$。
4-20	*N*-[(4-乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$。

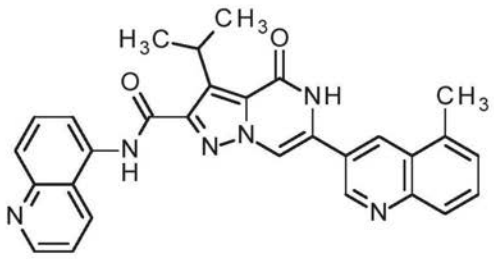
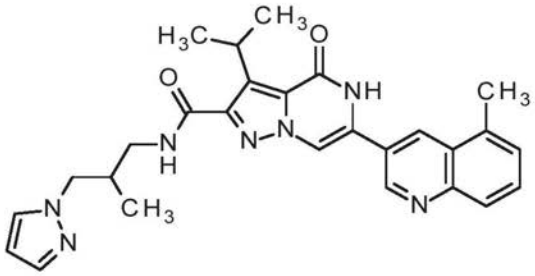
[5102]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-21	3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-*N*-(四氢呋喃-3-基)-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 39%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$。
4-22	*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 29%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$。
4-23	*N*-[(4-氯-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.19 分钟; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$。
4-24	*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$。

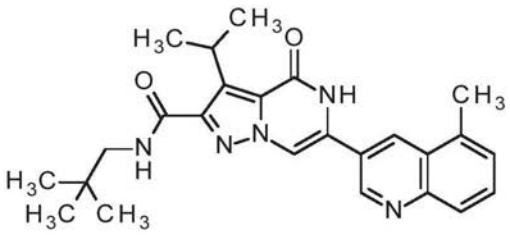
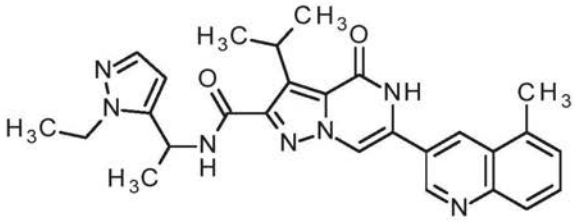
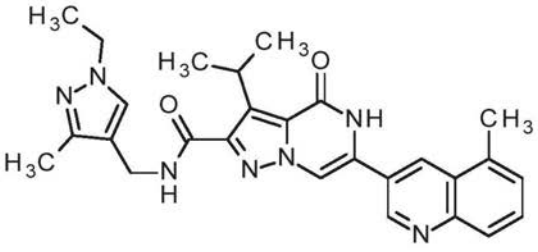
[5103]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-25	6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-[(吡啶-4-基)甲基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 15%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
4-26	6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-[(吡啶-2-基)甲基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
4-27	6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-*N*-[(*1R*)-1-苯乙基]-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$。
4-28	6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-[(*1S*)-1-(吡嗪-2-基)乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$。

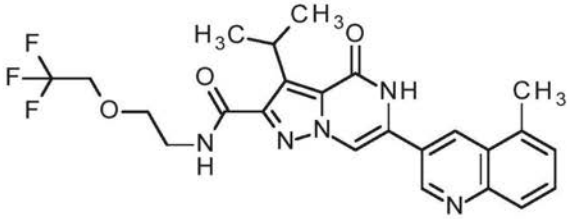
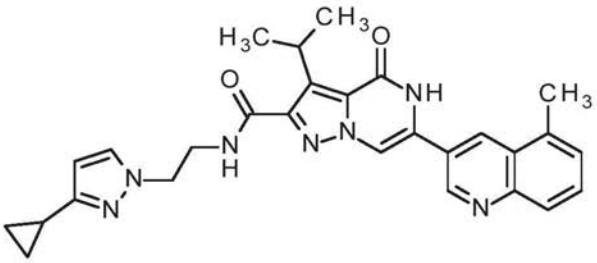
[5104]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-29	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-(喹啉-5-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 99%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。
4-30	3-异丙基-*N*-[2-甲基-3-(1*H*-吡唑-1-基)丙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$。
4-31	*N*-(2-氨基-2-氧代乙基)-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 9%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.93 分钟; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$。
4-32	*N*-(*反式*-4-羟基环己基)-3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 37%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$。

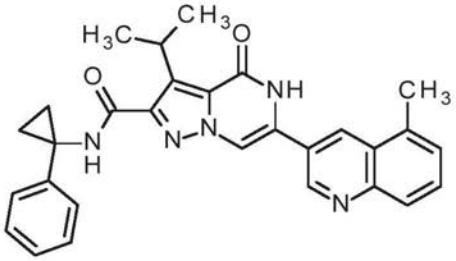
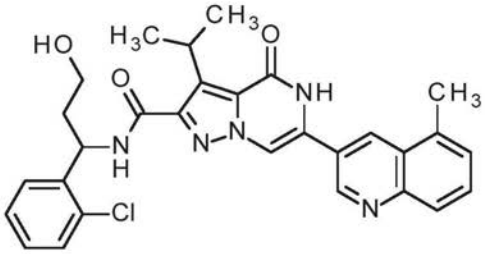
[5105]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-33	*N*-(2,2-二甲基丙基)-6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$。
4-34	*N*-[1-(1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 65%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$。
4-35	*N*-[3-(甲磺酰基)丙基]-6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.99 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。
4-36	*N*-[(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$。

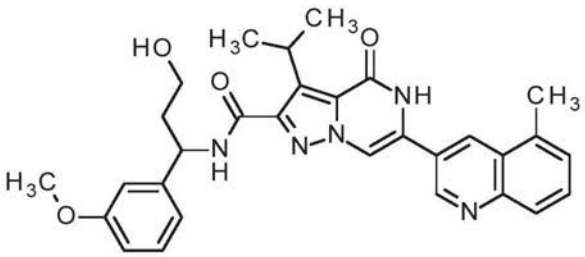
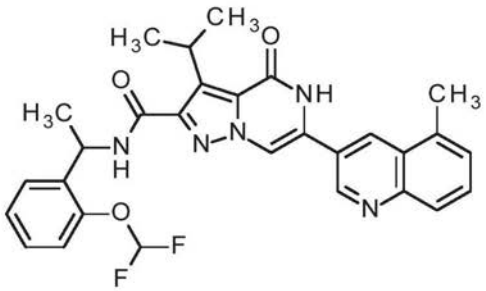
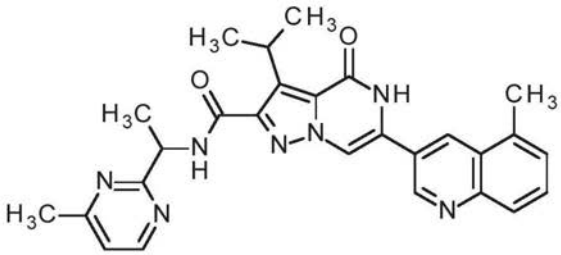
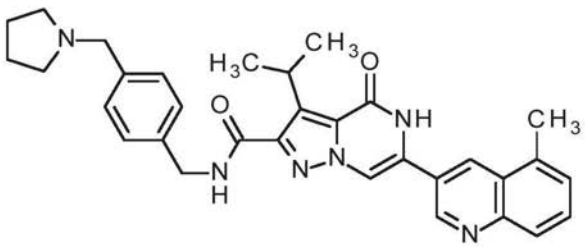
[5106]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-37	*N*-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$。
4-38	*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。
4-39	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。
4-40	*N*-[2-(3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)乙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。

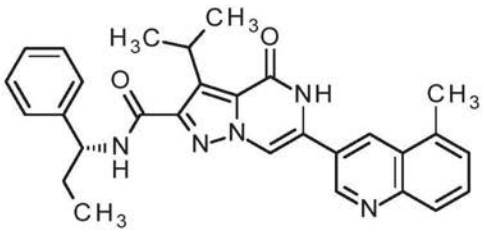
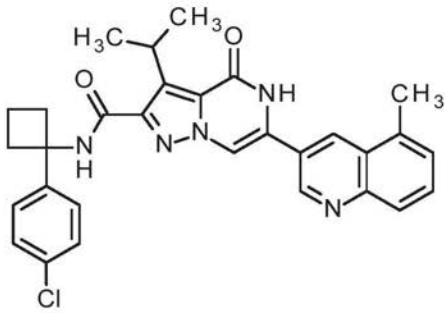
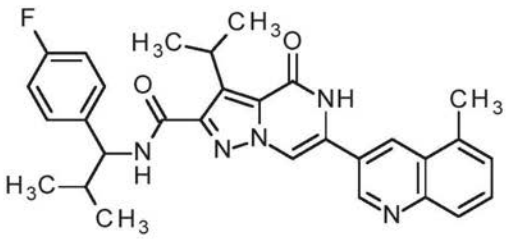
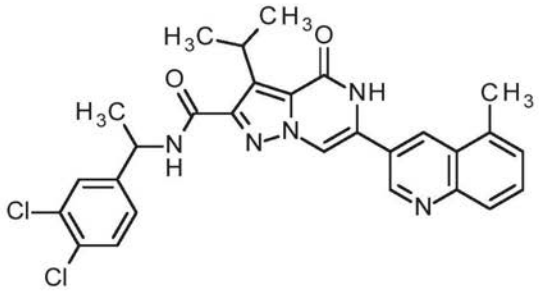
[5107]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-41	*N*-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 80%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$。
4-42	3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-*N*-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 28%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.96 分钟; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$。
4-43	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-*N*-(1-苯基环丙基)-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。
4-44	*N*-[1-(2-氯苯基)-3-羟基丙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 13%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$。

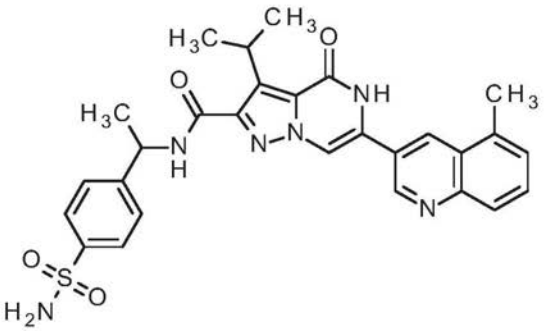
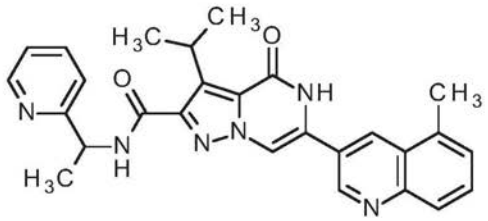
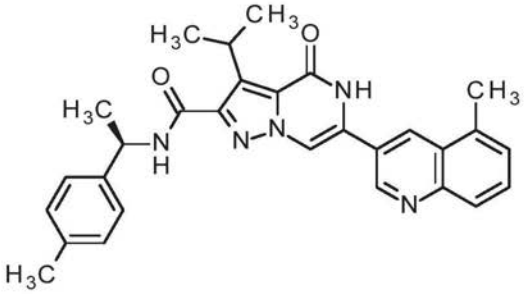
[5108]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-45	*N*-[3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)丙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 68%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$。
4-46	*N*-{1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙基}-3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 60%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$。
4-47	3-异丙基-*N*-[1-(4-甲基嘧啶-2-基)乙基]-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。
4-48	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-({4-[(吡咯烷-1-基)甲基]苯基}甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.83 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。

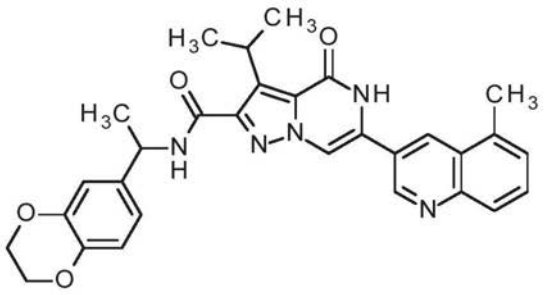
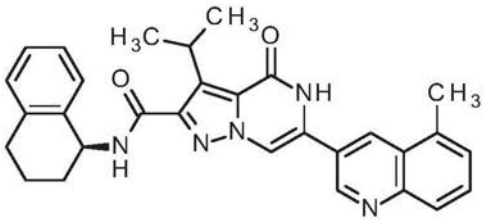
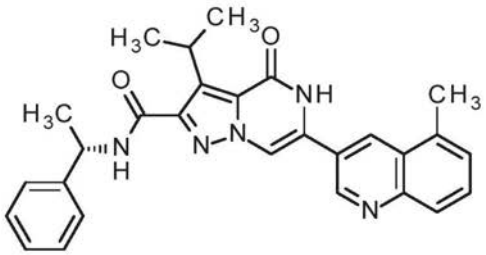
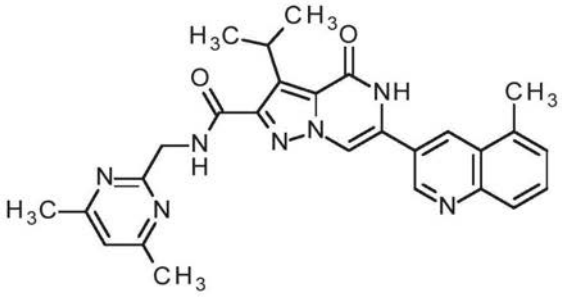
[5109]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-49	6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-*N*-[(*1R*)-1-苯基丙基]-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。
4-50	*N*-[1-(4-氯苯基)环丁基]-6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 30%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.30 分钟; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$。
4-51	*N*-[1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-噻唑基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$。
4-52	*N*-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-噻唑基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$。

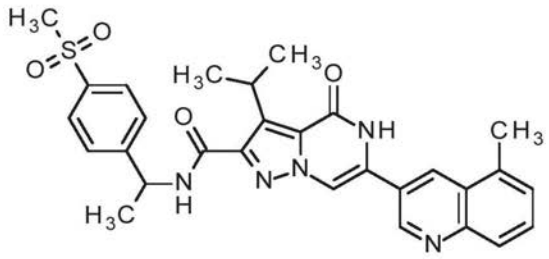
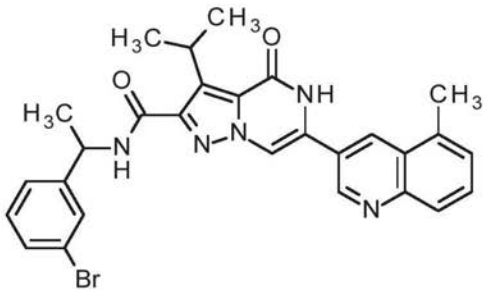
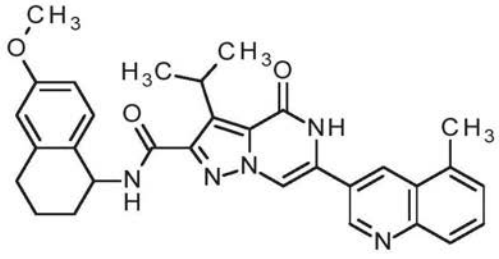
[5110]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-53	3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-*N*-[1-(4-氨磺酰基苯基)乙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 46%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$。
4-54	3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-*N*-[1-(2-吡啶基)乙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.08 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
4-55	*N*-[(*1R*)-1-(4-甲基苯基)乙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。
4-56	*N*-[(*1S*)-1-(4-甲基苯基)乙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。

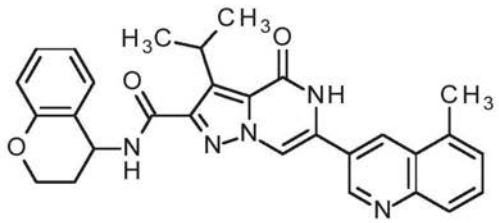
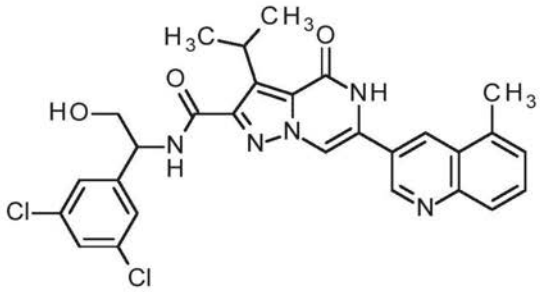
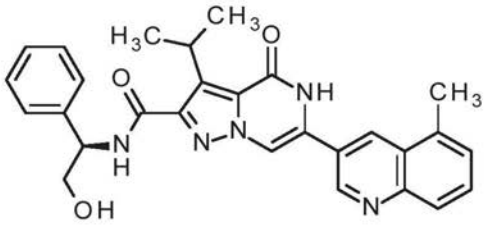
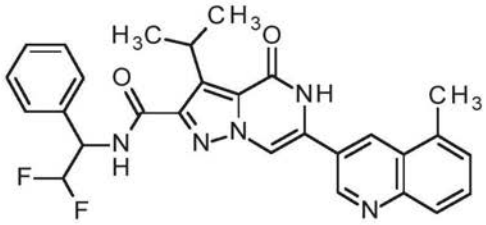
[5111]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-57	*N*-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.22 分钟; MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$。
4-58	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-[(*1S*)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$。
4-59	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-*N*-[(*1S*)-1-苯乙基]-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$。
4-60	*N*-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)甲基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。

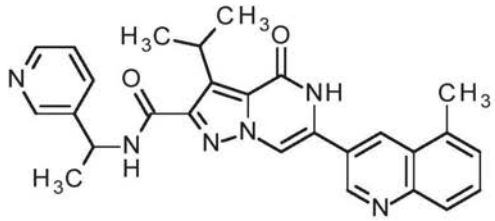
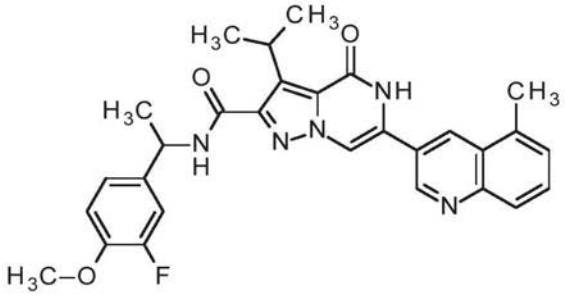
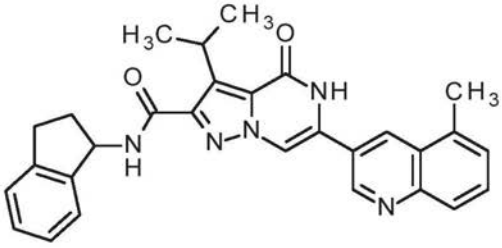
[5112]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-61	3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-*N*-[1-(4-甲基磺酰基苯基)乙基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 98%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$。
4-62	*N*-[1-(3-溴苯基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$。
4-63	3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-*N*-[1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。
4-64	3-异丙基-*N*-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 46%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$。

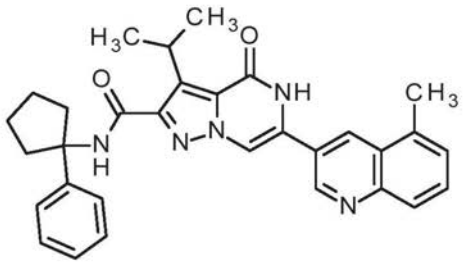
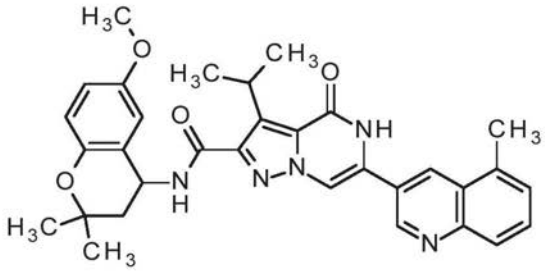
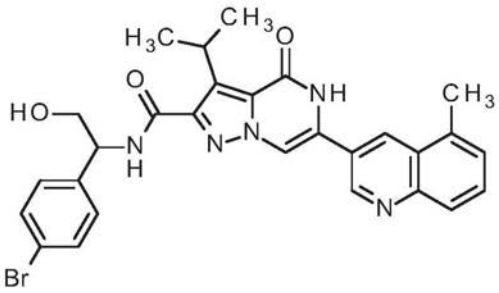
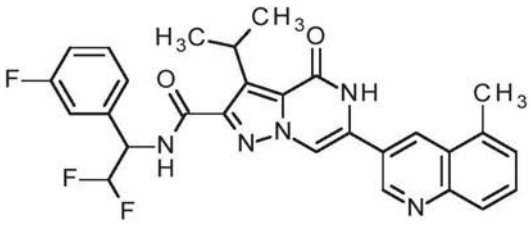
[5113]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-65	*N*-(3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-4-基)-3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 99%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$。
4-66	*N*-[1-(3,5-二氯苯基)-2-羟基乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$。
4-67	*N*-[(1*R*)-2-羟基-1-苯乙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。
4-68	*N*-(2,2-二氟-1-苯乙基)-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 94%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$。

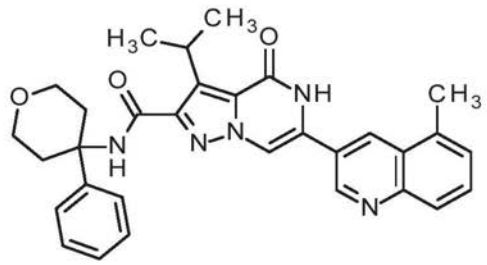
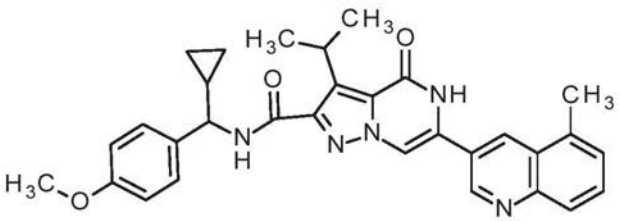
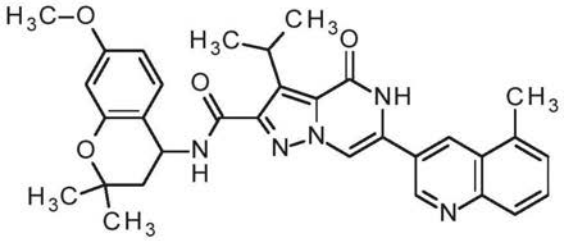
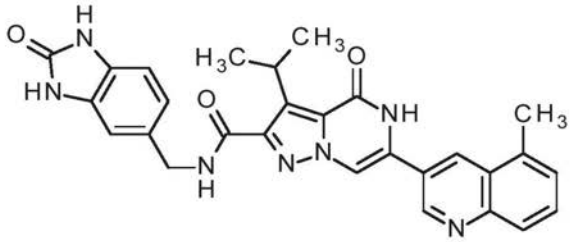
[5114]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-69	*N*-[(*1S,2R*)-2-羟基-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$。
4-70	3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-*N*-[1-(3-吡啶基)乙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
4-71	*N*-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 62%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$。
4-72	*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。

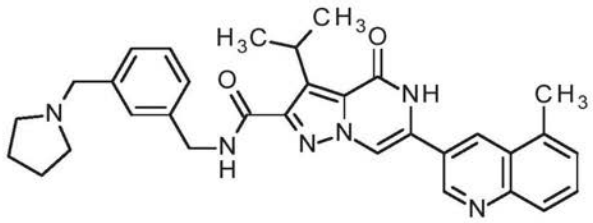
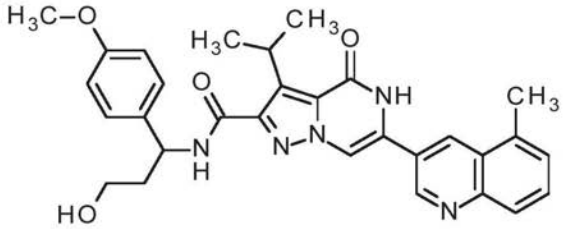
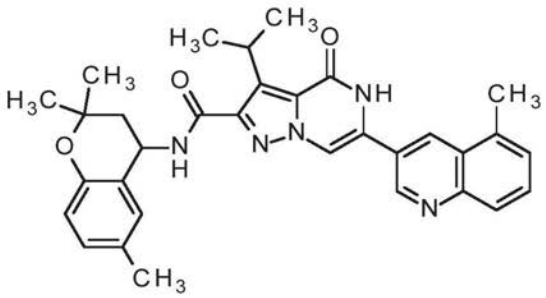
[5115]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-73	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-*N*-(1-苯基环戊基)-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 37%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$。
4-74	3-异丙基-*N*-(6-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-4-基)-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$。
4-75	*N*-[1-(4-溴苯基)-2-羟基乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 21%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$。
4-76	*N*-[2,2-二氟-1-(3-氟苯基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 520 $[M+H]^+$。

[5116]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-77	3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-*N*-(4-苯基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.22 分钟; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$。
4-78	*N*-[环丙基(4-甲氧基苯基)甲基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$。
4-79	3-异丙基-*N*-(7-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-4-基)-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$。
4-80	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-*N*-[(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-5-基)甲基]-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 97%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$。

[5117]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度）	分析数据
4-81	6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-*N*-({3-[(吡咯烷-1-基)甲基]苯基}甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 93%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.84 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。
4-82	*N*-[1-(2,4-二氯苯基)乙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 1%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.30 分钟; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$。
4-83	*N*-[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]-3-异丙基-6-(5-甲基-3-喹啉基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$。
4-84	3-异丙基-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-*N*-(2,2,6-三甲基-3,4-二氢-2*H*-苯并吡喃-4-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 536 $[M+H]^+$。

[5118] 通用方法步骤5(平行合成实施例化合物)：

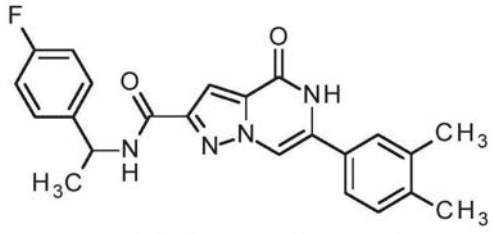
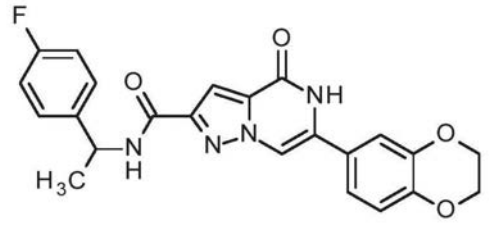
[5119] 将6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]

吡嗪-2-甲酸(中间体102A,31.3mg,100μmol)或6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体23A,28.3mg,100μmol)在亚硫酰氯(500μl)中加热至60℃过夜。然后在减压下除去挥发物,并将粗的酰基氯溶于1,2-二氯乙烷(800μl)中,并加入相应的胺(将其置于多孔板上)。加入N,N-二异丙基乙胺(100μl,1.02mmol),并将板在室温下摇晃过夜。然后在减压下除去挥发物,将残余物溶于DMF中,并过滤混合物。通过制备型HPLC(方法P11)直接纯化滤液溶液。将含有所需产物的级分合并,蒸发并在真空中干燥。

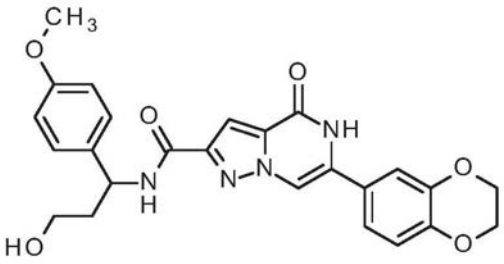
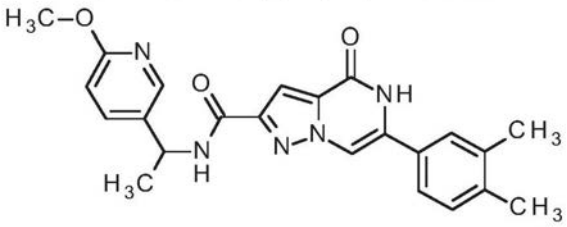
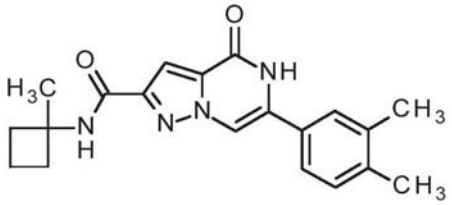
[5120] 下表4中指定的实施例化合物是根据通用方法步骤5制备的:

[5121] 表4

[5122]

实施例	IUPAC 名称/结构 (产率, 纯度)	分析数据
5-1	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  (理论值的 11%, 纯度 92%)	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$。
5-2	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  (理论值的 7%, 纯度 99%)	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$。

[5123]

实施例	IUPAC 名称/结构 （产率，纯度）	分析数据
5-3	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-*N*-[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 96%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 0.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$。
5-4	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 95%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$。
5-5	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-(1-甲基环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 9%，纯度 100%）	LC/MS [方法 31]: R_t = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$。

[5124] 下表5中指定的实施例化合物按照标准方法步骤通过标准酰胺偶联反应合成，从相应的羧酸和伯胺组分开始，并使用以下试剂组合之一：

[5125] [a]HATU，DIPEA；

[5126] [b]N-乙基-N′-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)，1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)，DIPEA；

[5127] [c]草酰氯(在单独的烧瓶中预先形成的酰氯)，DIPEA，任选地使用或不使用DMAP；

[5128] [d]丙基膦酸酐（T3P®），DIPEA；

[5129] [e]CDI，DMAP；

[5130] [f]氯甲酸异丁酯，DIPEA；

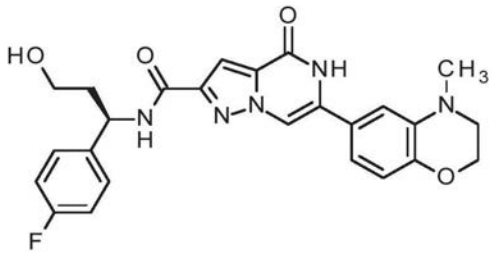
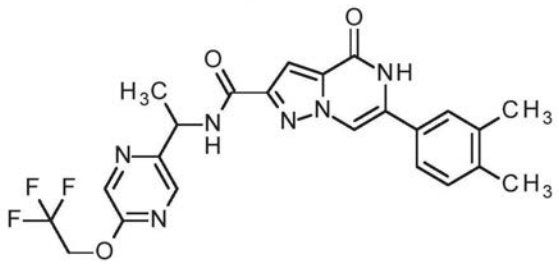
[5131] [g]氯甲酸异丁酯，N-甲基吗啉；

[5132] [h]EDC，DMAP。

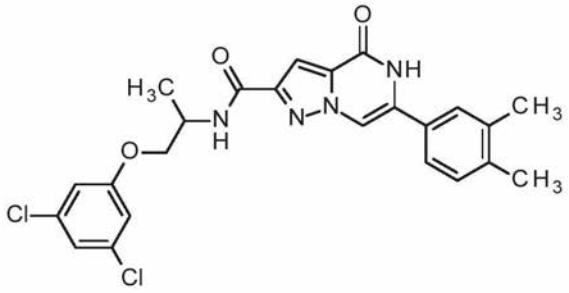
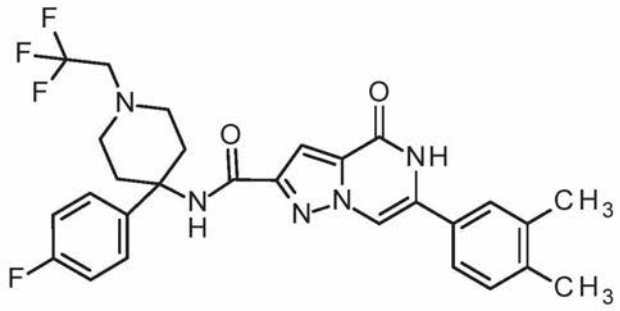
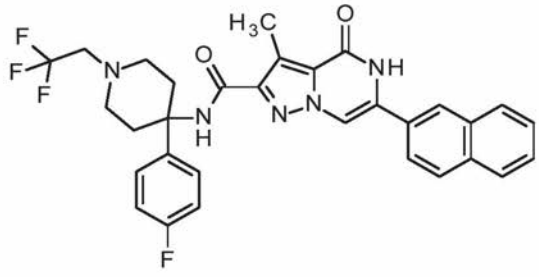
[5133] 在标准后处理之后，通过制备型HPLC和/或硅胶柱色谱法实现各自产物的纯化。

[5134] 表5

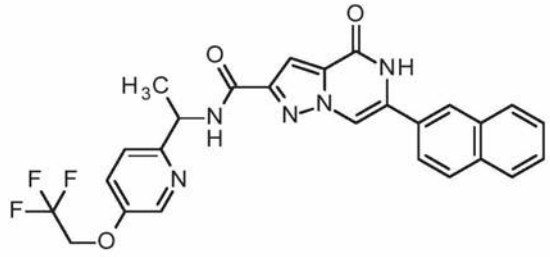
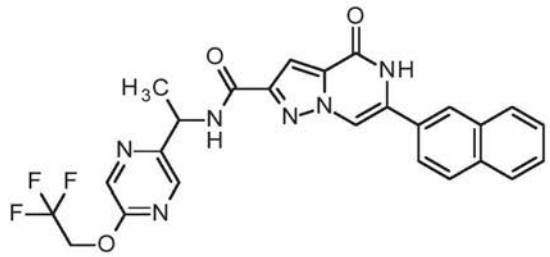
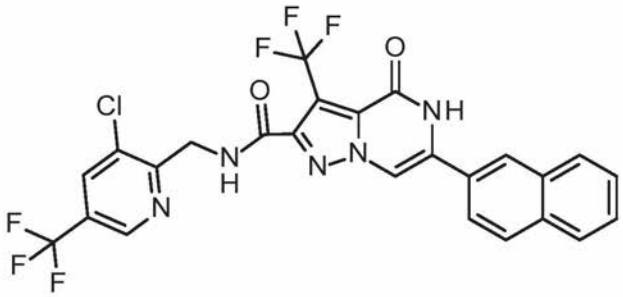
[5135]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-1	*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(4-甲基-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 23%，纯度 92%） 6-(4-甲基-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 31A，75.0 mg，230 μmol）；(*3R*)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（42.8 mg，253 μmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.54 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 478 $[M+H]^+$。
6-2	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-*N*-{1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基]乙基}-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，100 mg，353 μmol）；1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基]乙-1-胺（93.7 mg，424 μmol）；[a]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.05 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 487 $[M+H]^+$。

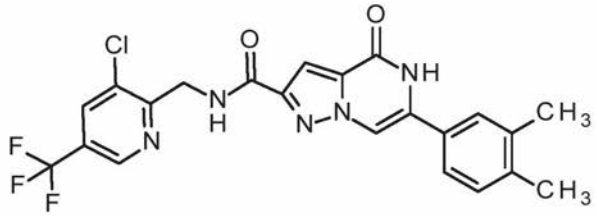
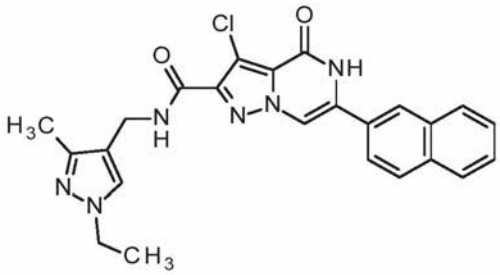
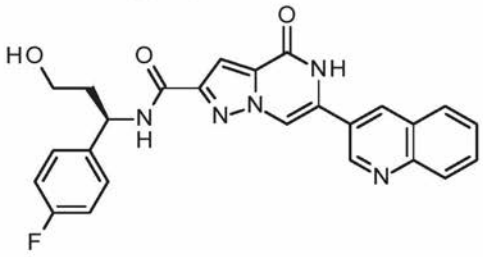
[5136]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-3	*N*-[2-(3,5-二氯苯氧基)-1-甲基乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 46%，纯度 97%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，100 mg，353 μmol）；1-(3,5-二氯苯氧基)丙-2-胺（93.2 mg，424 μmol）；[a]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.22 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 485 $[M+H]^+$。
6-4	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 67%，纯度 98%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，70.0 mg，247 μmol）；4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺（中间体 139A，119 mg，432 μmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 2.14 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 542 $[M+H]^+$。
6-5	*N*-[4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]-3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 72%，纯度 100%） 3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 88A，70.0 mg，219 μmol）；4-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺（中间体 139A，118 mg，427 μmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 2.31 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 578 $[M+H]^+$。

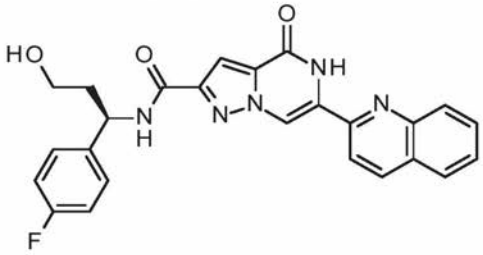
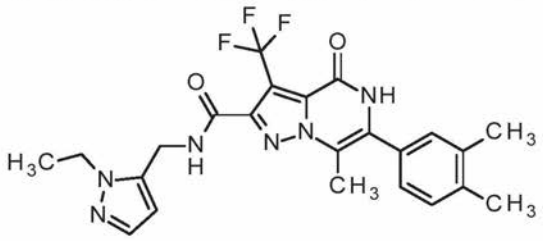
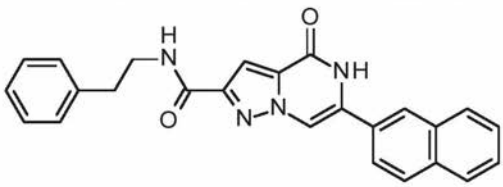
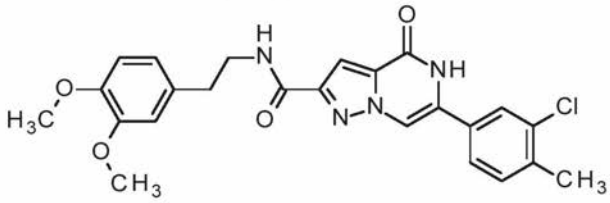
[5137]

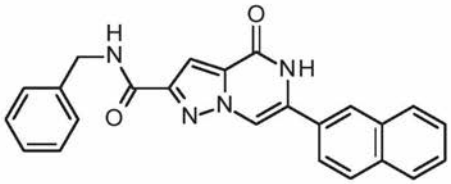
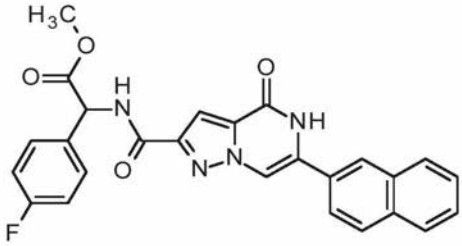
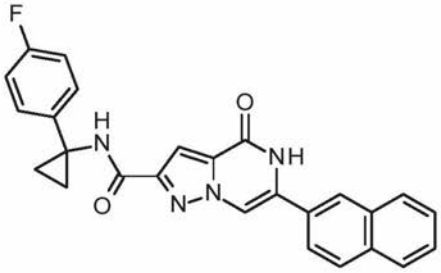
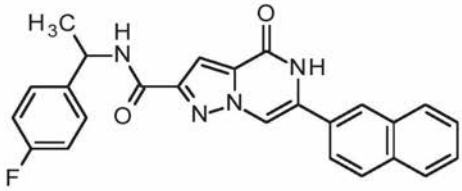
实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-6	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]乙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 95%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，100 mg，328 μmol）；1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]乙-1-胺二盐酸盐（115 mg，393 μmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.93 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 508 $[M+H]^+$。
6-7	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基]乙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 74%，纯度 95%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，100 mg，328 μmol）；1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基]乙-1-胺（86.9 mg，393 μmol）；[a]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.05 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 509 $[M+H]^+$。
6-8	*N*-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 37%，纯度 97%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 35A，60.0 mg，161 μmol）；1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲胺盐酸盐（39.7 mg，161 μmol）；[a]	LC/MS [方法 7]：R_t = 2.17 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 566 $[M+H]^+$。

[5138]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-9	*N*-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 24%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，60.0 mg，212 μmol）；1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲胺盐酸盐（52.3 mg，212 μmol）；[a]	LC/MS 方法 7]：R_t = 1.09 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$。
6-10	3-氯-*N*-[(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 1%，纯度 100%） 3-氯-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 142A，100 mg，294 μmol）；1-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲胺（45.1 mg，324 μmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.61 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 461 $[M+H]^+$。
6-11	*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-6-(喹啉-3-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 3%，纯度 100%） 4-氧代-6-(喹啉-3-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 147A，100 mg，326 μmol）；(*3R*)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（66.3 mg，392 μmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.39 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 458 $[M+H]^+$。

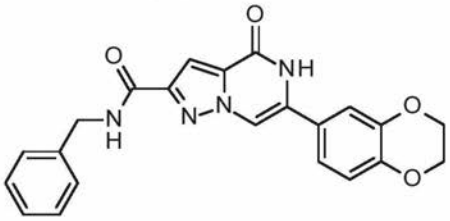
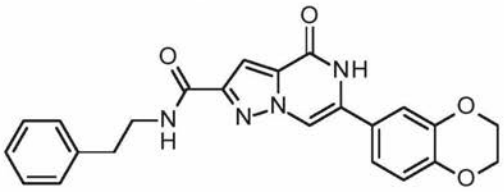
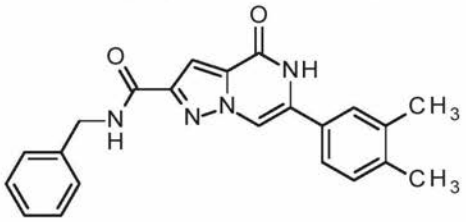
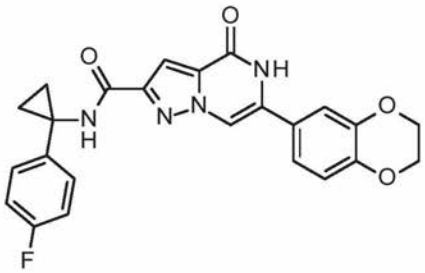
[5139]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-12	*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 14%，纯度 100%） 4-氧代-6-(喹啉-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 167A，100 mg，88%，287 μmol）；(*3R*)-3-氨基-3-(4-氟苯基)-丙-1-醇（58.3 mg，345 μmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.63 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 458 $[M+H]^+$。
6-13	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[(1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)甲基]-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 55%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 151A，100 mg，274 μmol）；1-(1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)甲胺（37.7 mg，301 μmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.76 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 473 $[M+H]^+$。
6-14	6-(萘-2-基)-4-氧代-*N*-(2-苯乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 93%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，655 μmol）；2-苯基乙-1-胺（79.4 mg，655 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 1.19 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 409 $[M+H]^+$。
6-15	6-(3-氯-4-甲基苯基)-*N*-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 69%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 154A，200 mg，659 μmol）；2-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-胺（119 mg，659 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 1.12 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 467/469 $[M+H]^+$。

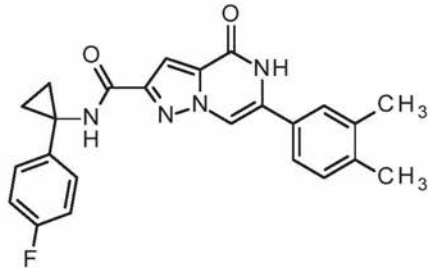
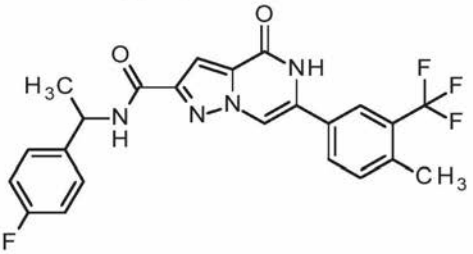
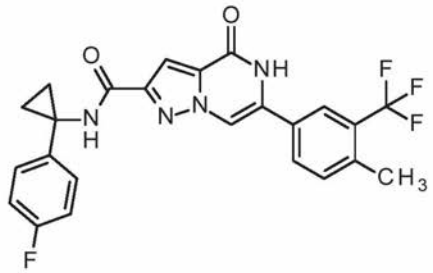
实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-16	*N*-苄基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 11%，纯度 93%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，656 µmol）；苄胺（70.9 mg，656 µmol）；[a]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.83 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 395 $[M+H]^+$。
6-17	2-(4-氟苯基)-2-[[6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基]乙酸甲酯  （理论值的 17%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，655 µmol）；2-氨基-2-(4-氟苯基)乙酸甲酯（120 mg，655 µmol）；[b]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.04 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 471 $[M+H]^+$。
6-18	*N*-[1-(4-氟苯基)环丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 80%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，100 mg，328 µmol）；1-(4-氟苯基)环丙-1-胺（49.5 mg，328 µmol）；[b]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.01 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-19	*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-萘基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 82%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，100 mg，328 µmol）；1-(4-氟苯基)乙-1-胺（45.6 mg，328 µmol）；[b]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.02 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 427 $[M+H]^+$。

[5140]

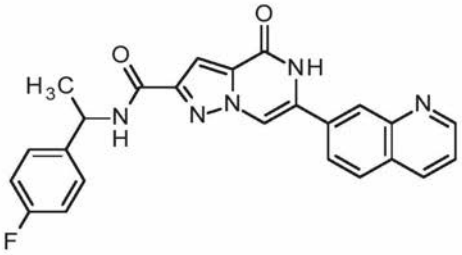
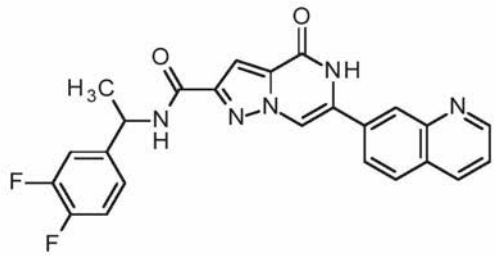
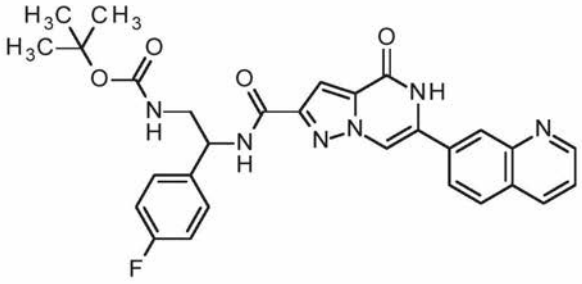
[5141]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-20	*N*-苄基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 1%，纯度 95%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，100 mg，319 µmol）；苄胺（35 µl，320 µmol）；[c]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.87 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 403 $[M+H]^+$。
6-21	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-*N*-(2-苯乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 95%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，150 mg，479 µmol）；2-苯基乙-1-胺（60 µl，480 µmol）；[c]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.90 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 417 $[M+H]^+$。
6-22	*N*-苄基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 7%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，100 mg，353 µmol）；苄胺（39 µl，350 µmol）；[c]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.96 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 373 $[M+H]^+$。
6-23	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-*N*-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，150 mg，479 µmol）；1-(4-氟苯基)环丙-1-胺（61 µl，480 µmol）；[c]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.92 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 447 $[M+H]^+$。

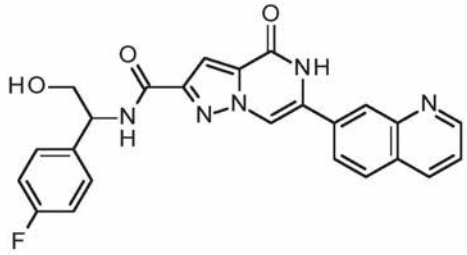
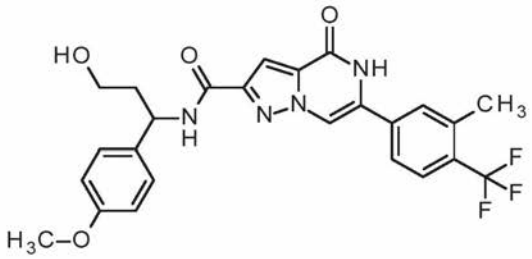
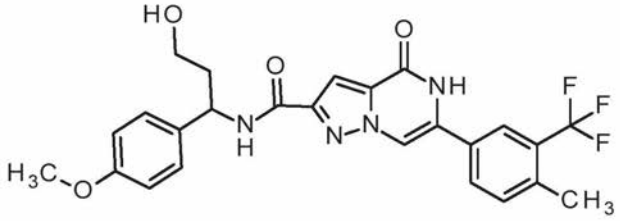
[5142]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-24	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 97%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，150 mg，529 µmol）；1-(4-氟苯基)环丙-1-胺（68 µl，530 µmol）；[c]	LC/MS [方法 7]: R_t = 1.03 分钟; MS (ESIneg): m/z = 415 $[M-H]^-$。
6-25	*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 15%，纯度 100%） 6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 197A，150 mg，445 µmol）；1-(4-氟苯基)乙-1-胺（58 µl，440 µmol）；[c]	LC/MS [方法 7]: R_t = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。
6-26	*N*-[1-(4-氟苯基)环丙基]-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 91%） 6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 197A，150 mg，445 µmol）；1-(4-氟苯基)环丙-1-胺（57 µl，440 µmol）；[c]	LC/MS [方法 7]: R_t = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$。

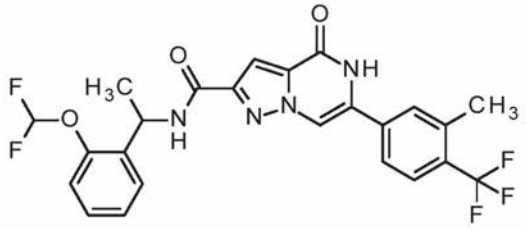
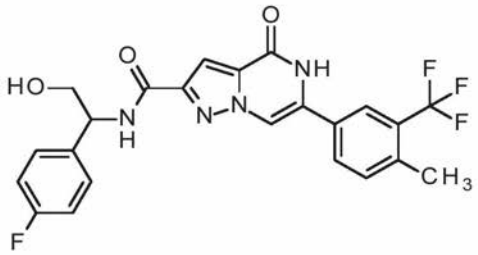
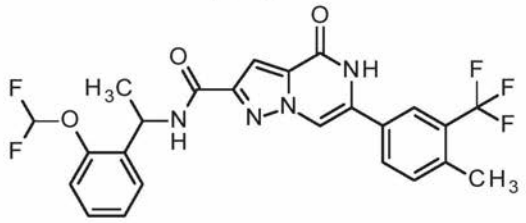
[5143]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-27	*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-6-(7-喹啉基)-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 3%，纯度 100%） 4-氧代-6-(喹啉-7-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 117A，150 mg，490 μmol）；1-(4-氟苯基)乙-1-胺（68.2 mg，490 μmol）；[c]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.82 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 428 $[M+H]^+$。
6-28	*N*-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氧代-6-(7-喹啉基)-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%） 4-氧代-6-(喹啉-7-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 117A，200 mg，653 μmol）；1-(3,4-二氟苯基)乙-1-胺（103 mg，653 μmol）；[c]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.84 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 446 $[M+H]^+$。
6-29	*N*-[2-(4-氟苯基)-2-[[4-氧代-6-(7-喹啉基)-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯  （理论值的 2%，纯度 100%） 4-氧代-6-(喹啉-7-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 117A，200 mg，653 μmol）；*N*-[2-氨基-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯（166 mg，653 μmol）；[b]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.90 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 543 $[M+H]^+$。

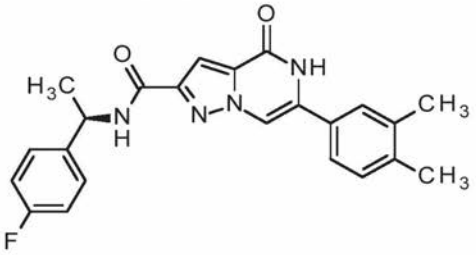
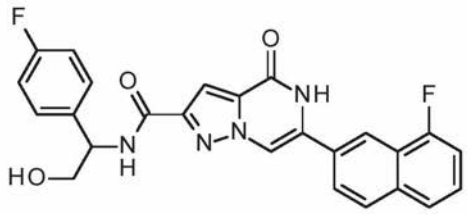
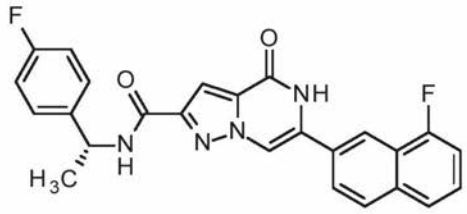
[5144]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-30	*N*-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-4-氧代-6-(7-喹啉基)-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 96%） 4-氧代-6-(喹啉-7-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 117A，100 mg，326 μmol）；2-氨基-2-(4-氟苯基)乙-1-醇（50.7 mg，326 μmol）；[b]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.69 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 444 $[M+H]^+$。
6-31	*N*-[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 100%） 6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 200A，200 mg，593 μmol）；3-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙-1-醇（107 mg，593 μmol）；[c]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.70 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 501 $[M+H]^+$。
6-32	*N*-[3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基]-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 100%） 6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 197A，100 mg，297 μmol）；3-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙-1-醇（53.7 mg，297 μmol）；[b]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.68 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 501 $[M+H]^+$。

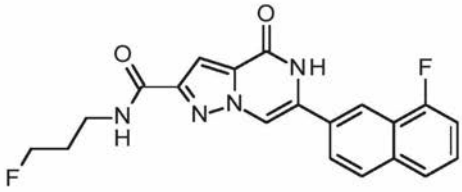
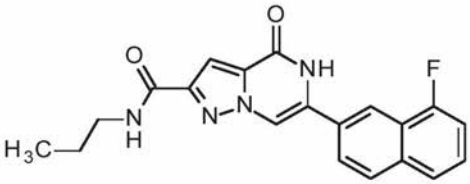
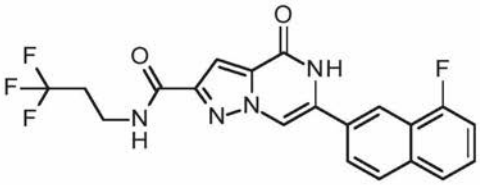
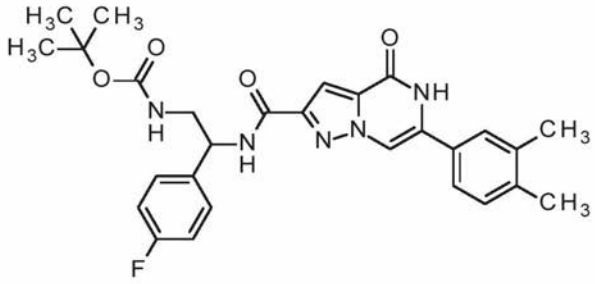
[5145]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-33	*N*-[1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 13%，纯度 100%） 6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 200A，200 mg，593 µmol）；1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙-1-胺（111 mg，593 µmol）；[c]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.11 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 507 $[M+H]^+$。
6-34	*N*-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%） 6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 197A，100 mg，297 µmol）；2-氨基-2-(4-氟苯基)乙-1-醇（92.0 mg，593 µmol）；[d]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.72 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-35	*N*-[1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 10%，纯度 93%） 6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 197A，200 mg，593 µmol）；1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙-1-胺（111 mg，593 µmol）；[c]	LC/MS [方法 11]：R_t = 3.65 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 507 $[M+H]^+$。

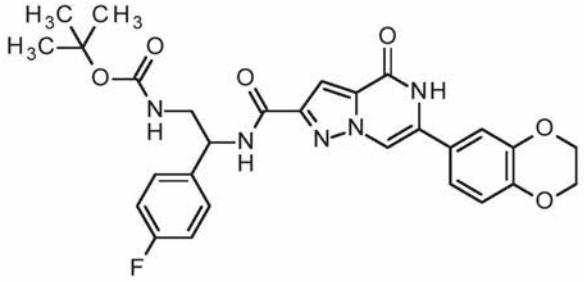
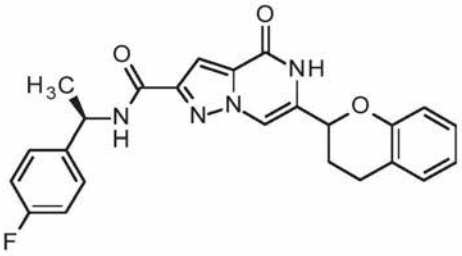
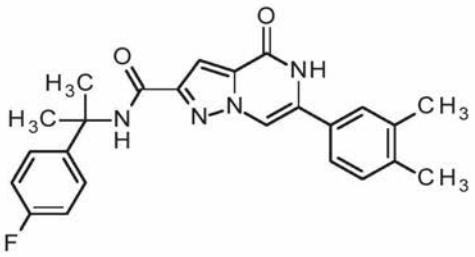
[5146]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-36	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 88%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，5.25 g，18.5 mmol）；(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（2.84 g，20.4 mmol）；[b]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.95 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 405 $[M+H]^+$。
6-37	6-(8-氟-2-萘基)-*N*-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 100%） 6-(8-氟萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 208A，250 mg，773 μmol）；2-氨基-2-(4-氟苯基)乙-1-醇（120 mg，773 μmol）；[b]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.66 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 461 $[M+H]^+$。
6-38	6-(8-氟萘-2-基)-*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 100%） 6-(8-氟萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 208A，100 mg，309 μmol）；(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（43.0 mg，309 μmol）；[b]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.04 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 445 $[M+H]^+$。

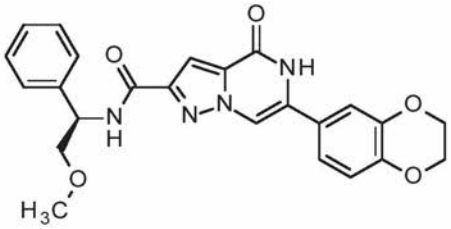
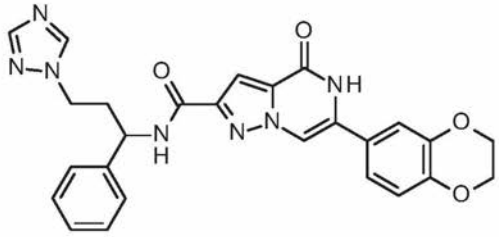
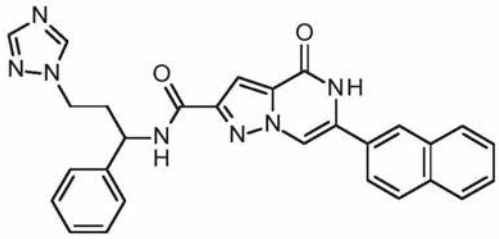
[5147]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-39	6-(8-氟萘-2-基)-*N*-(3-氟丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 96%） 6-(8-氟萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 208A，100 mg，309 μmol）；3-氟丙-1-胺盐酸盐（35.1 mg，309 μmol）；[b]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.85 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 383 $[M+H]^+$。
6-40	6-(8-氟萘-2-基)-4-氧代-*N*-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 93%） 6-(8-氟萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 208A，100 mg，309 μmol）；丙-1-胺（18.3 mg，309 μmol）；[b]	LC/MS [方法 11]：R_t = 2.80 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 365 $[M+H]^+$。
6-41	6-(8-氟萘-2-基)-4-氧代-*N*-(3,3,3-三氟丙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 97%） 6-(8-氟萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 208A，150 mg，464 μmol）；3,3,3-三氟丙-1-胺（52.5 mg，464 μmol）；[b]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.76 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 419 $[M+H]^+$。
6-42	*N*-[2-[[6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基]-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯  （理论值的 67%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，150 mg，529 μmol)；*N*-[2-氨基-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯（135 mg，529 μmol）；[c]	LC/MS [方法 3]：R_t = 2.04 分钟；MS (ESIneg)：m/z = 518 $[M-H]^-$。

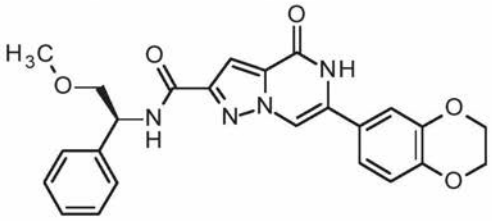
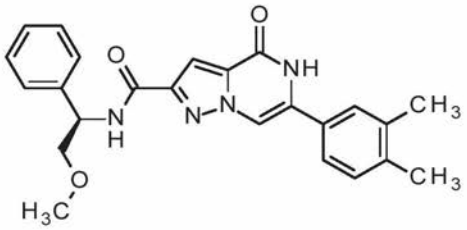
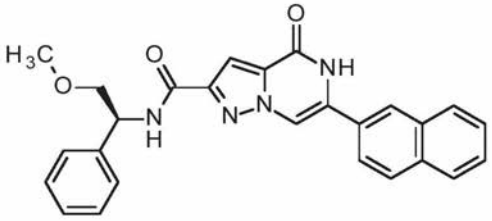
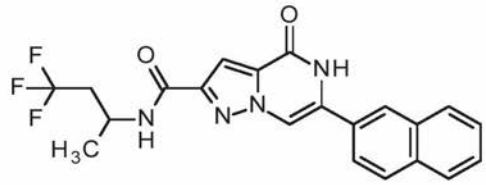
[5148]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-43	*N*-[2-({[6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]羰基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯  （理论值的 63%，纯度 97%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，150 mg，479 μmol）；*N*-[2-氨基-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯（122 mg, 479 μmol）；[c]	LC/MS [方法 3]: R_t = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$。
6-44	6-(苯并二氢吡喃-2-基)-*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （立体异构体的混合物）  （理论值的 59%，纯度 100%） 6-(苯并二氢吡喃-2-基)-4-氧代-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 212A，50.0 mg，161 μmol）；(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（22.4 mg, 161 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]: R_t = 1.83 分钟; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$。
6-45	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，100 mg，353 μmol）；2-(4-氟苯基)丙-2-胺（54.1 mg, 353 μmol）；[b]	LC/MS [方法 7]: R_t = 1.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$。

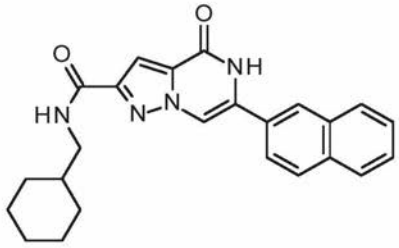
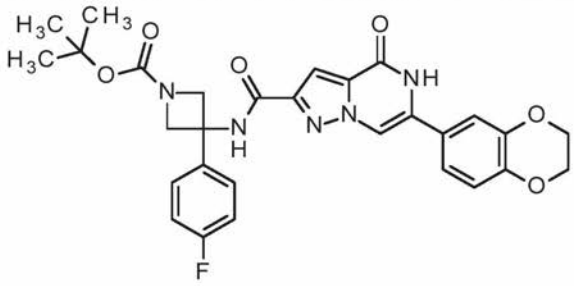
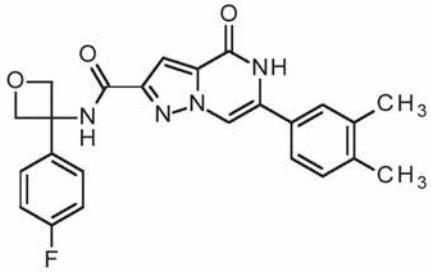
[5149]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-46	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-*N*-[(*1R*)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，100 mg，319 μmol）；(*1R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（48.3 mg，319 μmol）；[e]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.91 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 447 $[M+H]^+$。
6-47	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-*N*-[1-苯基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，100 mg，319 μmol）；1-苯基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙-1-胺（64.6 mg，319 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.41 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 498 $[M+H]^+$。
6-48	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-苯基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，100 mg，328 μmol）；1-苯基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙-1-胺（66.3 mg，328 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.64 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 490 $[M+H]^+$。

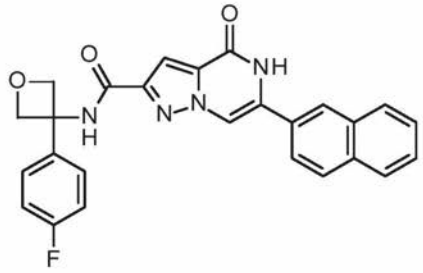
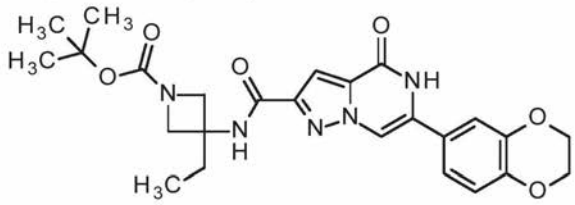
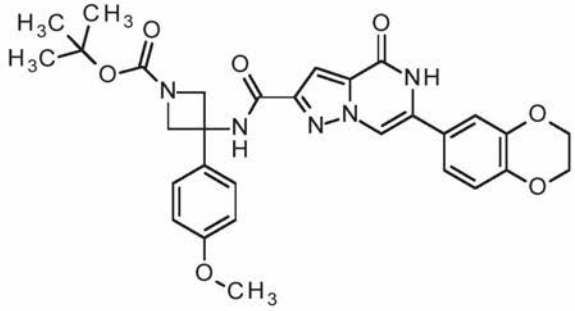
[5150]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-49	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-*N*-[(*1S*)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，100 mg，319 µmol）；(*1S*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺 （48.3 mg，319 µmol）；[e]	LC/MS [方法 3]: R_t = 1.64 分钟; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$。
6-50	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[(*1R*)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 34%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，100 mg，353 µmol）；(*1R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（53.4 mg，353 µmol）；[e]	LC/MS [方法 3]: R_t = 1.89 分钟; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$。
6-51	*N*-[(*1S*)-2-甲氧基-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 68%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 3A, 100 mg, 328 µmol); (*1S*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺 (49.5 mg, 328 µmol); [e]	LC/MS [方法 3]: R_t = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-52	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-(3,3,3-三氟-1-甲基丙基)-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，100 mg，328 µmol）；4,4,4-三氟丁-2-胺盐酸盐（53.6 mg，328 µmol）；[e]	LC/MS [方法 3]: R_t = 1.81 分钟; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$。

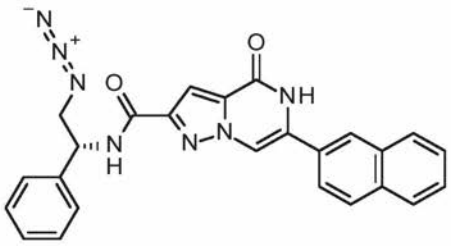
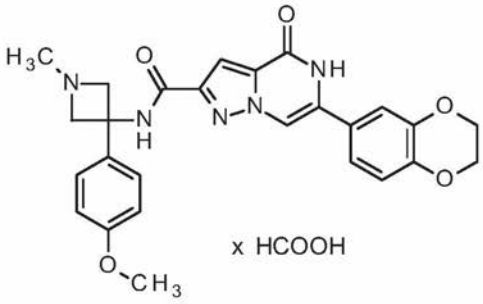
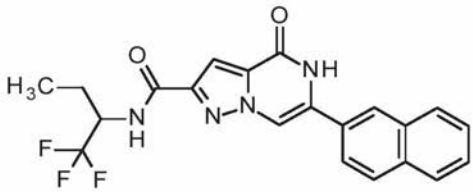
[5151]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-53	*N*-(环己基甲基)-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 46%，纯度 97%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，100 mg，328 µmol）；1-环己基甲胺（43 µl，330 µmol）；[e]	LC/MS [方法 7]：R_t = 1.11 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 401 $[M+H]^+$。
6-54	3-{[6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯  （理论值的 65%，纯度 97%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，200 mg，638 µmol）；3-氨基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯（中间体 103A，170 mg，638 µmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.88 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 562 $[M+H]^+$。
6-55	6-(3,4-二甲基苯基)-*N*-[3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 23A，100 mg，353 µmol）；3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-胺（59.0 mg，353 µmol）；[b]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.72 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 433 $[M+H]^+$。

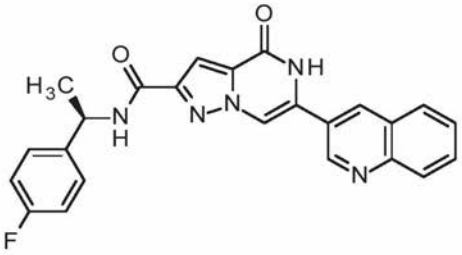
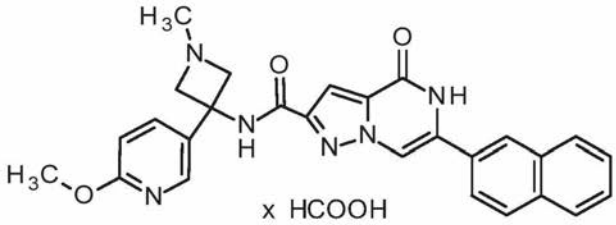
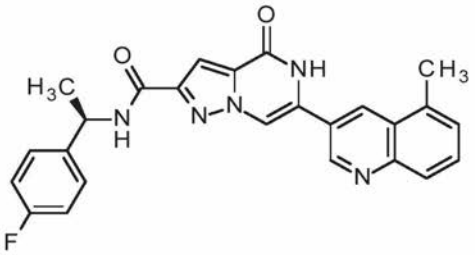
[5152]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-56	*N*-[3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 23%，纯度 93%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，100 mg，328 μmol）；3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-胺（54.8 mg，328 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.74 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-57	3-{[6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}-3-乙基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯  （理论值的 6%，纯度 91%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，100 mg，319 μmol）；3-氨基-3-乙基氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯（中间体 8A，63.9 mg，319 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.75 分钟；MS (ESIneg)：m/z = 494 $[M-H]^-$。
6-58	3-{[6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯  （理论值的 25%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，200 mg，638 μmol）；3-氨基-3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯（中间体 106A，178 mg，638 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.85 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 574 $[M+H]^+$。

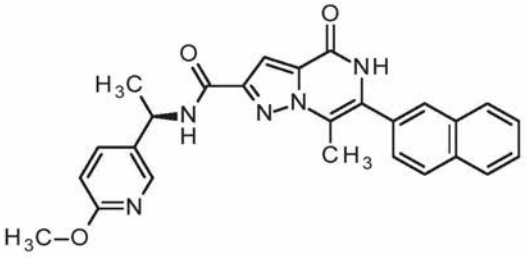
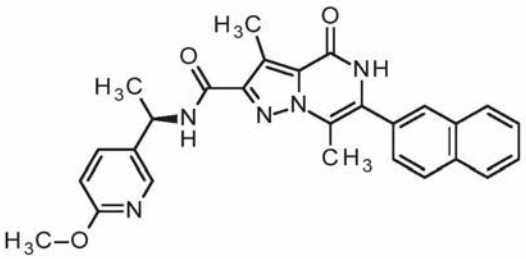
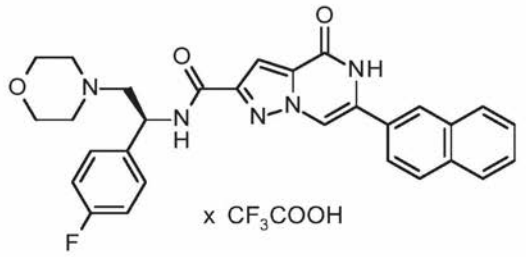
[5153]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-59	*N*-[(*1R*)-2-叠氮基-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 30%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，353 mg，1.16 mmol）；(*1R*)-2-叠氮基-1-苯基乙-1-胺盐酸盐（中间体 227A，230 mg，1.16 mmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.99 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 450 $[M+H]^+$。
6-60	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-*N*-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐  （理论值的 18%，纯度 99%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，200 mg，638 μmol）；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 109A，123 mg，638 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 0.99 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 488 $[M+H]^+$。
6-61	6-(2-萘基)-4-氧代-*N*-[1-(三氟甲基)丙基]-5*H*-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，150 mg，491 μmol）；1,1,1-三氟丁-2-胺盐酸盐（80.4 mg，491 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.93 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 415 $[M+H]^+$。

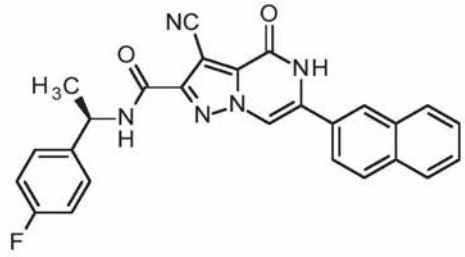
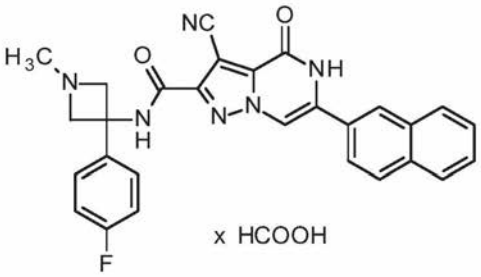
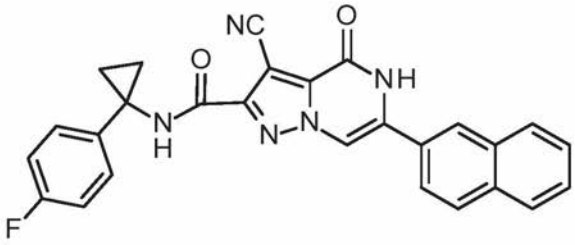
[5154]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-62	*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-6-(喹啉-3-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 7%，纯度 100%） 4-氧代-6-(喹啉-3-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 147A，200 mg，653 μmol）；(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（182 mg，1.31 mmol）；[c]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.87 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 428 $[M+H]^+$。
6-63	*N*-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐  （理论值的 4%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，50.0 mg，164 μmol）；3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 155A，31.6 mg，164 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.12 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 481 $[M+H]^+$。
6-64	*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 100%） 6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸盐酸盐（中间体 224A，100 mg，280 μmol）；(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（39.0 mg，280 μmol）；[f]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.91 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 442 $[M+H]^+$。

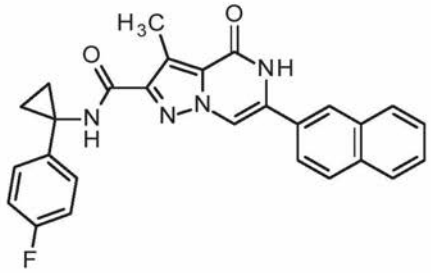
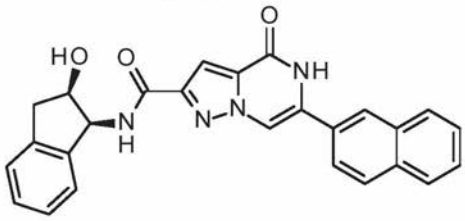
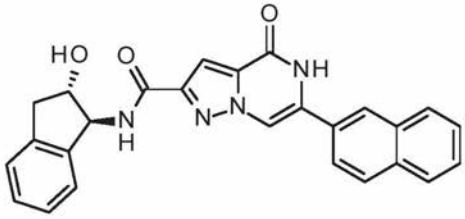
[5155]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-65	*N*-[(*1R*)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-7-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%） 7-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 161A，200 mg，626 µmol）；(*1R*)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺（中间体 49A，95.3 mg，630 µmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 2.02 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-66	*N*-[(*1R*)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 94%） 3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 57A，200 mg，600 µmol）；(*1R*)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺（中间体 49A，91.3 mg，600 µmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 2.20 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 467 $[M+H]^+$。
6-67	*N*-[(*1S*)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺三氟乙酸盐  （理论值的 13%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，655 µmol）；(*1S*)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙-1-胺（中间体 232A，147 mg，655 µmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.34 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 512 $[M+H]^+$。

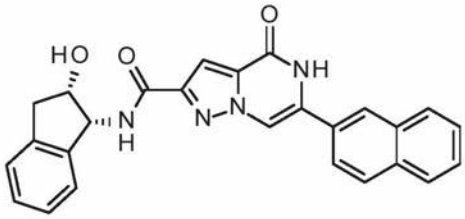
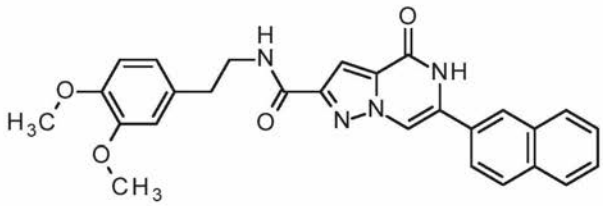
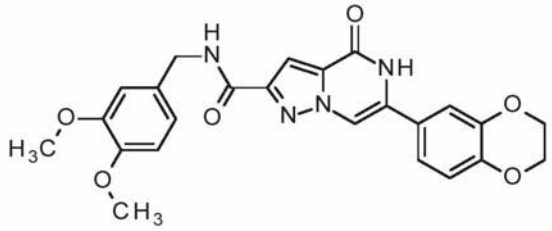
[5156]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-68	3-氰基-*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 100%） 3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 111A，150 mg，454 μmol）；(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（63.2 mg，454 μmol）；[b]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.99 分钟；MS (ESIneg)：m/z = 450 $[M-H]^-$。
6-69	3-氰基-*N*-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐  （理论值的 6%，纯度 97%） 3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 111A，150 mg，454 μmol）；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 46A，81.8 mg，454 μmol）；[g]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.73 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 493 $[M+H]^+$。
6-70	3-氰基-*N*-[1-(4-氟苯基)环丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 100%） 3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 111A，100 mg，303 μmol）；1-(4-氟苯基)环丙-1-胺（45.8 mg，303 μmol）；[b]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.99 分钟；MS (ESIneg)：m/z = 462 $[M-H]^-$。

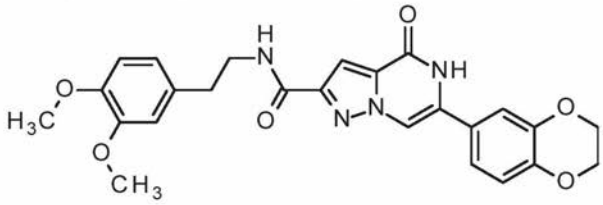
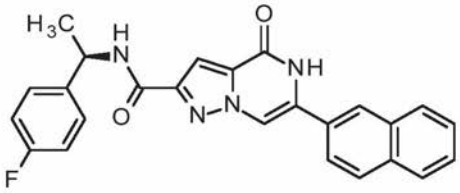
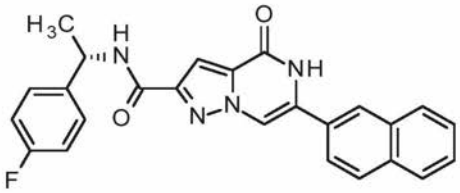
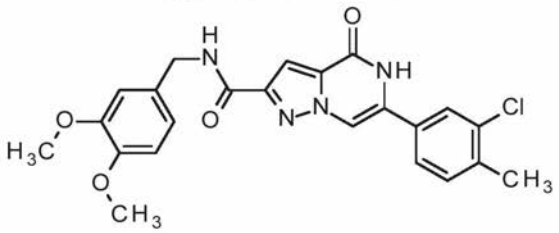
[5157]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-71	*N*-[1-(4-氟苯基)环丙基]-3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 100%） 3-甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 88A，500 mg，1.57 mmol）；1-(4-氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐（294 mg，1.57 mmol）；[b]	LC/MS [方法 3]：R_t = 2.14 分钟；MS (ESIneg)：m/z = 451 $[M-H]^-$。
6-72	*N*-[(*1S,2R*)-2-羟基-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 82%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，655 μmol）；(*1S,2R*)-1-氨基-2,3-二氢-1*H*-茚-2-醇（97.7 mg，655 μmol）；[b]	LC/MS [方法 7]：R_t = 0.93 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 437 $[M+H]^+$。
6-73	*N*-[(*1S,2S*)-2-羟基-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 5%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，655 μmol）；(*1S,2S*)-1-氨基-2,3-二氢-1*H*-茚-2-醇（97.7 mg，655 μmol）；[e]	LC/MS [方法 3]：R_t = 1.72 分钟；MS (ESIneg)：m/z = 435 $[M-H]^-$。

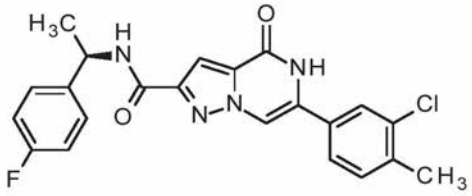
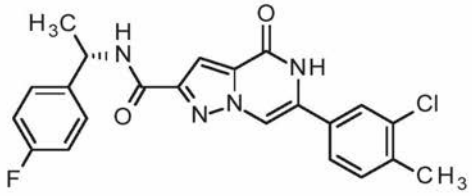
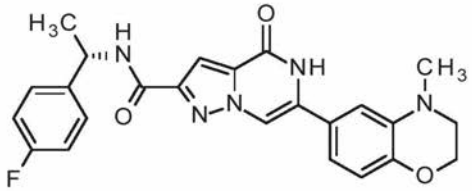
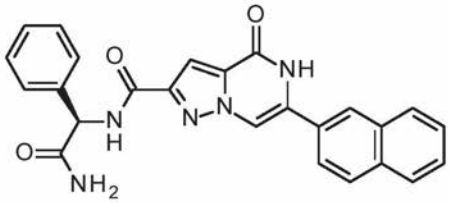
[5158]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-74	*N*-[(*1R*,*2S*)-2-羟基-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 93%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，655 μmol）；(*1R*,*2S*)-1-氨基-2,3-二氢-1*H*-茚-2-醇（97.7 mg，655 μmol）；[b]	LC/MS [方法 7]: R_t = 0.92 分钟; MS (ESIneg): m/z = 435 $[M-H]^-$。
6-75	*N*-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，655 μmol）；2-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-胺（122 mg，655 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]: R_t = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。
6-76	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-*N*-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 13%，纯度 99%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，200 mg，638 μmol）；1-(3,4-二甲氧基苯基)甲胺（107 mg，638 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]: R_t = 0.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$。

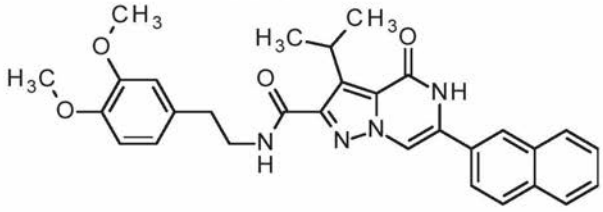
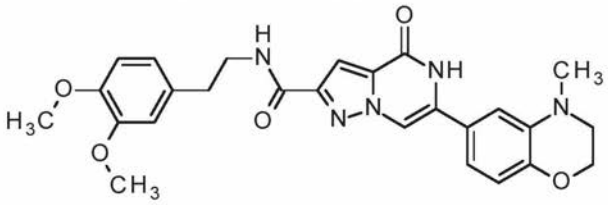
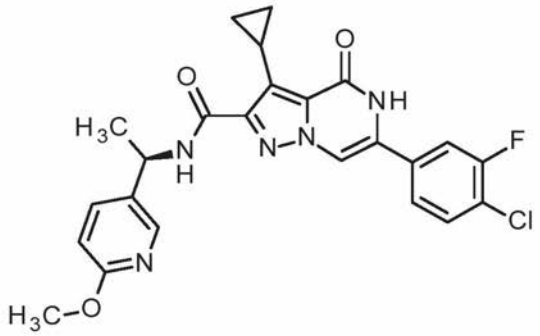
[5159]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-77	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-*N*-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 16%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 102A，200 mg，638 μmol）；2-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-胺（116 mg，638 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 0.95 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 477 $[M+H]^+$。
6-78	*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 29%，纯度 99%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，221 mg，724 μmol）；(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（103 mg，724 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 1.21 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-79	*N*-[(*1S*)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 12%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，208 mg，681 μmol）；(*1S*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（95.8 mg，681 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 1.21 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-80	6-(3-氯-4-甲基苯基)-*N*-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 154A，200 mg，659 μmol）；1-(3,4-二甲氧基苯基)甲胺（110 mg，659 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 1.08 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 453/455 $[M+H]^+$。

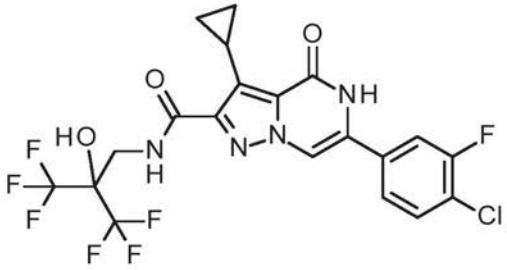
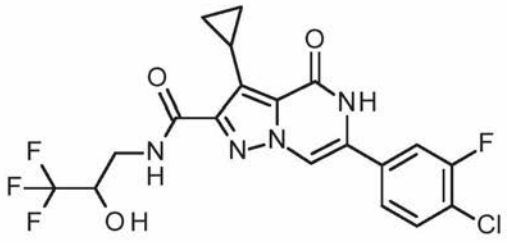
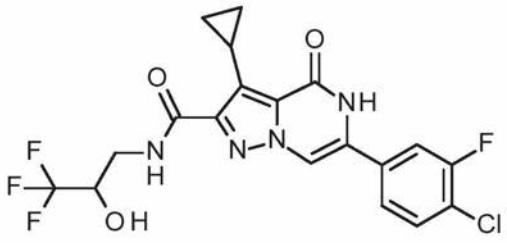
[5160]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-81	6-(3-氯-4-甲基苯基)-*N*-[(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 75%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 154A，200 mg，659 μmol）；(*1R*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（93.5 mg，659 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 1.22 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 425/427 $[M+H]^+$。
6-82	6-(3-氯-4-甲基苯基)-*N*-[(*1S*)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 75%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 154A，200 mg，659 μmol）；(*1S*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（92.6 mg，659 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 1.22 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 425/427 $[M+H]^+$。
6-83	*N*-[(*1S*)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(4-甲基-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 98%，纯度 100%） 6-(4-甲基-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 31A，200 mg，55%，337 μmol）；(*1S*)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺（46.9 mg，337 μmol）；[a]	LC/MS [方法 34]：R_t = 1.15 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 448 $[M+H]^+$。
6-84	*N*-[(*1R*)-2-氨基-2-氧代-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 11%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 3A，200 mg，655 μmol）；(*2R*)-2-氨基-2-苯基乙酰胺（98.4 mg，655 μmol）；[a]	LC/MS [方法 36]：R_t = 0.99 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 438 $[M+H]^+$。

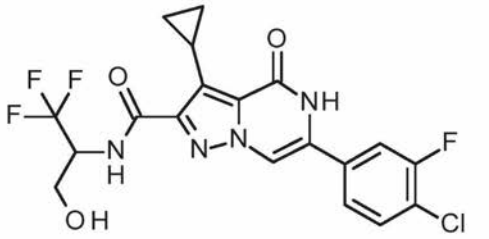
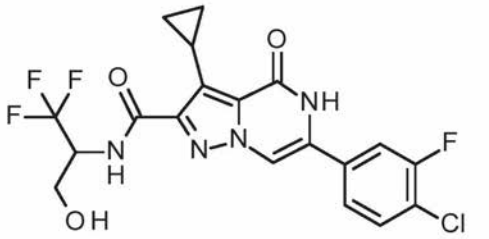
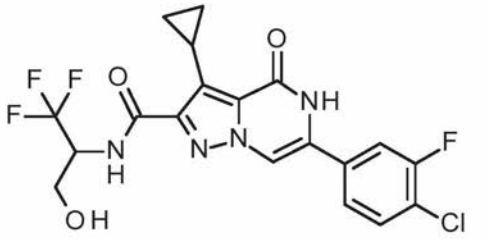
[5161]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-85	*N*-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 39%，纯度 98%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 19A，200 mg，576 μmol）；2-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-胺（104 mg，576 μmol）；[a]	LC/MS [方法 33]：R_t = 1.34 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 511 $[M+H]^+$。
6-86	*N*-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-6-(4-甲基-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 81%，纯度 100%） 6-(4-甲基-3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 31A，200 mg，55%，337 μmol）；2-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-胺（61.1 mg，337 μmol）；[a]	LC/MS [方法 34]：R_t = 1.05 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 490 $[M+H]^+$。
6-87	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，70.0 mg，201 μmol）；(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺（中间体 49A，36.8 mg，242 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]：Rt = 1.96 分钟；MS (ESIpos)：m/z = 482 $[M+H]^+$。

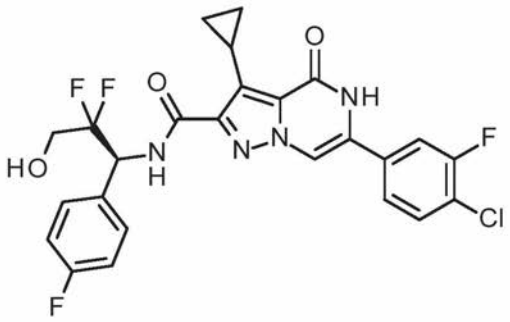
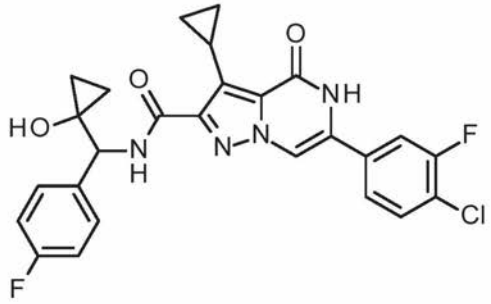
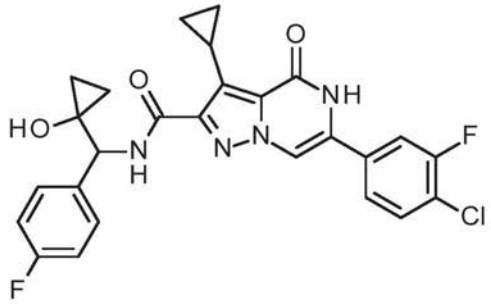
[5162]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-88	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，60.0 mg，173 µmol）；2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（37.4 mg，190 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$。
6-89	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[(3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 69%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，120 mg，345 µmol）；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇盐酸盐(1/1)（85.7 mg，518 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.75 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。
6-90	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[(3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-89 的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.81 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。

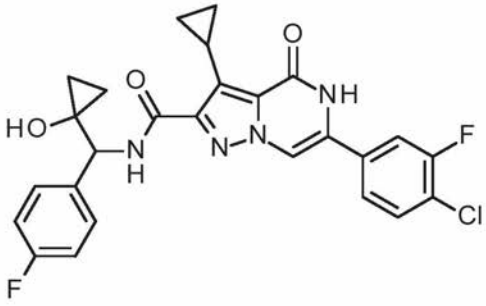
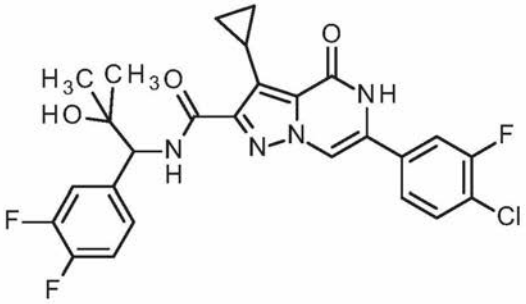
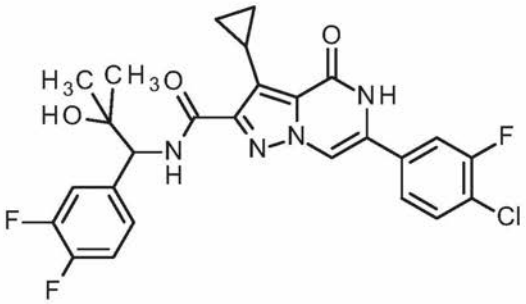
[5163]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-91	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[(3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-89 的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.81 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。
6-92	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 56%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，120 mg，345 µmol）；2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇盐酸盐(1/1)（85.7 mg，518 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIneg): m/z = 457 $[M-H]^-$。
6-93	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 42%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-92（85.0 mg）的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIneg): m/z = 457 $[M-H]^-$。
6-94	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 40%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-92（85.0 mg）的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIneg): m/z = 457 $[M-H]^-$。

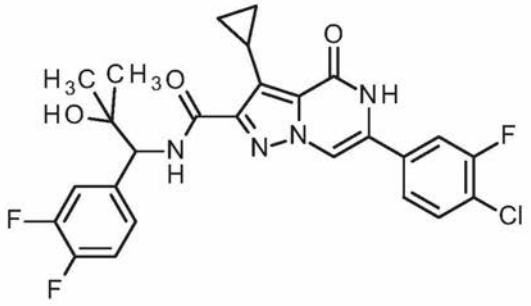
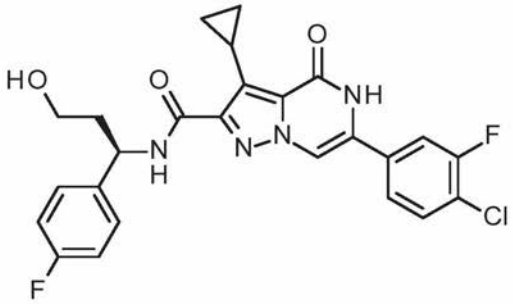
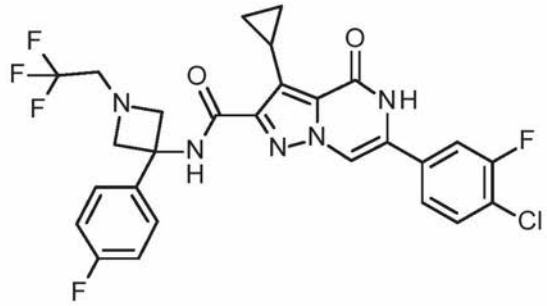
[5164]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-95	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，250 mg，719 µmol）；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（中间体 265A，162mg，791 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。
6-96	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 73%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，100 mg，288 µmol）；1-[氨基(4-氟苯基)甲基]环丙-1-醇（57.3 mg，316 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$。
6-97	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 26%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-96（95.0 mg）的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.98 分钟; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$。

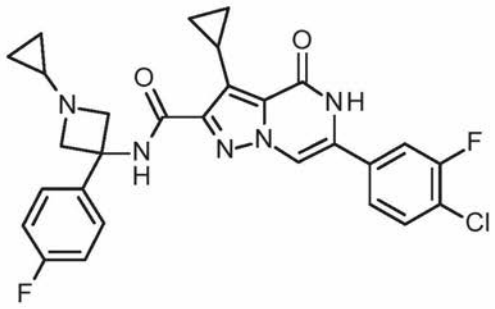
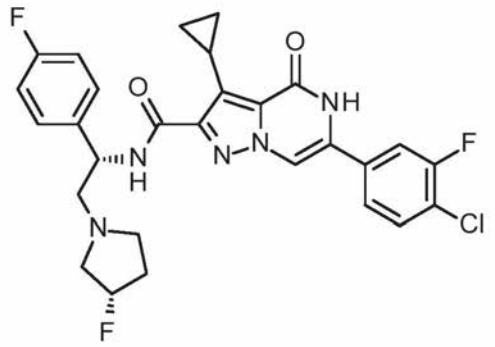
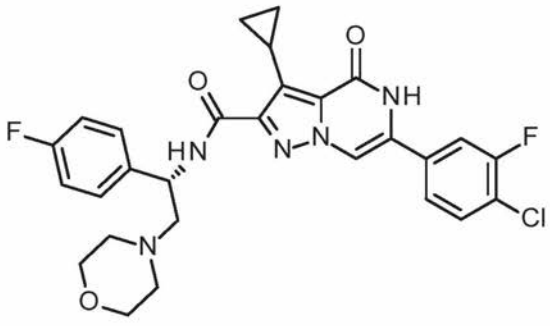
[5165]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-98	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 25%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-96（95.0 mg）的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.98 分钟; MS (ESIneg): m/z = 509 $[M-H]^-$。
6-99	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[1-(3,4-二氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 82%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，100 mg，288 µmol）；1-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（中间体 352A，60.8 mg，302 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$。
6-100	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[1-(3,4-二氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 20%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-99 的对映异构体（111 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.08 分钟; MS (ESIneg): m/z = 529 $[M-H]^-$。

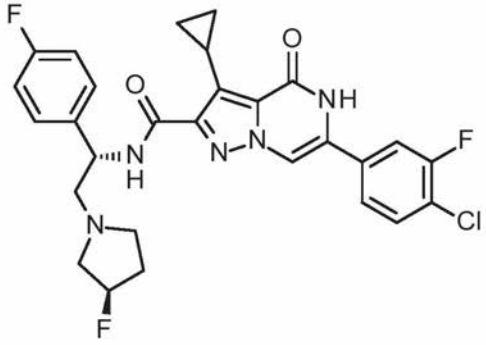
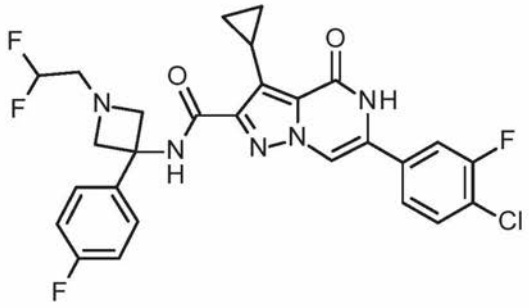
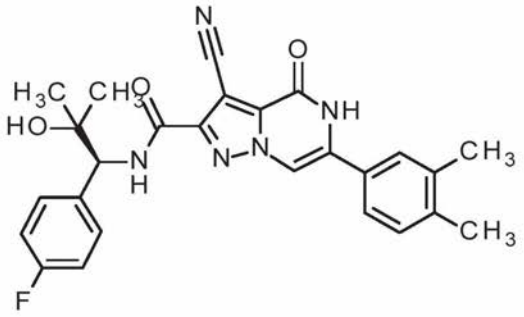
[5166]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-101	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[1-(3,4-二氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 23%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-99 的对映异构体（111 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.08 分钟; MS (ESIneg): m/z = 529 $[M-H]^-$。
6-102	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，175 mg，503 µmol）；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（93.7 mg，554 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.98 分钟; MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$。
6-103	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，70.0 mg，201 µmol）；3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-胺（60.0 mg，242 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 578 $[M+H]^+$。

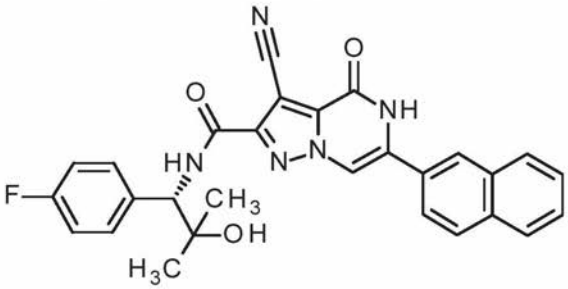
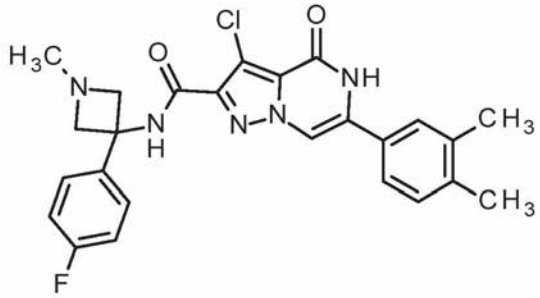
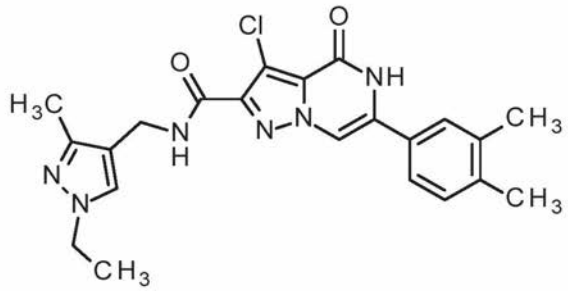
[5167]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-104	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[1-环丙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 60%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，70.0 mg，201 µmol）；1-环丙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-胺（49.8 mg，242 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.53 分钟; MS (ESIpos): m/z = 536 $[M+H]^+$。
6-105	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-{(1S)-1-(4-氟苯基)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，65.0 mg，187 µmol）；(1S)-1-(4-氟苯基)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]乙-1-胺盐酸盐 (1/2)（55.9 mg，187 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.54 分钟; MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$。
6-106	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，70.0 mg，201 µmol）；(1S)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙-1-胺-盐酸盐(1/2)（65.8 mg，221 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.78 分钟; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$。

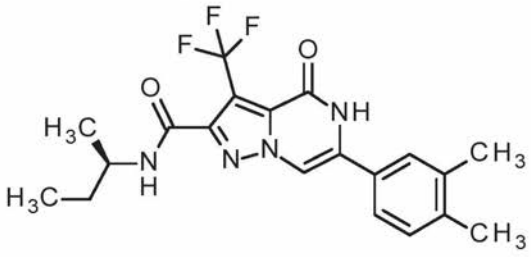
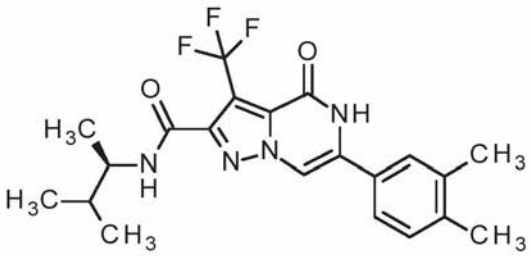
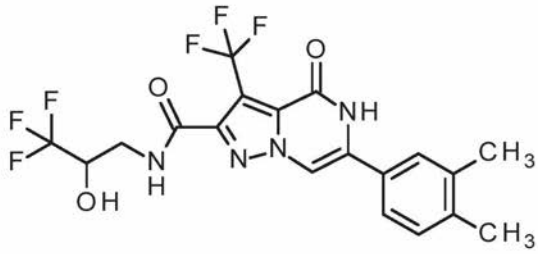
[5168]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-107	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-{(1S)-1-(4-氟苯基)-2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，70.0 mg，201 μmol）；(1S)-1-(4-氟苯基)-2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]乙-1-胺-盐酸盐(1/2)（66.3 mg，221 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$。
6-108	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-N-[1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 40%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 258A，70.0 mg，201 μmol）；1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-胺（55.6 mg，242 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$。
6-109	3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%） 3-氰基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 108A，45.0 mg，146 μmol）；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（中间体 36A，26.7 mg，146 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$。

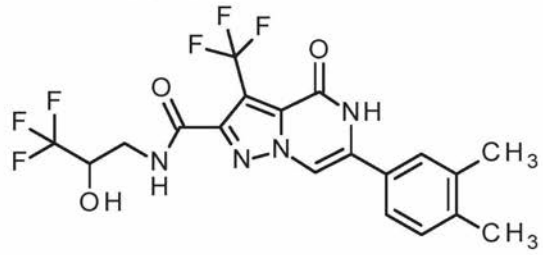
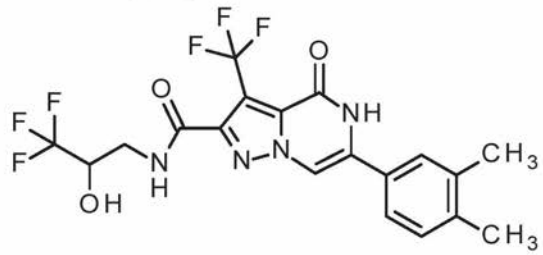
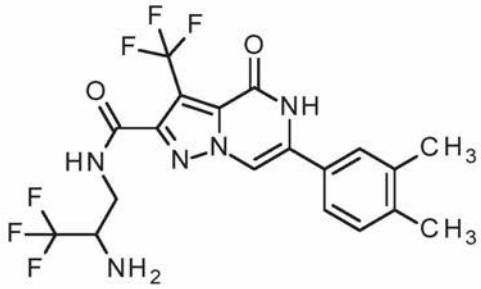
[5169]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-110	3-氰基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 14%，纯度 98%） 3-氰基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 111A，70.0 mg，212 µmol）；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（中间体 36A，42.7 mg，233 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。
6-111	3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 100%） 3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 121A，100 mg，315 µmol）；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 46A，62.4 mg，346 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.71 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。
6-112	3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 100%） 3-氯-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 121A，100 mg，315 µmol）；1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺（48.2 mg，346 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.59 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。

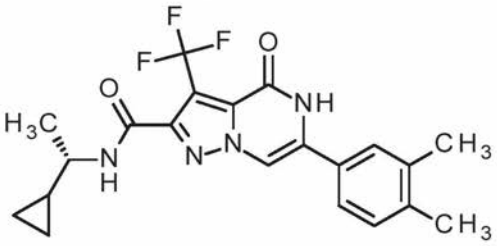
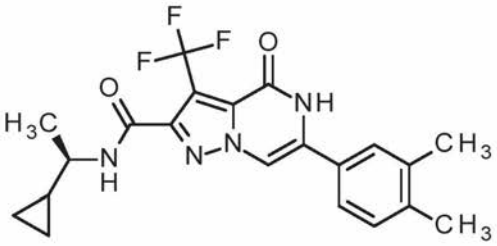
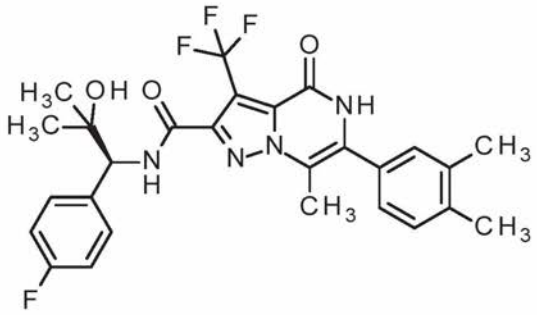
[5170]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-113	N-[(2R)-丁-2-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 125A，100 mg，285 µmol）；(2R)-丁-2-胺（16 µl，310 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$。
6-114	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 20%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 125A，100 mg，285 µmol）；(2R)-3-甲基丁-2-胺（36 µl，310 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$。
6-115	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 29%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 125A，150 mg，427 µmol）；(2R)-3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇（55.1 mg，427 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$。

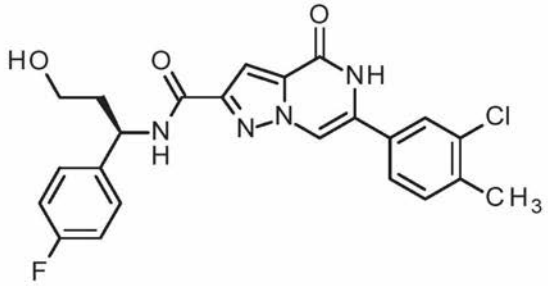
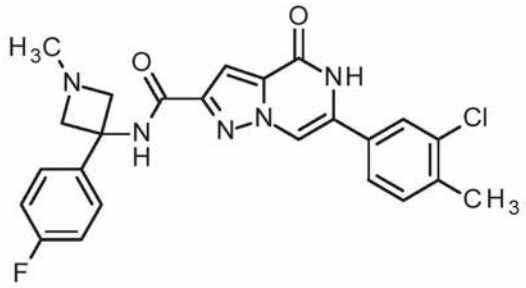
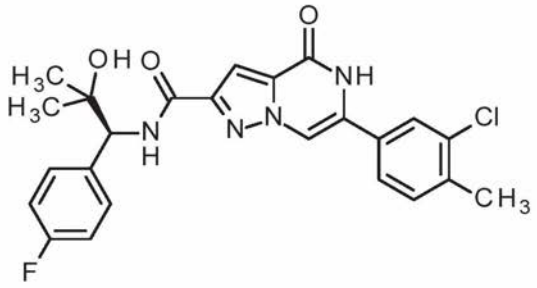
[5171]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-116	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 8%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-115 的对映异构体（51.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.70 分钟; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$。
6-117	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 16%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-115 的对映异构体（51.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.70 分钟; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$。
6-118	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 57%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 125A，90.0 mg，256 µmol）；3,3,3-三氟丙-1,2-二胺-盐酸盐(1/2)（56.7 mg，282 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.57 分钟; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$。

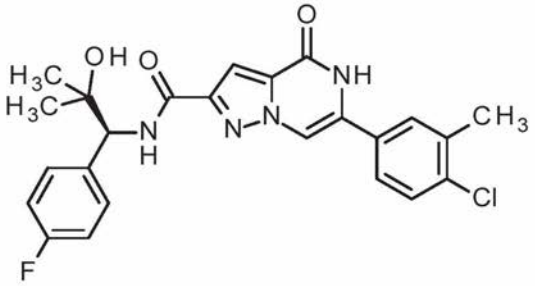
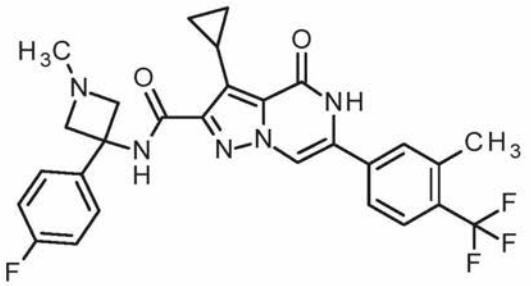
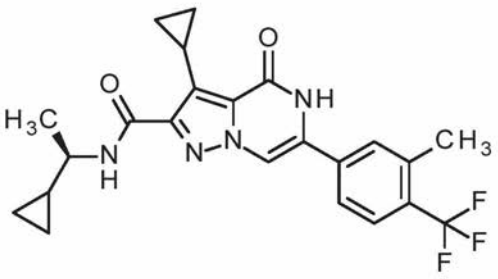
[5172]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-119	N-[(1S)-1-环丙基乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 23%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 125A，70.0 mg，199 µmol）；(1S)-1-环丙基乙-1-胺（20.4 mg，239 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$。
6-120	N-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 30%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 125A，70.0 mg，199 µmol）；(1R)-1-环丙基乙-1-胺（20.4 mg，239 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$。
6-121	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-7-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 151A，100 mg，274 µmol）；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（中间体 36A，55.2 mg，301 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$。

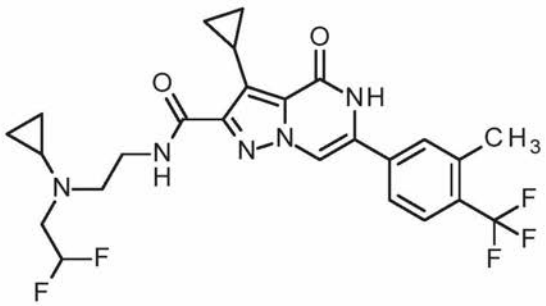
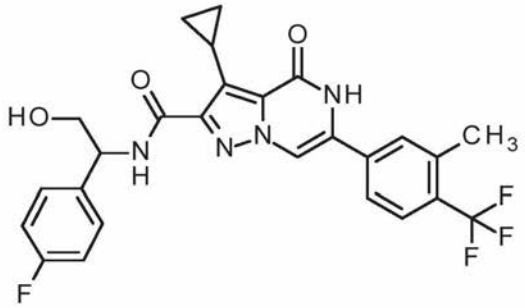
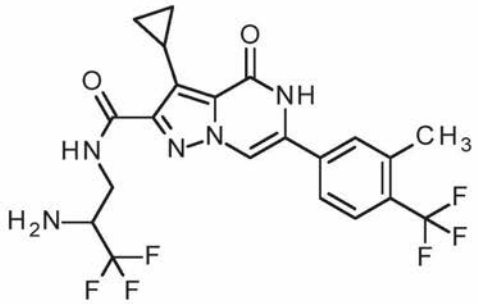
[5173]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-122	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 97%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 154A，65.0 mg，214 µmol）；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（39.8 mg，235 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.71 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-123	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 154A，65.0 mg，214 µmol）；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 46A，44.7 mg，95%，235 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$。
6-124	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 90%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 154A，65.0 mg，214 µmol）；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（中间体 36A，45.4 mg，纯度 95%，235 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.83 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。

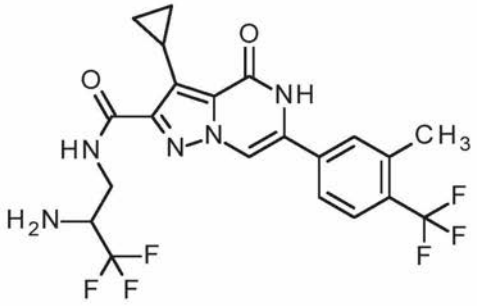
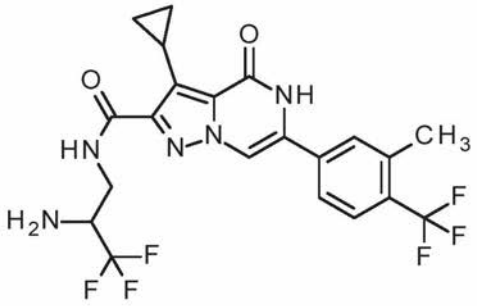
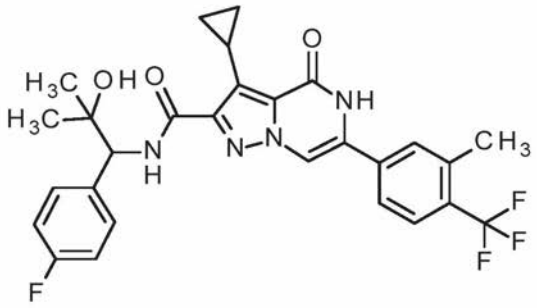
[5174]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-125	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 170A，68.4 mg，纯度 95%，214 µmol）；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（中间体 36A，45.4 mg，纯度 95%，235 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。
6-126	3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 191A，70.0 mg，186 µmol）；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 46A，33.4 mg，186 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.53 分钟; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$。
6-127	3-环丙基-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 64%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 191A，80.0 mg，212 µmol）；(1R)-1-环丙基乙-1-胺（27 µl，250 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$。

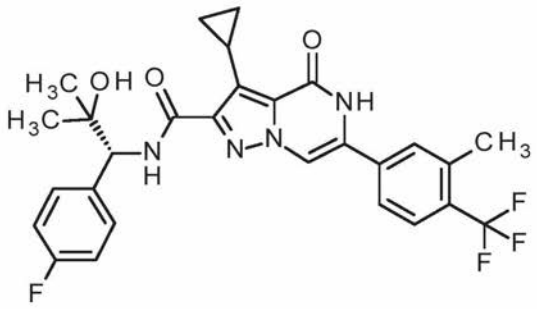
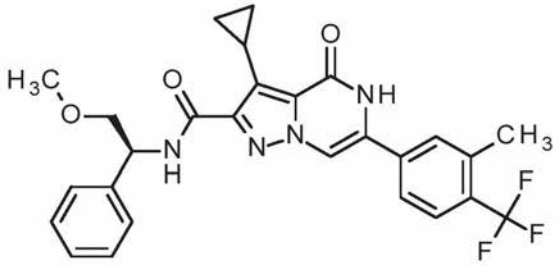
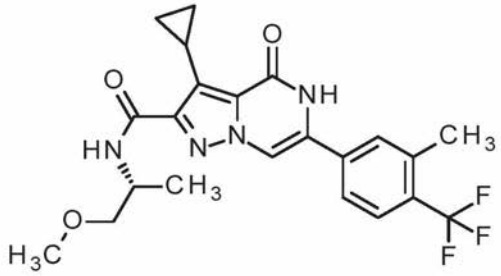
[5175]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-128	3-环丙基-N-{2-[环丙基(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 191A，80.0 mg，212 μmol)；N-环丙基-N-(2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺（41.8 mg，254 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$。
6-129	3-环丙基-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 59%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 191A，100 mg，265 μmol）；2-氨基-2-(4-氟苯基)乙-1-醇（49.3 mg，318 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.99 分钟; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$。
6-130	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 60%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 191A，100 mg，265 μmol）；3,3,3-三氟丙-1,2-二胺—盐酸盐(1/2)（63.9 mg，318 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。

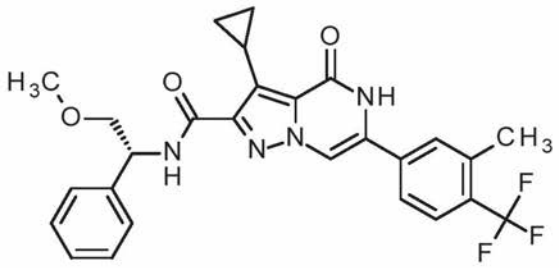
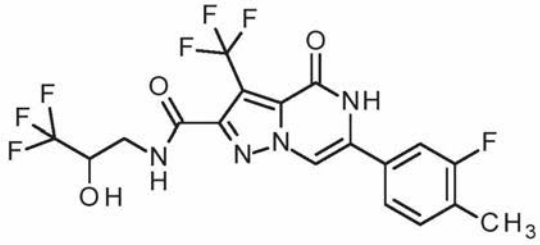
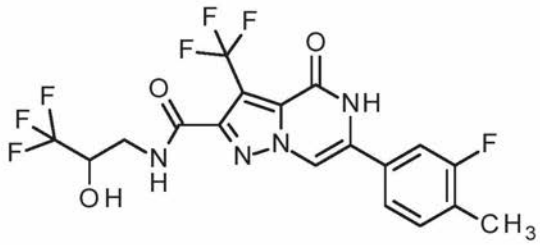
[5176]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-131	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 32%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-130 的对映异构体（73.3 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。
6-132	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 35%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-130 的对映异构体（73.3 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。
6-133	3-环丙基-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 59%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 191A，150 mg，398 µmol）；1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（87.4 mg，477 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$。

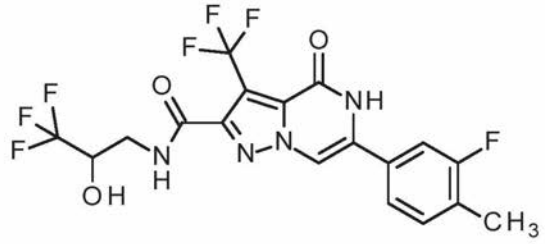
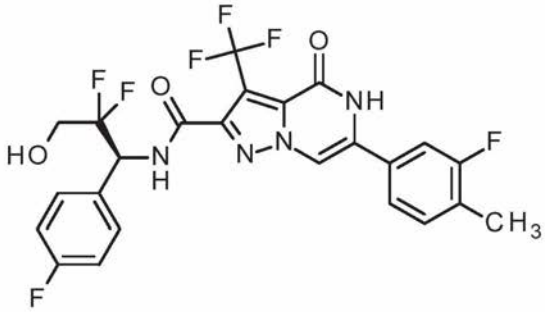
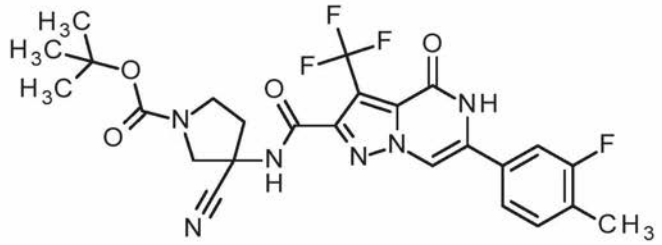
[5177]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-134	3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-133 的对映异构体（125 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$。
6-135	3-环丙基-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 71%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 191A，60.0 mg，159 µmol）；(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（26 µl，170 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$。
6-136	3-环丙基-N-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 98%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 191A，60.0 mg，159 µmol）；(2R)-1-甲氧基丙-2-胺—盐酸盐(1/1)（22.0 mg，175 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$。

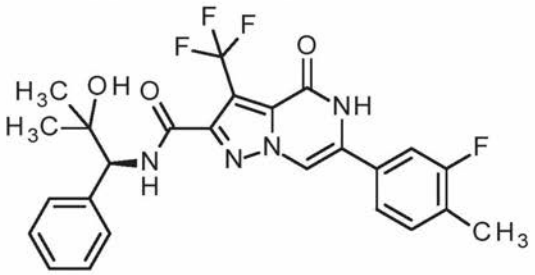
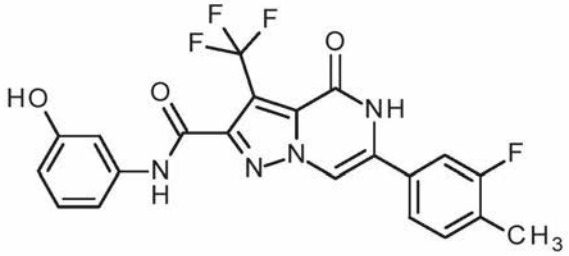
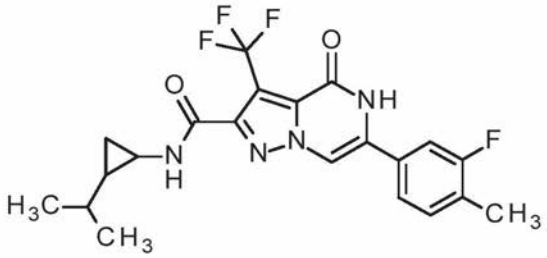
[5178]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-137	3-环丙基-N-[(1R)-2-甲氧基-1-苯乙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 52%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 191A，60.0 mg，159 µmol）；(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（26 µl，170 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$。
6-138	6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 6%，纯度 98%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，100 mg，281 µmol）；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐(1/1)（51.3 mg，310 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.63 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
6-139	6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 29%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-138 的对映异构体（87.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.63 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。

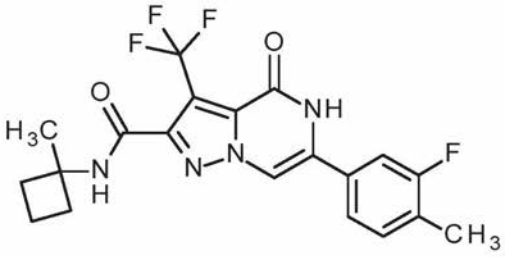
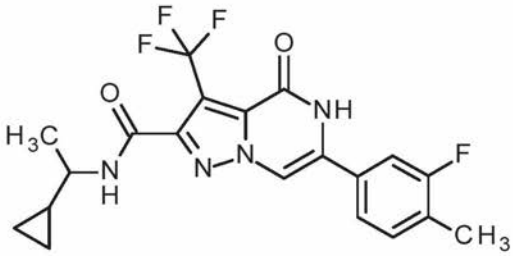
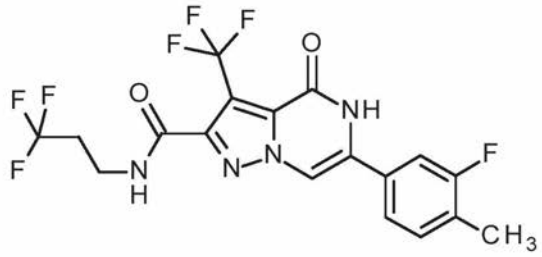
[5179]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-140	6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 29%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-138 的对映异构体（87.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.63 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
6-141	N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 22%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，50.0 mg，90%，126 µmol）；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（中间体 265A，9.9 mg，95%，139 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$。
6-142	3-氰基-3-{[6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（外消旋体）  （理论值的 23%，纯度 93%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，100 mg，281 µmol）；3-氨基-3-氰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（65.4 mg，310 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$。

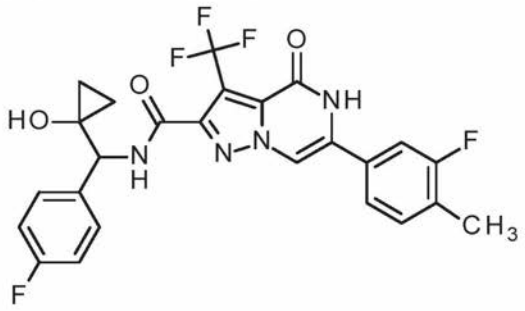
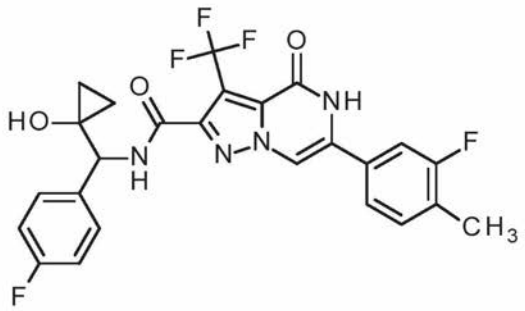
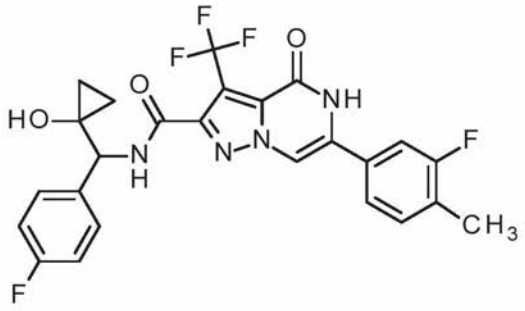
[5180]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-143	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 90%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，50.0 mg，141 μmol）；(1S)-1-氨基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇（中间体 4A，116 mg，22%，155 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.85 分钟; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$。
6-144	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-(3-羟基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 27%，纯度 93%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，35.5 mg，100 μmol）；3-氨基苯酚（21.8 mg，200 μmol）；[a]	LC-MS [方法 31]: Rt = 1.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$。
6-145	6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[2-(丙-2-基)环丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （未知构型的单一对映异构体）  （理论值的 5%，纯度 94%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，35.5 mg，100 μmol）；2-(丙-2-基)环丙-1-胺（19.8 mg， 200 μmol）；[a]	LC-MS [方法 31]: Rt = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$。

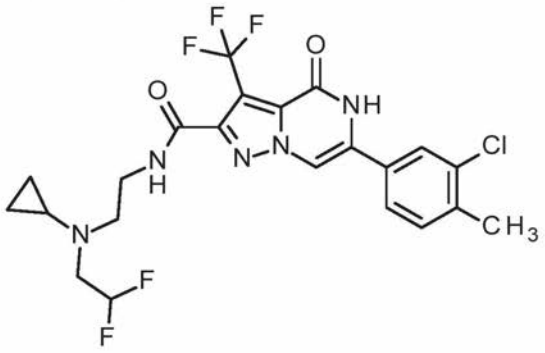
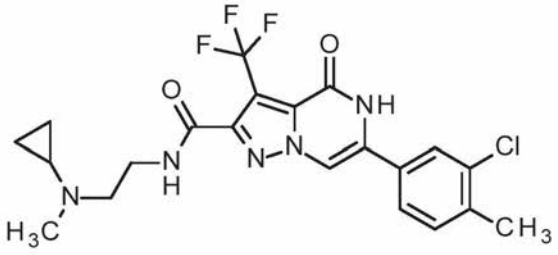
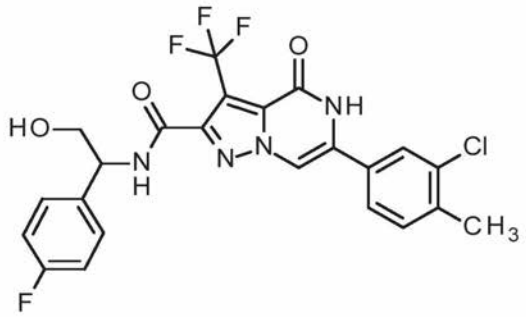
[5181]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-146	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-(1-甲基环丁基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 6%，纯度 98%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，35.5 mg，100 μmol）；1-甲基环丁-1-胺（17.0 mg, 200 μmol）；[a]	LC-MS [方法 31]: Rt = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$。
6-147	N-[1-环丙基乙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 4%，纯度 99%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，35.5 mg，100 μmol）；1-环丙基乙-1-胺（17.0 mg，200 μmol）；[a]	LC-MS [方法 31]: Rt = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$。
6-148	6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 3%，纯度 94%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，35.5 mg，100 μmol）；3,3,3-三氟丙-1-胺（22.6 mg，200 μmol）；[a]	LC-MS [方法 31]: Rt = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$。

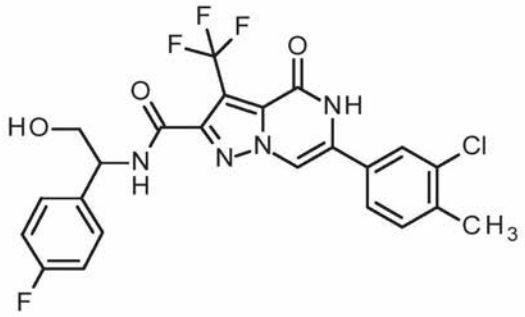
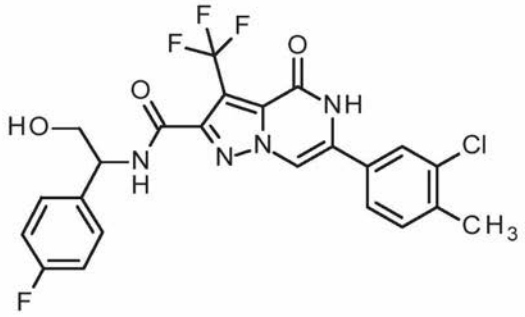
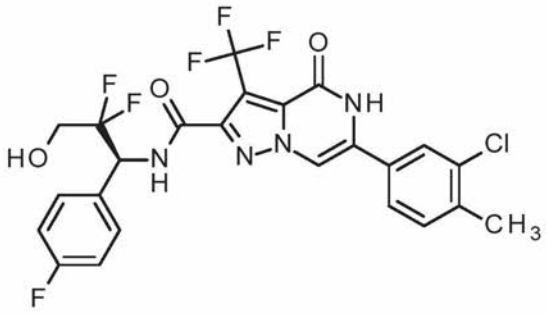
[5182]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-149	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 66%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 215A，70.0 mg，197 µmol）；1-[氨基(4-氟苯基)甲基]环丙-1-醇（39.3 mg，217 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$。
6-150	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 7%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-149 的对映异构体（65.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$。
6-151	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 10%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-149 的对映异构体（65.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$。

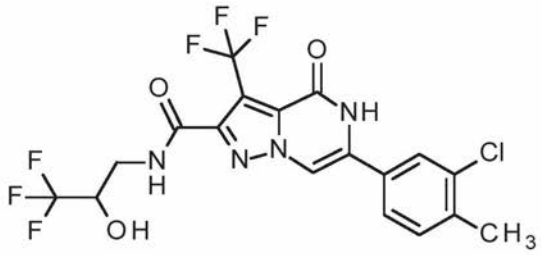
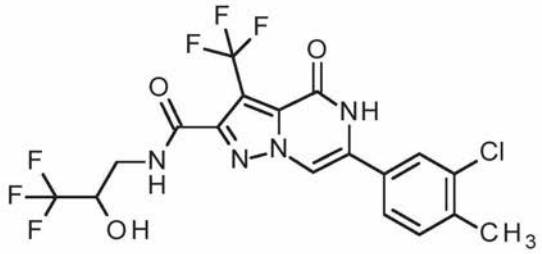
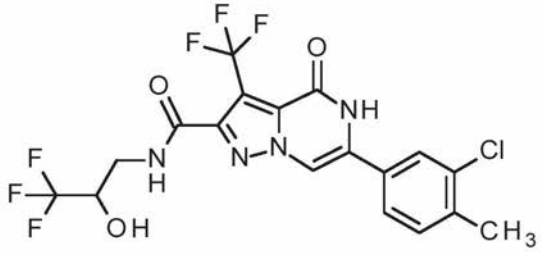
[5183]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-152	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-{2-[环丙基(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，80.0 mg，215 μmol）；N-环丙基-N-(2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺（42.4 mg，258 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$。
6-153	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-{2-[环丙基(甲基)氨基]乙基}-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 65%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，80.0 mg，215 μmol）；N-环丙基-N-甲基乙-1,2-二胺（29.5 mg，258 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.66 分钟; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$。
6-154	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 62%，纯度 96%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，60.0 mg，161 μmol）；2-氨基-2-(4-氟苯基)乙-1-醇（30.1 mg，194 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.81 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。

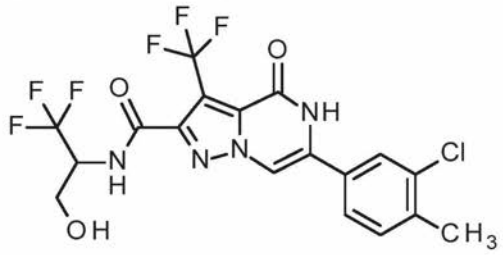
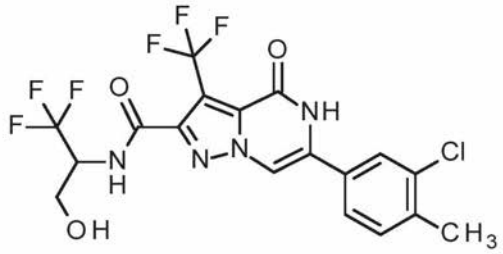
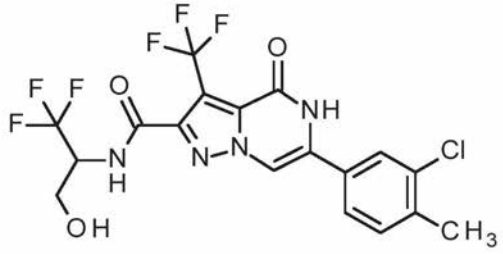
[5184]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-155	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 39%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-154 的对映异构体（45.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.78 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。
6-156	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 49%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-154 的对映异构体（45.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.78 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。
6-157	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 74%，纯度 99%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 µmol）；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（中间体 265A，46.4 mg，226 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.92 分钟; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$。

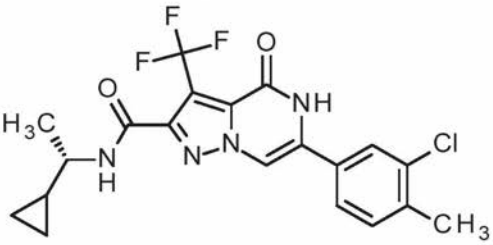
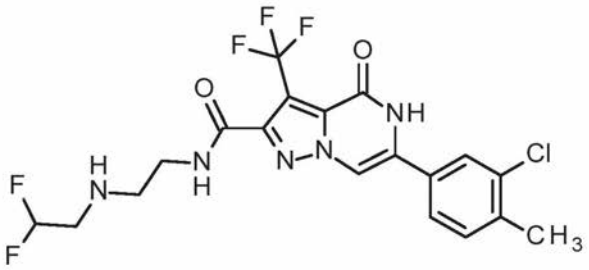
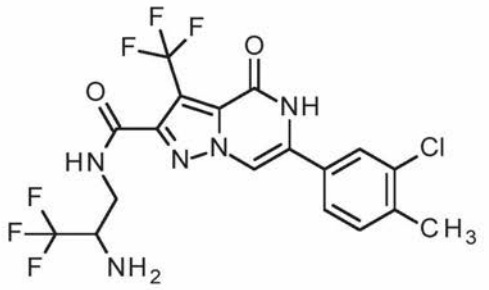
[5185]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-158	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 66%，纯度 92%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，120 mg，323 µmol）；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1)（80.2 mg，484 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIneg): m/z = 481 $[M-H]^-$。
6-159	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 19%，纯度 93%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-158 的对映异构体（106 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。
6-160	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 25%，纯度 97%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例的对映异构体 6-158（106 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.77 分钟; MS (ESIneg): m/z = 481 $[M-H]^-$。

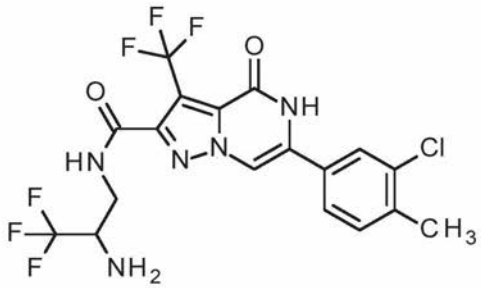
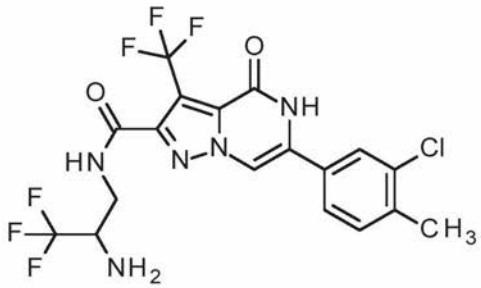
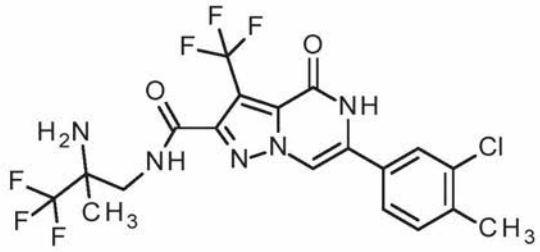
[5186]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-161	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 62%，纯度 98%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，120 mg，323 µmol）；2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇盐酸盐（80.2 mg，484 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.75 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。
6-162	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 25%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-161 的对映异构体（92.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.75 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。
6-163	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 26%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-161 的对映异构体（92.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.75 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。

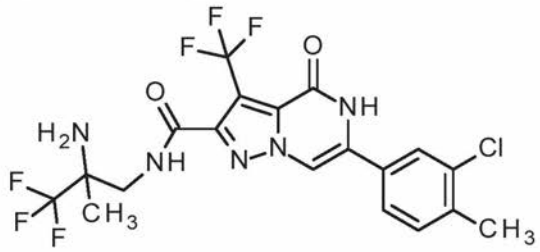
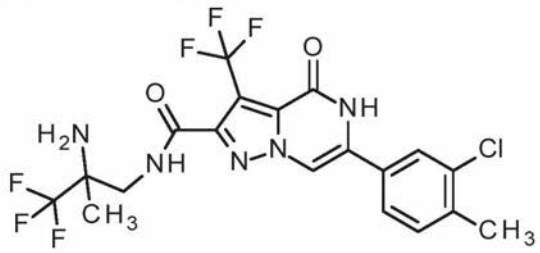
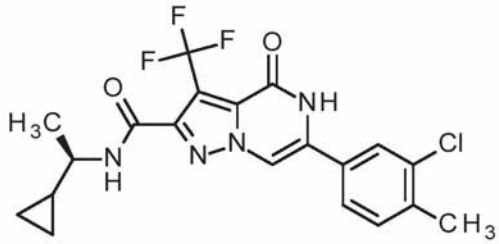
[5187]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-164	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 71%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(1S)-1-环丙基乙-1-胺（19.2 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-165	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺—盐酸盐 (1/2)（55.7 mg，282 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。
6-166	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 56%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，90.0 mg，242 μmol）；3,3,3-三氟丙-1,2-二胺—盐酸盐 (1/2)（53.5 mg，266 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.58 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。

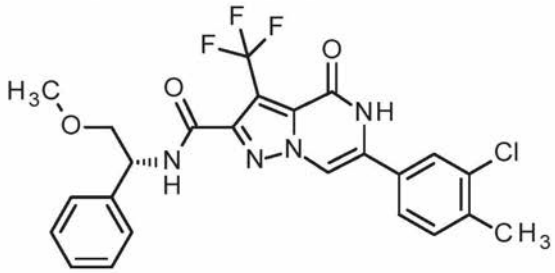
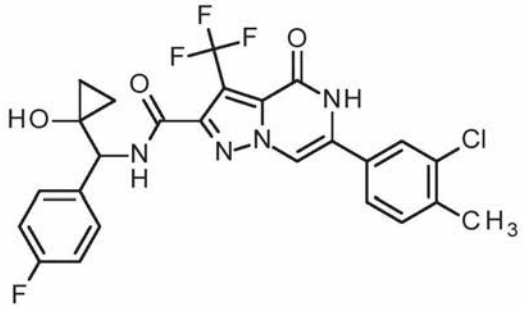
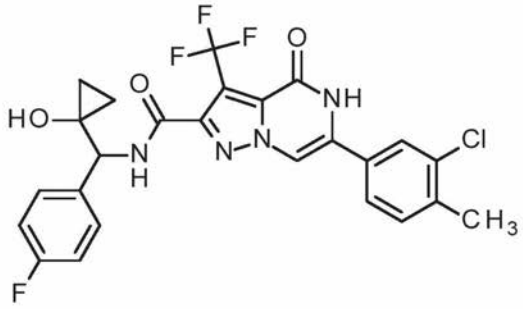
[5188]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-167	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 20%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-166 的对映异构体（55.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.57 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。
6-168	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 20%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-166 的对映异构体（55.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.57 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。
6-169	N-(2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 µmol）；3,3,3-三氟-2-甲基丙-1,2-二胺—盐酸盐(1/1)（37.0 mg，207 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。

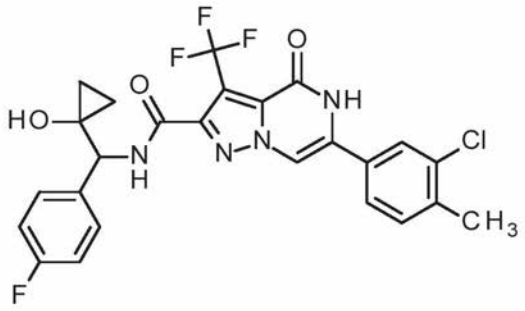
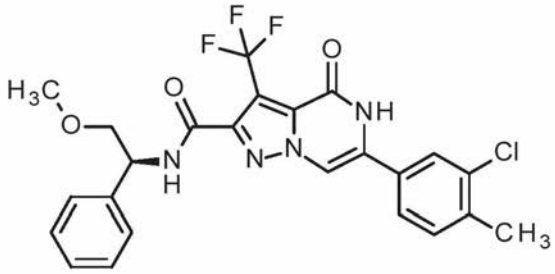
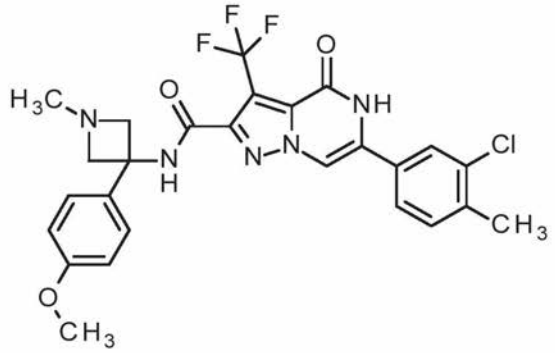
[5189]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-170	N-(2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 45%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 1-169 的对映异构体（55.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。
6-171	N-(2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 47%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 1-169 的对映异构体（55.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。
6-172	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 76%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 µmol）；(1R)-1-环丙基乙-1-胺（19.2 mg，226 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。

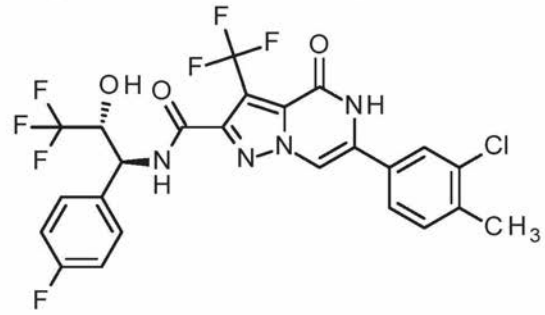
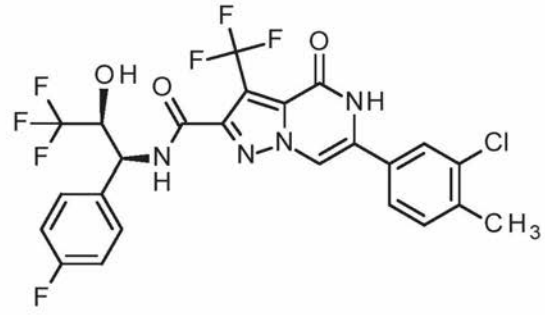
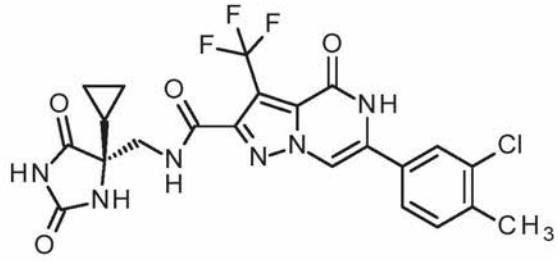
[5190]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-173	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1K)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（42.7 mg，282 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$。
6-174	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 29%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，120 mg，323 μmol）；1-[氨基(4-氟苯基)甲基]环丙-1-醇（64.4 mg，355 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。
6-175	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 11%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-174 的对映异构体（45.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.94 分钟; MS (ESIneg): m/z = 533 $[M-H]^-$。

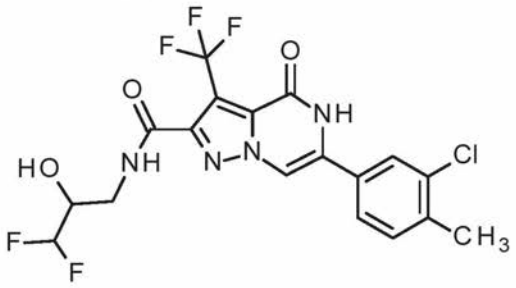
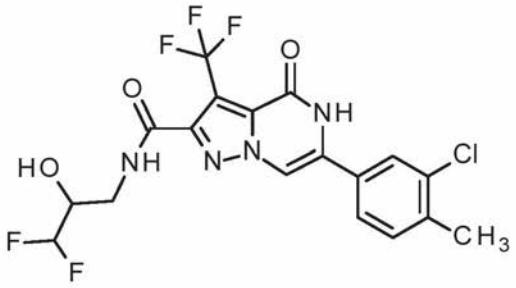
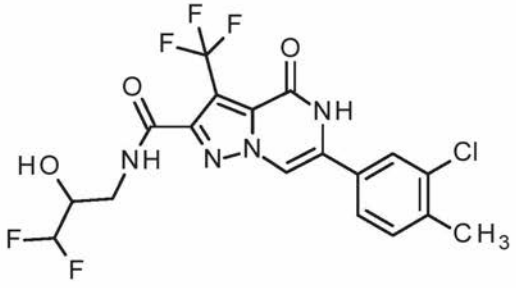
[5191]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-176	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 10%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-174 的对映异构体（45.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.94 分钟; MS (ESIneg): m/z = 533 $[M-H]^-$。
6-177	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 74%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（42.7 mg，282 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$。
6-178	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 98%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 109A，39.8 mg，207 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.33 分钟; MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$。

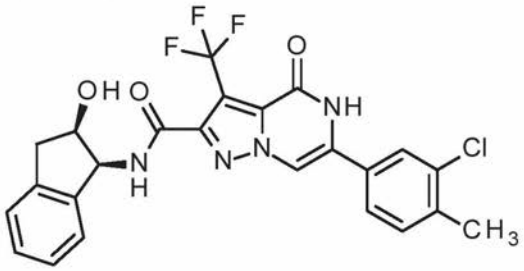
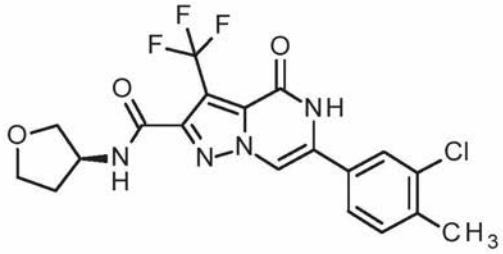
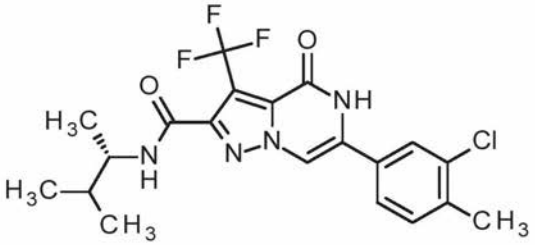
[5192]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-179	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 µmol）；(2R,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇（50.4 mg，226 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.99 分钟; MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$。
6-180	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 71%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 µmol）；(2S,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇（50.4 mg，226 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$。
6-181	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-{[(4S)-4-环丙基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲基}-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，60.0 mg，161 µmol）；(5S)-5-(氨基甲基)-5-环丙基咪唑烷-2,4-二酮（30.0 mg，178 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.52 分钟; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$。

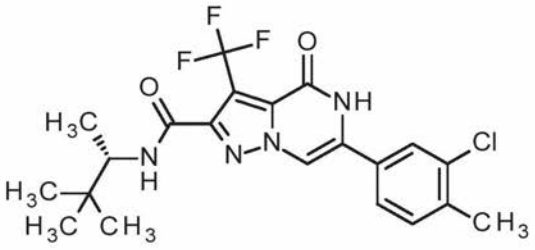
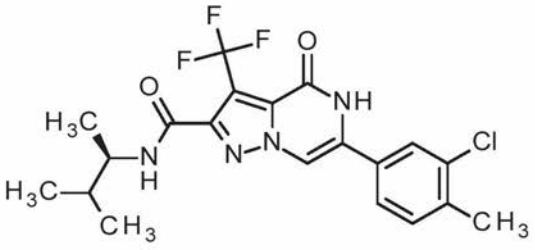
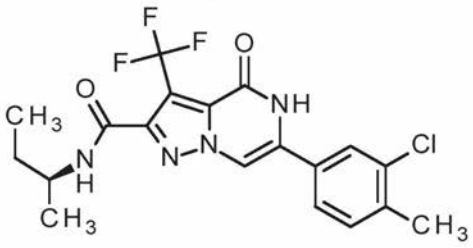
[5193]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-182	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 91%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，90.0 mg，242 µmol）；3-氨基-1,1-二氟丙-2-醇—盐酸盐(1/1)（53.6 mg，363 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.60 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
6-183	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 47%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-182 的对映异构体（79.3 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.63 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
6-184	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 43%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-182 的对映异构体（79.3 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.63 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。

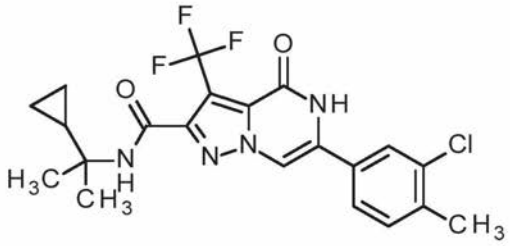
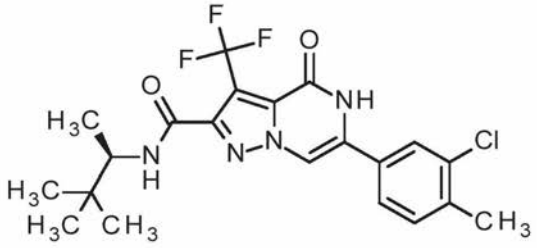
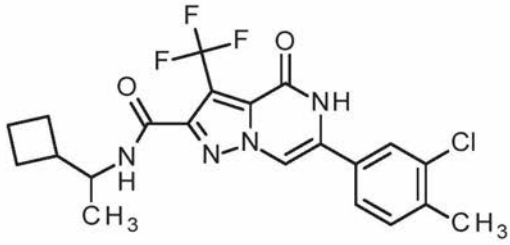
[5194]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-185	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 99%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，60.0 mg，161 μmol）；(1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇（26.5 mg，178 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.91 分钟; MS (ESIneg): m/z = 501 $[M-H]^-$。
6-186	6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 99% 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221 A，60.0 mg，161 μmol）；(3S)-氧杂环戊烷-3-胺（15.9 mg，纯度 97%，178 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.62 分钟; MS (ESIneg): m/z = 439 $[M-H]^-$。
6-187	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(2S)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 72%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(2S)-3-甲基丁-2-胺（19.7 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$。

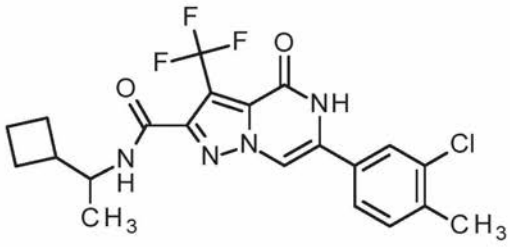
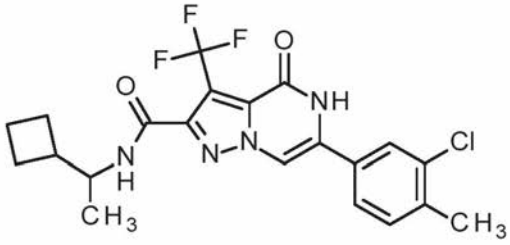
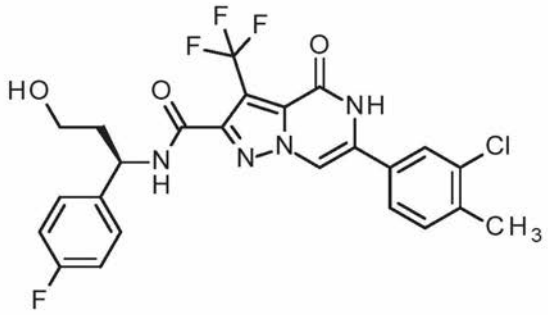
[5195]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-188	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(2S)-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(2S)-3,3-二甲基丁-2-胺（22.9 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-189	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 50%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(2R)-3-甲基丁-2-胺（19.7 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$。
6-190	N-[(2S)-丁-2-基]-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 98%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(2S)-丁-2-胺（16.5 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.96 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。

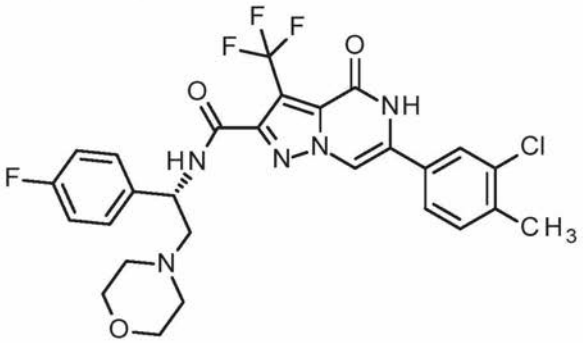
[5196]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-191	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-(2-环丙基丙-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 64%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；2-环丙基丙-2-胺（22.4 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-192	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(2R)-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 97%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(2R)-3,3-二甲基丁-2-胺（22.9 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-193	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （外消旋体）  （理论值的 48%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，100 mg，269 μmol）；1-环丁基乙-1-胺（32.0 mg，323 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。

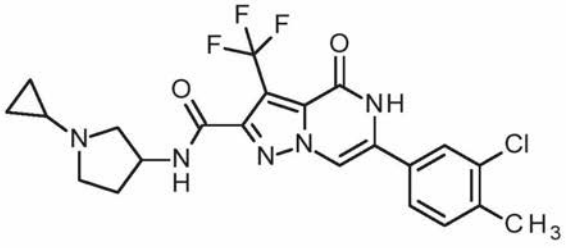
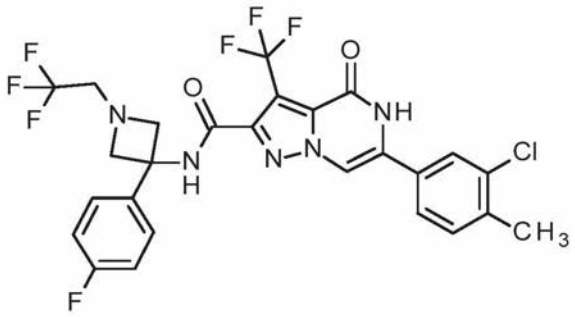
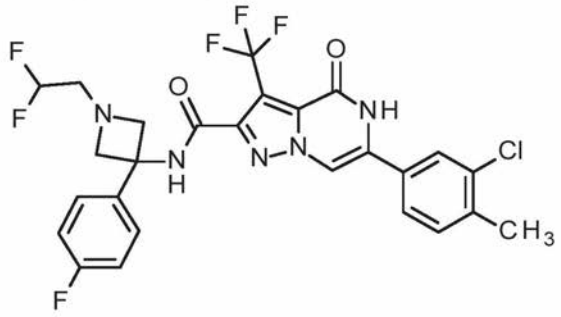
[5197]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-194	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （对映异构体 1）  （定量的，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-193 的对映异构体（49.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-195	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （对映异构体 2）  （定量的，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-193 的对映异构体（49.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-196	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 87%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 µmol）；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（35.1 mg，207 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.88 分钟; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$。

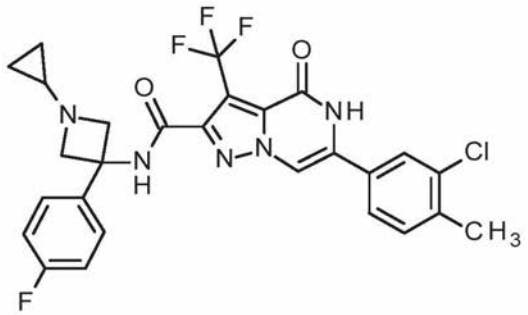
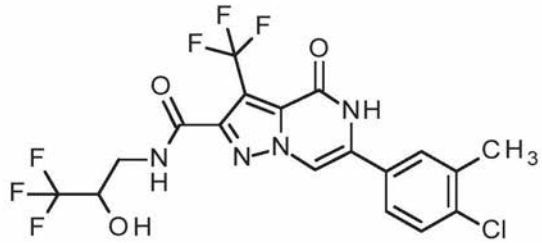
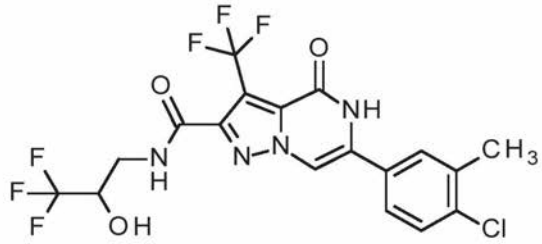
[5198]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-197	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 27%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；(1S)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙-1-胺（中间体 232A，46.5 mg，207 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.61 分钟; MS (ESIpos): m/z = 578 $[M+H]^+$。
6-198	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 54%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221 A，70.0 mg，188 μmol）；1-环丙基吡咯烷-3-胺（26.1mg，207μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。
6-199	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （定量的，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-198 的对映异构获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。

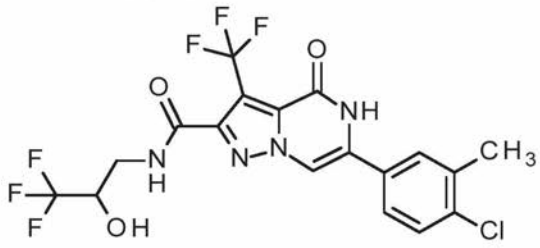
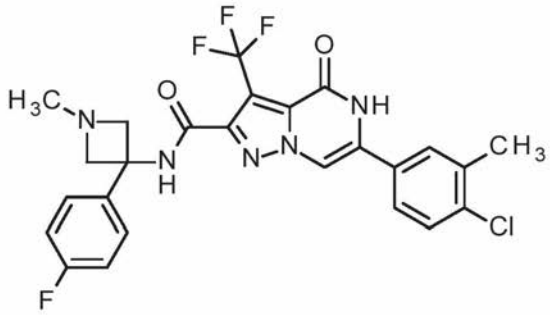
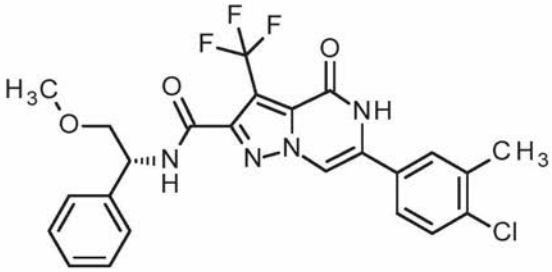
[5199]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-200	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 32%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-198 的对映异构获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。
6-201	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-胺（56.1 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 602 $[M+H]^+$。
6-202	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 μmol）；1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-胺（52.0 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$。

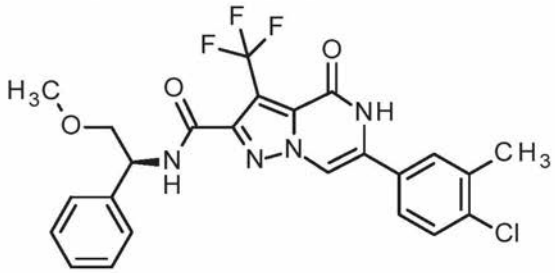
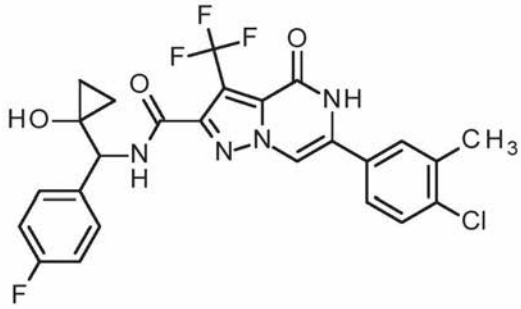
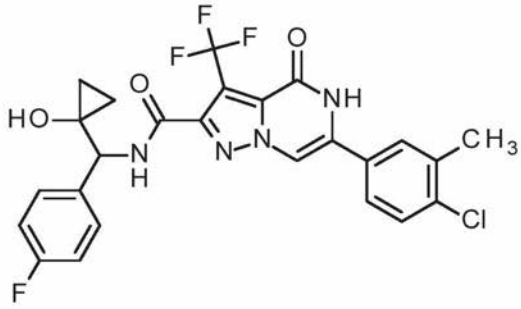
[5200]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-203	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[1-环丙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 221A，70.0 mg，188 µmol）；1-环丙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-胺（46.6 mg，226 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.54 分钟; MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$。
6-204	6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 57%，纯度 91%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，100 mg，269 µmol）；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1)（66.8 mg，404 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.98 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。
6-205	6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 32%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-204 的对映异构体（78.0 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。

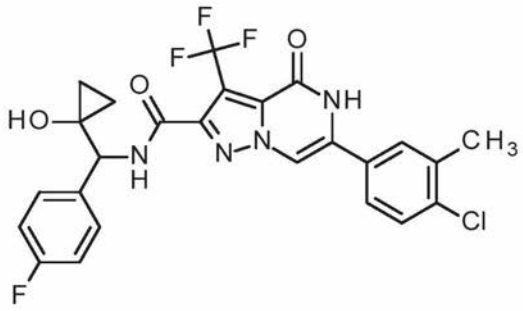
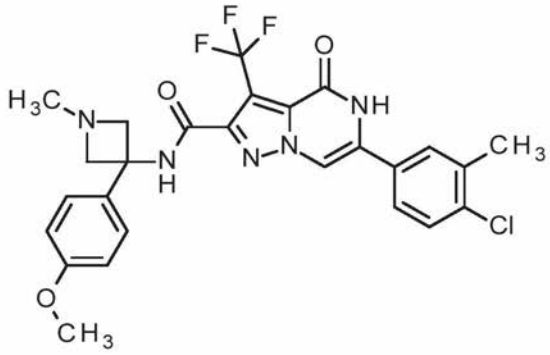
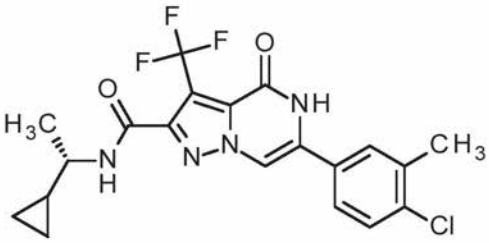
[5201]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-206	6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 32%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-204 的对映异构体（78.0 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。
6-207	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 71%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，60.0 mg，161 µmol）；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 46A，32.0 mg，178 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$。
6-208	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1R)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 83%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 µmol）；(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（42.7 mg，282 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$。

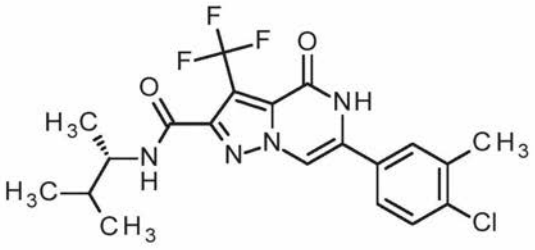
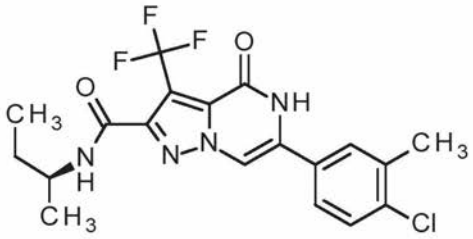
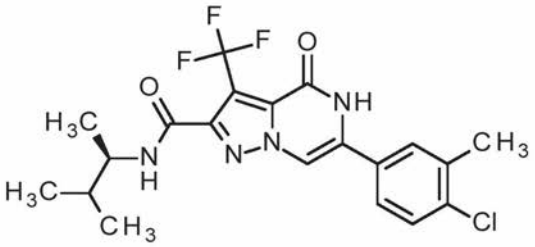
[5202]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-209	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 84%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 µmol）；(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（42.7 mg，282 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$。
6-210	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 45%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，120 mg，323 µmol）；1-[氨基(4-氟苯基)甲基]环丙-1-醇（64.4 mg，355 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.95 分钟; MS (ESIneg): m/z = 533 $[M-H]^-$。
6-211	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 10%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-210 的对映异构体（85.2 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。

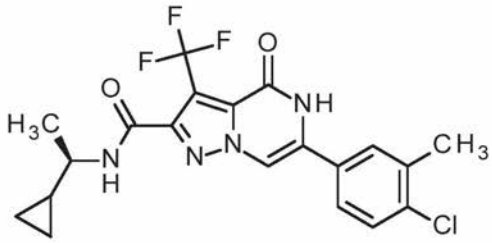
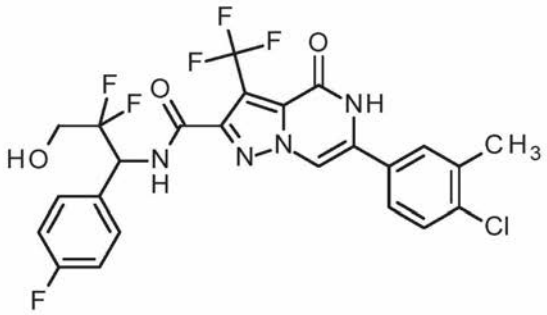
[5203]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-212	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 7%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-210 的对映异构体（85.2 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。
6-213	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 109A，39.8 mg，207 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.38 分钟; MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$。
6-214	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 79%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(1S)-1-环丙基乙-1-胺（19.2 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。

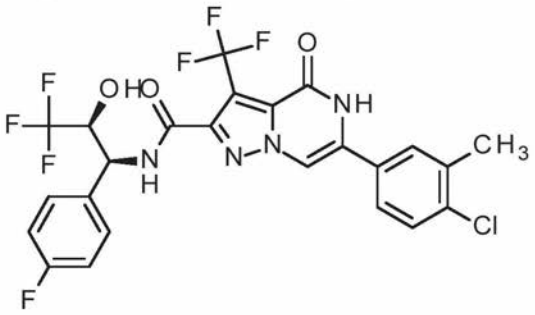
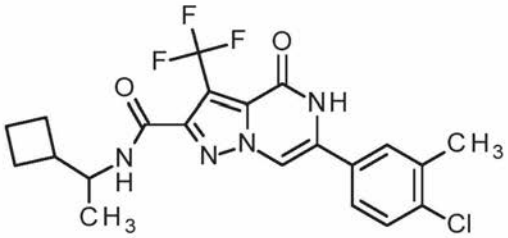
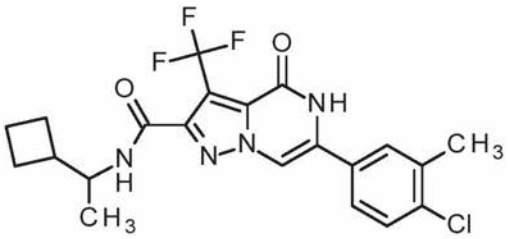
[5204]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-215	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(2S)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 77%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(2S)-3-甲基丁-2-胺（19.7 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$。
6-216	N-[(2S)-丁-2-基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 79%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(2S)-丁-2-胺（16.5 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-217	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 86%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(2R)-3-甲基丁-2-胺（19.7 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.08 分钟; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$。

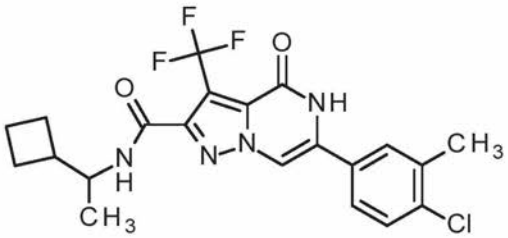
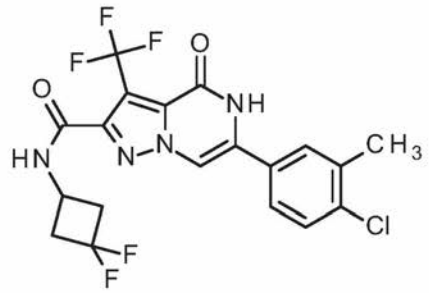
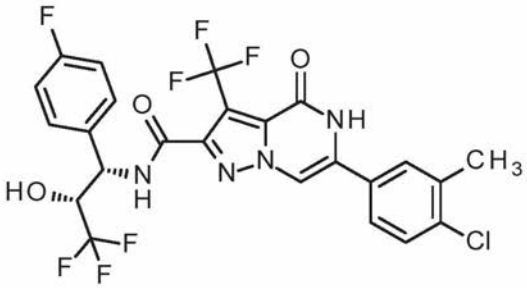
[5205]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-218	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 83%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(1R)-1-环丙基乙-1-胺（19.2 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-219	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 80%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，75.0 mg，202 μmol）；4-甲基苯-1-磺酸 3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇—盐酸盐(1/1/1)（87.7 mg，212 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.92 分钟; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$。
6-220	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-(2-环丙基丙-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 76%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；2-环丙基丙-2-胺（22.4 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。

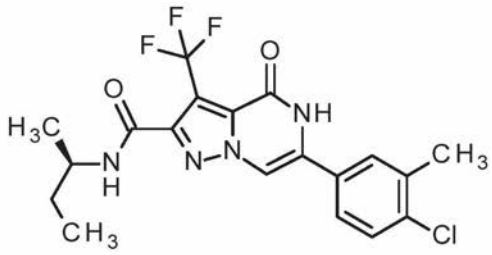
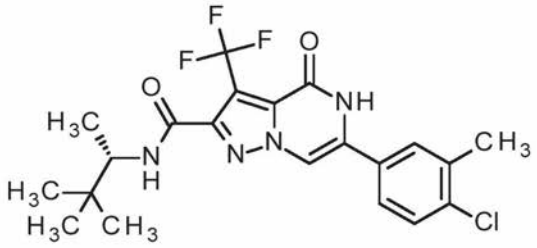
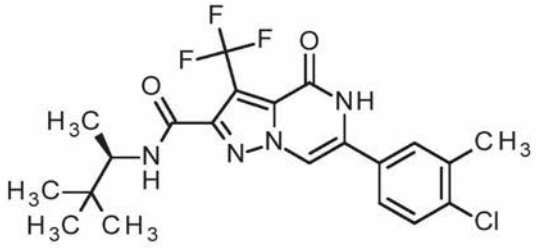
[5206]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-221	6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，60.0 mg，161 μmol）；(2S,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇（39.6 mg，178 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$。
6-222	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （外消旋体）  （理论值的 75%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，100 mg，269 μmol）；1-环丁基乙-1-胺（32.0 mg，323 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-223	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （对映异构体 1）  （理论值的 29%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-222 的对映异构体（77.7 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。

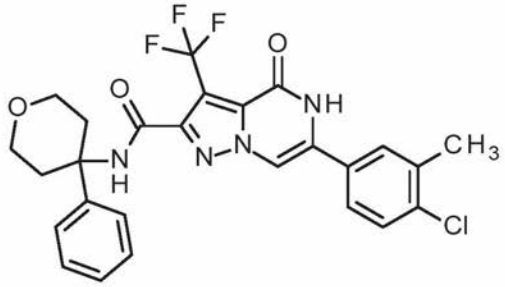
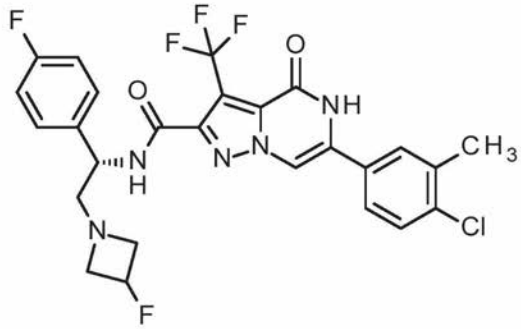
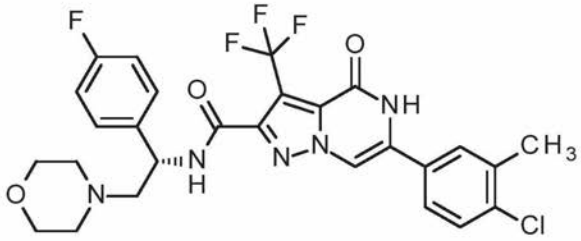
[5207]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-224	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （对映异构体 2）  （理论值的 32%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-222 的对映异构体（77.7 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-225	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 10%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（中间体 239A，70.0 mg，188 µmol）；3,3-二氟环丁-1-胺—盐酸盐 (1/1)（32.4 mg，226 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.04 分钟; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$。
6-226	6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 28%，纯度 99%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（中间体 239A，60.0 mg，155 µmol）；(2R,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇（36.3 mg，163 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$。

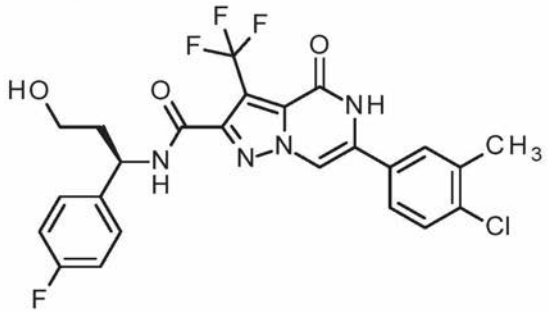
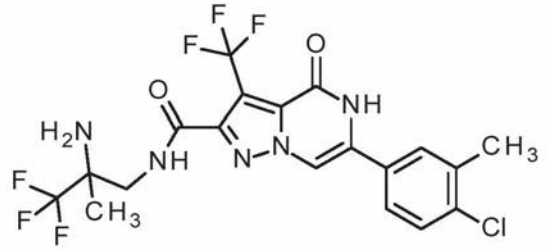
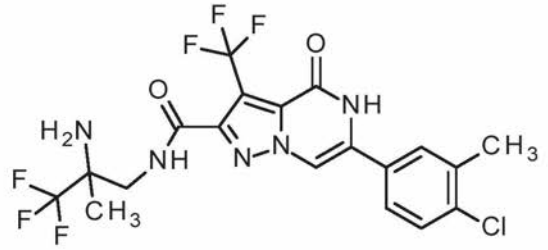
[5208]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-227	N-[(2R)-丁-2-基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 80%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(2R)-丁-2-胺（15.2 mg，207 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-228	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(2S)-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 81%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(2S)-3,3-二甲基丁-2-胺（22.9 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-229	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(2R)-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 75%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(2R)-3,3-二甲基丁-2-胺（22.9 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。

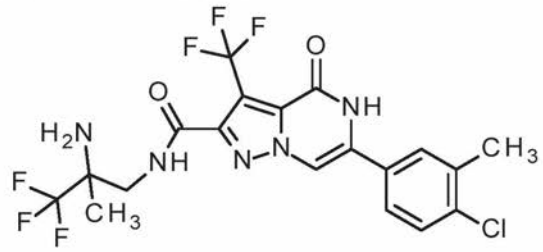
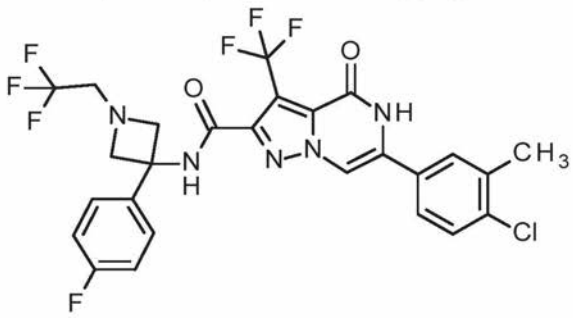
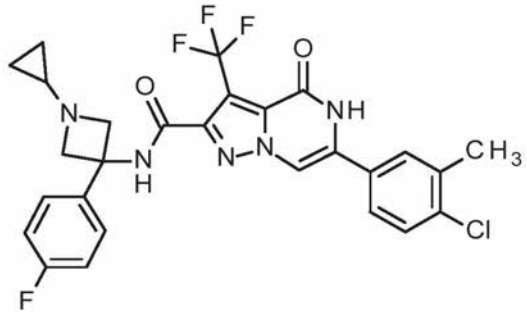
[5209]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-230	6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-N-(4-苯基氧杂环己烷-4-基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，60.0 mg，161 μmol）；4-苯基氧杂环己烷-4-胺（31.5 mg，178 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIneg): m/z = 529 $[M-H]^-$。
6-231	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 15%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，65.0 mg，175 μmol）；(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺—盐酸盐(1/1)（47.8 mg，192 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.47 分钟; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$。
6-232	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(1S)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙-1-胺—盐酸盐(1/2)（61.6 mg，207 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.56 分钟; MS (ESIpos): m/z = 578 $[M+H]^+$。

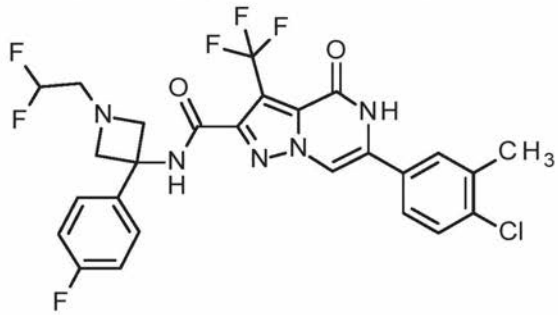
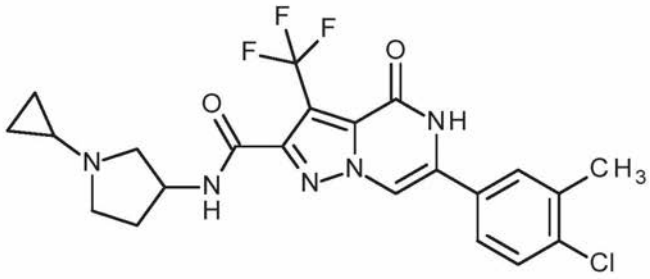
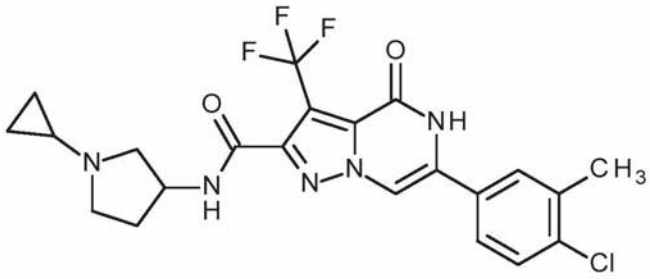
[5210]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-233	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 81%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（35.1 mg，207 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$。
6-234	N-[2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 74%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；3,3,3-三氟-2-甲基丙-1,2-二胺—盐酸盐 (1/1)（37.0 mg，207 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。
6-235	N-[2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （定量的，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-234 的对映异构体（36.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.84 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。

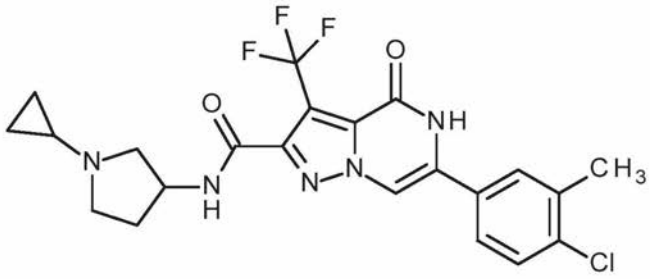
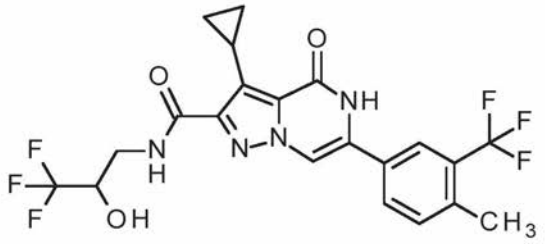
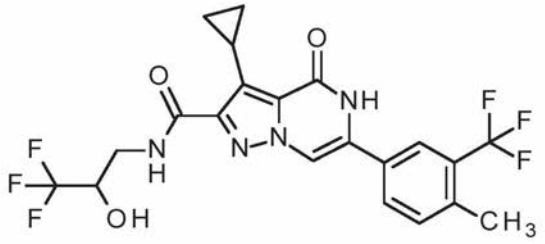
[5211]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-236	N-[2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （对映异构体 2）  （定量的，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-234（36.8 mg）的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.84 分钟; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$。
6-237	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并-[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 71%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 µmol）；3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-胺（56.1 mg，226 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.31 分钟; MS (ESIpos): m/z = 602 $[M+H]^+$。
6-238	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-环丙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 µmol）；1-环丙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-胺（46.6 mg，226 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.54 分钟; MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$。

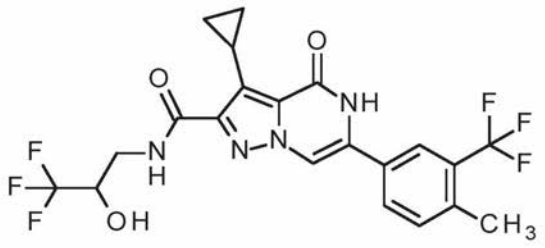
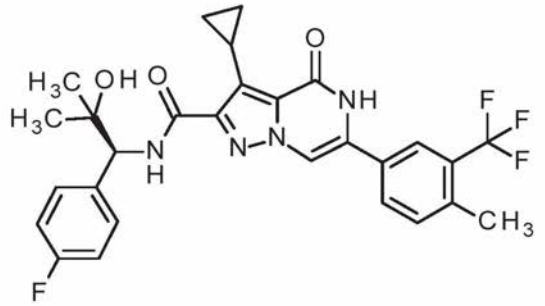
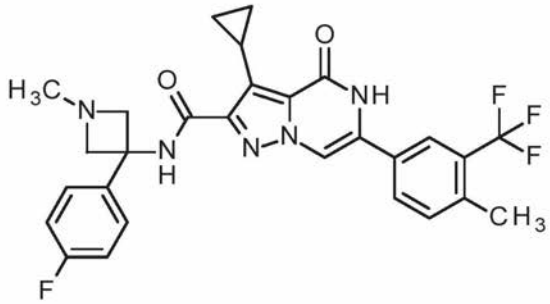
[5212]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-239	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 35%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-胺（52.0 mg，226 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$。
6-240	6-(4-氯-3-甲基-苯基)-N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 47%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 239A，70.0 mg，188 μmol）；1-环丙基吡咯烷-3-胺（26.1 mg，207 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。
6-241	6-(4-氯-3-甲基-苯基)-N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （对映异构体 1）  （理论值的 48%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-240 的对映异构体（36.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。

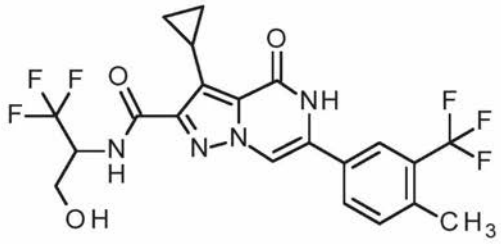
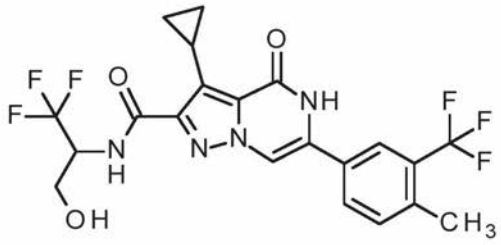
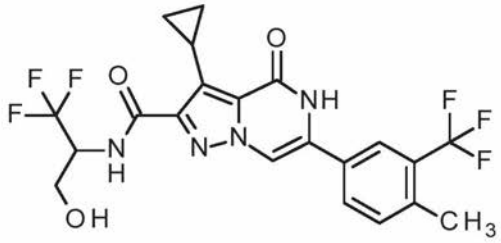
[5213]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-242	6-(4-氯-3-甲基-苯基)-N-(1-环丙基吡咯烷-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （对映异构体 2）  （理论值的 25%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-240 的对映异构体（36.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$。
6-243	3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 54%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 312A，120 mg，318 µmol）；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐(1/1)（79.0 mg，477 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。
6-244	3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 43%，纯度 98%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-243 的对映异构体（78.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.91 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。

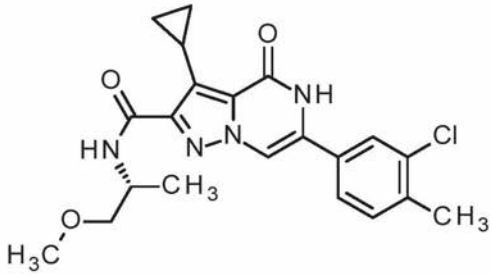
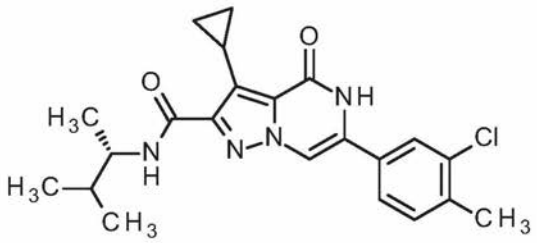
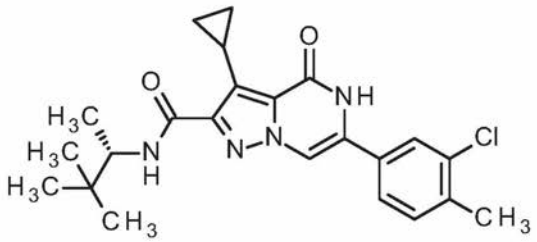
[5214]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-245	3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 45%，纯度 98%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-243 的对映异构体（78.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。
6-246	3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 94%） 3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 312A，70.0 mg，186 µmol）；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（中间体 36A，40.8 mg，223 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$。
6-247	3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 50%，纯度 98%） 3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 312A，70.0 mg，186 µmol）；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 46A，36.8 mg，204 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.54 分钟; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$。

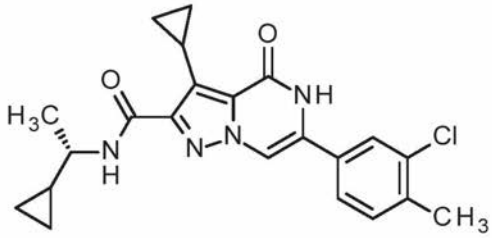
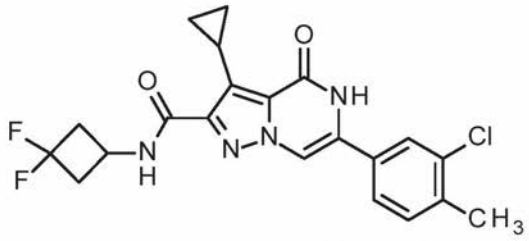
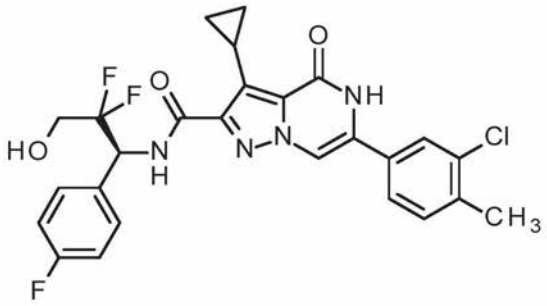
[5215]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-248	3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 48%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 312A，120 mg，318 µmol）；2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇—盐酸盐(1/1)（79.0 mg，477 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。
6-249	3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 43%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-248 的对映异构体（70.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。
6-250	3-环丙基-6-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 44%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-248 的对映异构体（70.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。

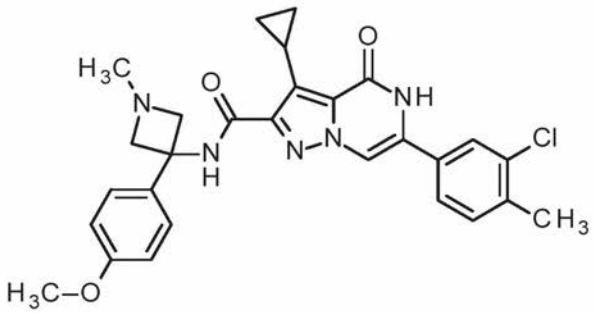
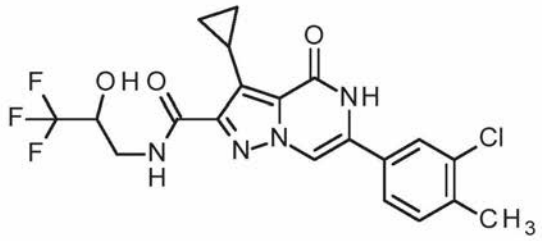
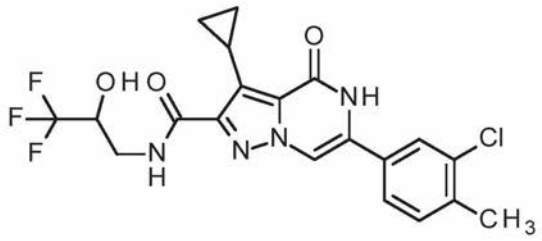
[5216]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-251	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；(2R)-1-甲氧基丙-2-胺—盐酸盐(1/1)（24.1 mg，192 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIneg): m/z = 413 $[M-H]^-$。
6-252	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 79%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，97%，169 µmol）；(2S)-3-甲基丁-2-胺（22 µl，190 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。
6-253	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 73%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，97%，169 µmol）；(2S)-3,3-二甲基丁-2-胺（25 µl，190 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.43 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。

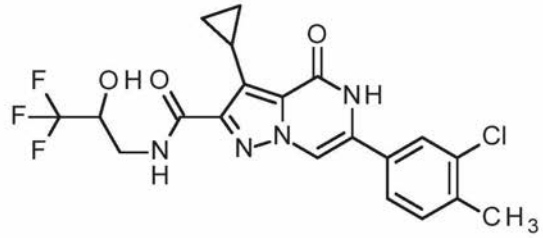
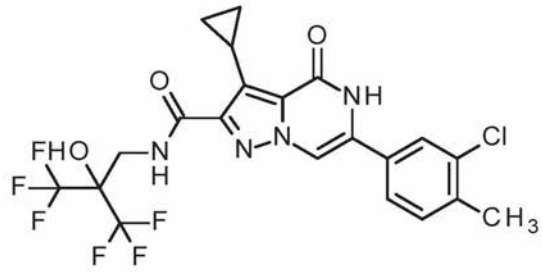
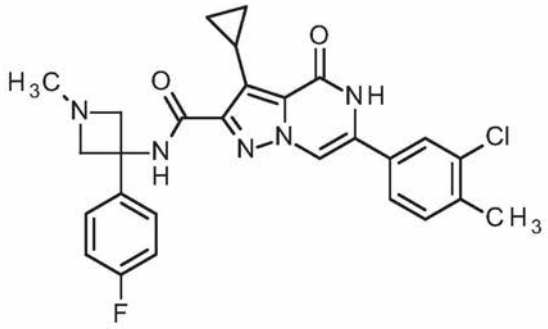
[5217]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-254	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，97%，169 μmol）；(1S)-1-环丙基乙-1-胺（20 μl，190 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$。
6-255	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 72%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，纯度 97%，169 μmol）；3,3-二氟环丁-1-胺—盐酸盐 (1/1)（26.7 mg，186 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.09 分钟; MS (ESIneg): m/z = 431 $[M-H]^-$。
6-256	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 64%，纯度 99%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，350 mg，1.02 mmol）；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（中间体 265A，219 mg，1.07 mmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$。

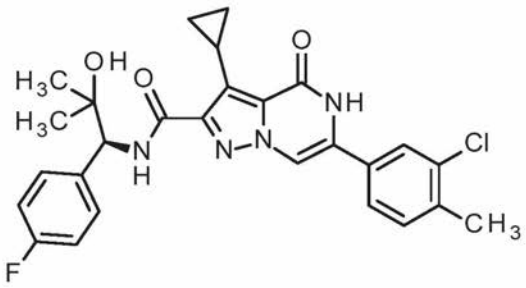
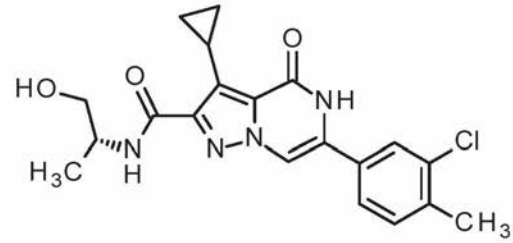
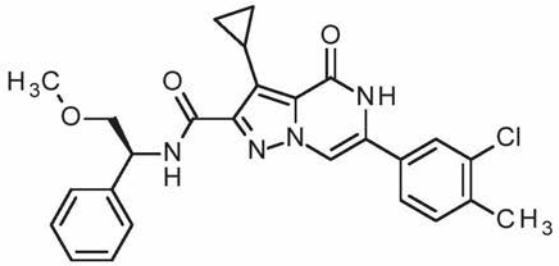
[5218]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-257	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 109A，36.9 mg，192 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.42 分钟; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$。
6-258	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 61%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，90.0 mg，262 µmol）；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1)（65.0 mg，393 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.89 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-259	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 36%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-258 的对映异构体（66.4 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.89 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。

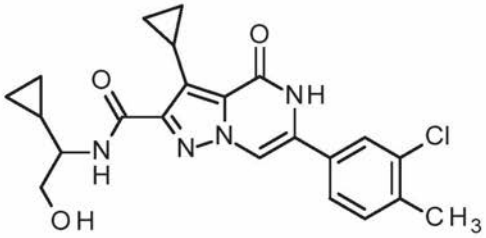
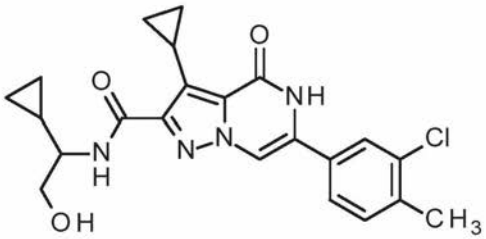
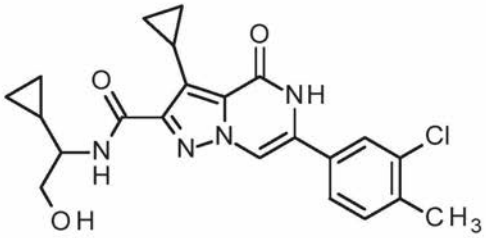
[5219]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-260	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 37%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-258 的对映异构体（66.4 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.89 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-261	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 34%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（37.8 mg，192 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.19 分钟; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$。
6-262	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 98%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，70.0 mg，204 µmol）；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 46A，40.4 mg；224 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.40 分钟; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$。

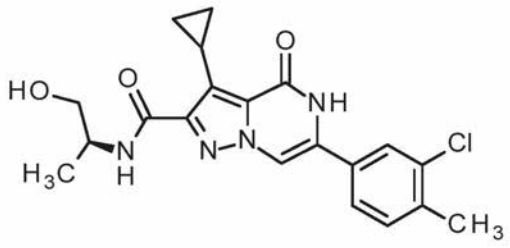
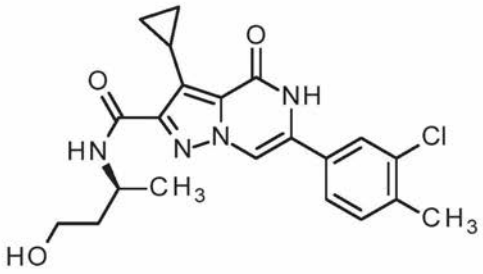
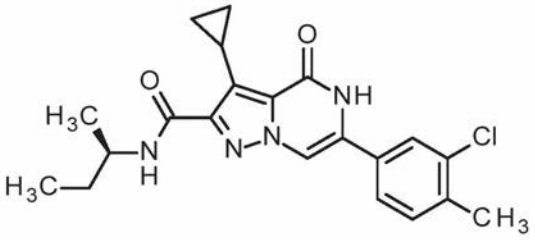
[5220]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-263	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 95%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，70.0 mg，204 µmol）；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇（中间体 36A，41.0 mg，224 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。
6-264	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，70.0 mg，204 µmol）；(2R)-2-氨基丙-1-醇（24 µl，310 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.59 分钟; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$。
6-265	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（29 µl，190 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$。

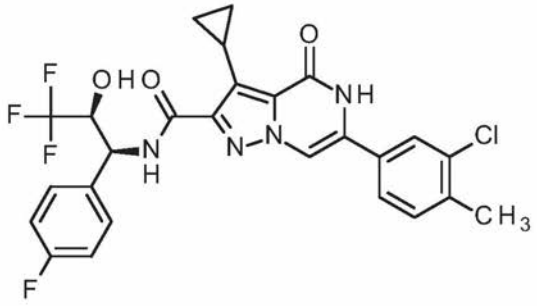
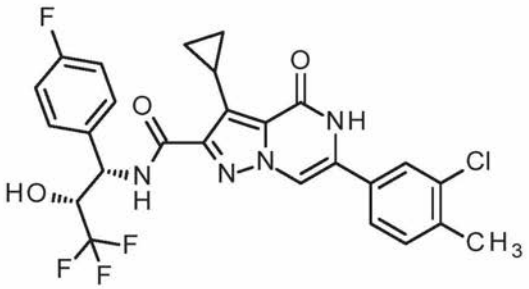
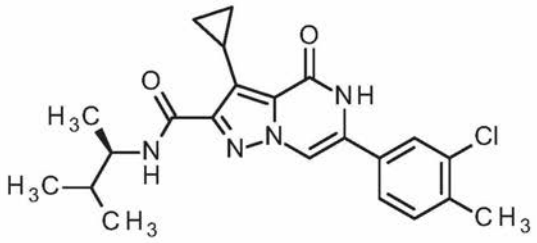
[5221]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-266	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-环丙基-2-羟乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 89%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 （中间体 318A，90.0 mg，262 µmol）；2-氨基-2-环丙基乙-1-醇—盐酸盐 (1/1)（39.6 mg，288 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-267	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-环丙基-2-羟乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 25%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-266 的对映异构体（91.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-268	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-环丙基-2-羟乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （对映异构体 2）  （理论值的 18%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-266 的对映异构体（91.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。

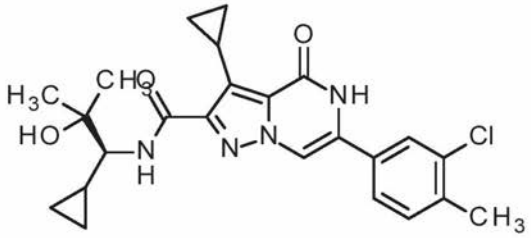
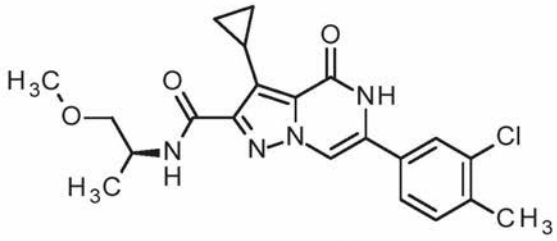
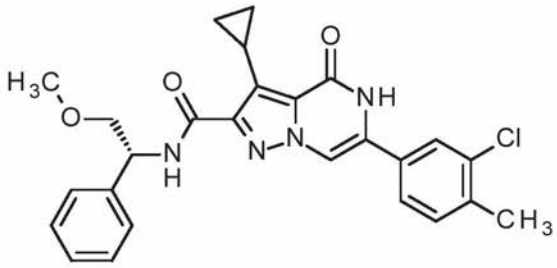
[5222]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-269	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 67%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，70.0 mg，204 μmol）；(2S)-2-氨基丙-1-醇（24 μl，310 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.59 分钟; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$。
6-270	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-4-羟基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 72%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，97%，169 μmol）；(3S)-3-氨基丁-1-醇（16.6 mg，186 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.67 分钟; MS (ESIneg): m/z = 413 $[M-H]^-$。
6-271	N-[(2R)-丁-2-基]-6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 μmol）；(2R)-丁-2-胺（19μl，190 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$。

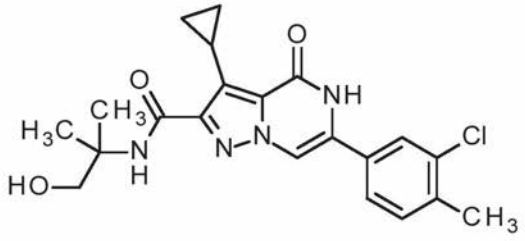
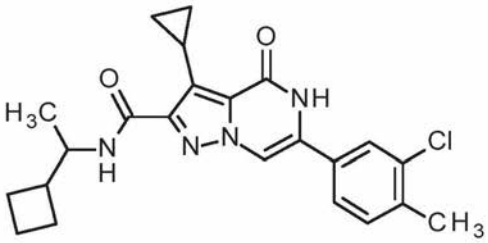
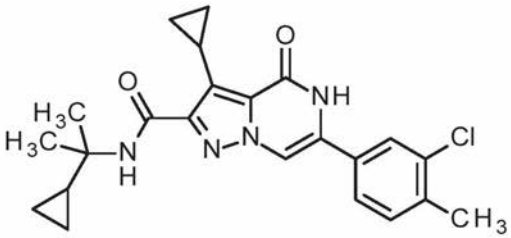
[5223]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-272	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 78%，纯度 94%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；(2S,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇（42.8 mg，192 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$。
6-273	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 98%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；(2R,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇（42.8 mg，192 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.16 分钟; MS (ESIneg): m/z = 547 $[M-H]^-$。
6-274	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；(2R)-3-甲基丁-2-胺（22 µl，190 µmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.22 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。

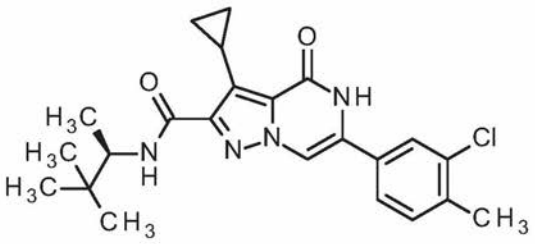
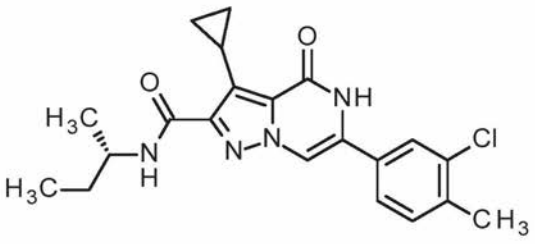
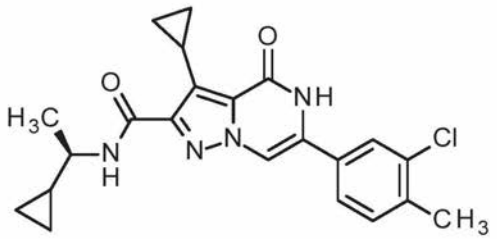
[5224]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-275	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 98%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，90.0 mg，262 µmol）；(1S)-1-氨基-1-环丙基-2-甲基丙-2-醇（37.2 mg，288 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.93 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-276	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 52%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；(2S)-1-甲氧基丙-2-胺（17.1 mg，192 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$。
6-277	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 96%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 318A，60.0 mg，175 µmol）；(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺（29 µl，190 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$。

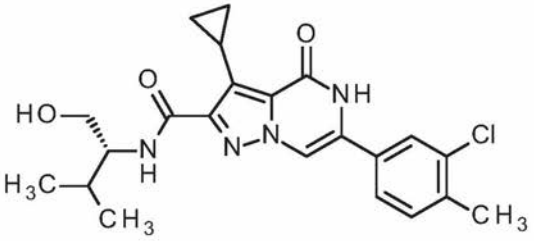
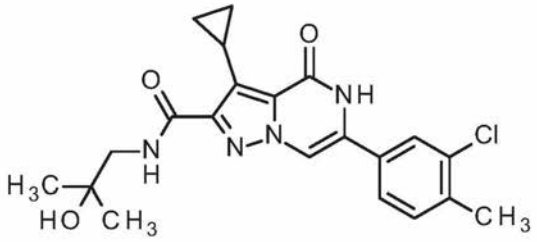
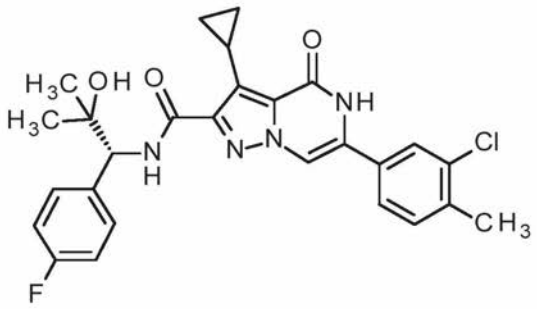
[5225]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-278	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A, 70.0 mg, 204 µmol); 2-氨基-2-甲基丙-1-醇 (20.0 mg, 224 µmol); [a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.79 分钟; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$。
6-279	6-(3-氯-4-甲基-苯基)-N-(1-环丁基乙基)-3-环丙基-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，100 mg，纯度 97%，282 µmol)；(1R)-1-环丁基乙-1-胺 (30.8 mg，310 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.34 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。
6-280	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-(2-环丙基丙-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，60.0 mg，纯度 97%，169 µmol)；2-环丙基丙-2-胺—盐酸盐 (1/1) (25.3 mg，186 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.39 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。

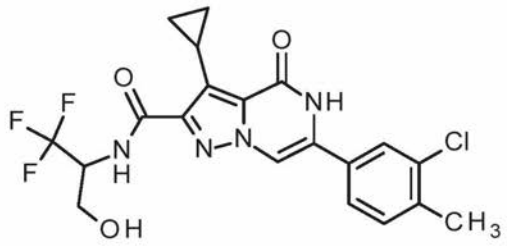
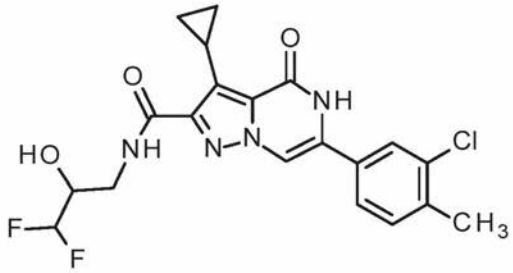
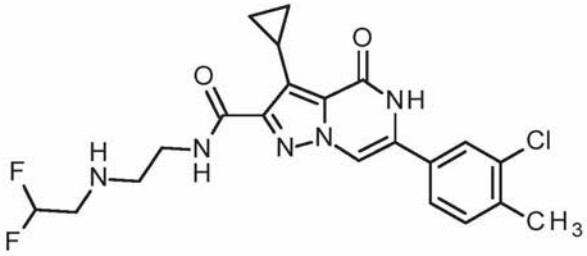
[5226]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-281	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2R)-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，60.0 mg，纯度 97%，169 μmol)；(2R)-3,3-二甲基丁-2-胺 (25 μl，190 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.42 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-282	N-[(2S)-丁-2-基]-6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，60.0 mg，纯度 97%，169 μmol)；(2S)-丁-2-胺 (19 μl, 190 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$。
6-283	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 37%，纯度 96%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，60.0 mg，175 μmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (20 μl，190 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$。

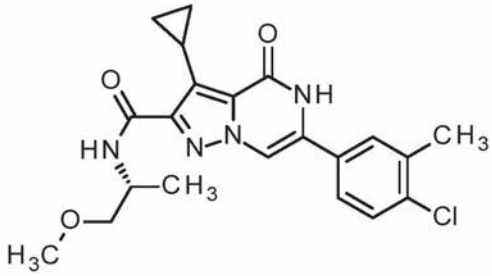
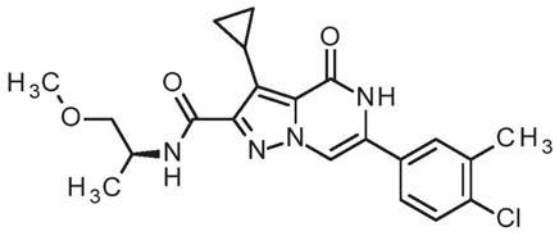
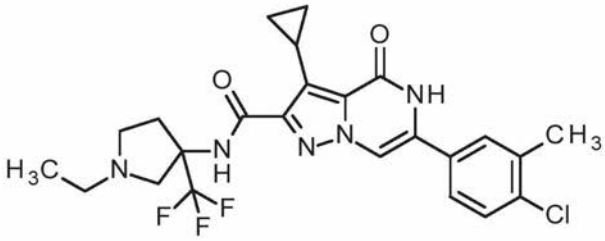
[5227]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-284	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2R)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 95%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，70.0 mg，204 μmol)；(2R)-2-氨基-3-甲基丁-1-醇 (23.1 mg，224 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.83 分钟; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$。
6-285	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 67%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，70.0 mg，204 μmol)；1-氨基-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (28.1 mg，224 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$。
6-286	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 28%，纯度 95%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，70.0 mg，204 μmol)；(1R)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (41.0 mg，224 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。

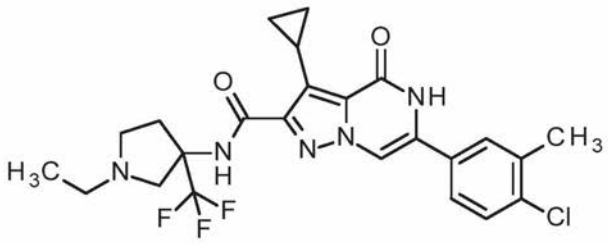
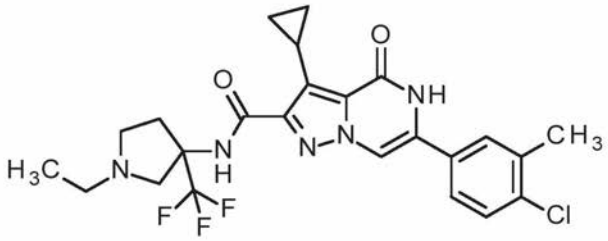
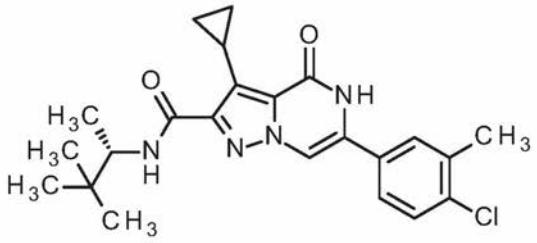
[5228]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-287	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 66%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，90.0 mg，262 µmol)；2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇—盐酸盐 (1/1) (65.0 mg，393 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-288	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 64%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，70.0 mg，204 µmol)；3-氨基-1,1-二氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (45.1 mg，305 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$。
6-289	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 52%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 318A，70.0 mg，204 µmol)；N'-(2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺二盐酸盐 (60.2 mg，305 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$。

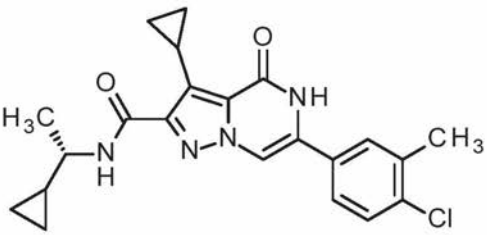
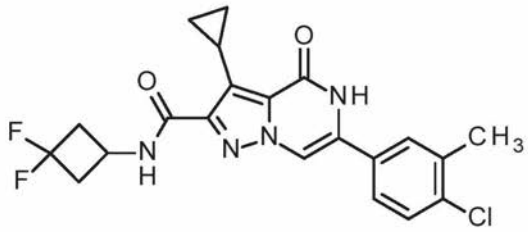
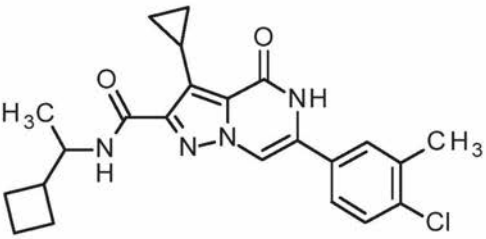
[5229]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-290	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；(2R)-1-甲氧基丙-2-胺—盐酸盐 (1/1) (24.1 mg，192 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$。
6-291	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 68%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；(2S)-1-甲氧基丙-2-胺 (17.1 mg，192 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$。
6-292	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 43%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，100 mg，291 μmol)；1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-胺—盐酸盐 (1/2) (81.6 mg，320 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.76 分钟; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$。

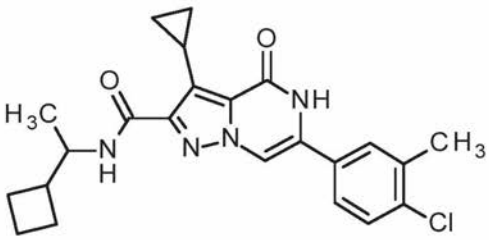
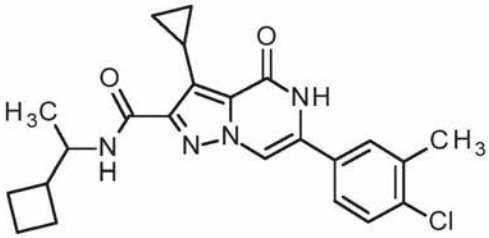
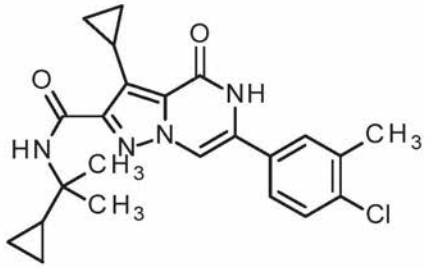
[5230]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-293	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 18%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-292 的对映异构体（58.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.39 分钟; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$。
6-294	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 18%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-292 的对映异构体（58.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.41 分钟; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$。
6-295	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 69%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；(2S)-3,3-二甲基丁-2-胺 (26 µl，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.43 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。

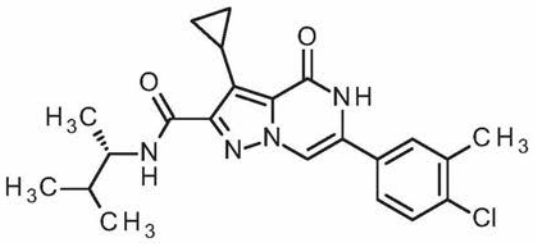
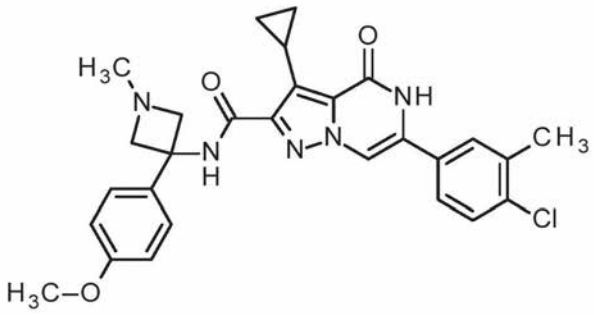
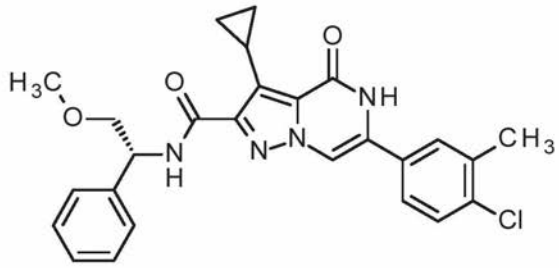
[5231]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-296	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (20 μl，190 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.19 分钟; MS (ESIneg): m/z = 409 $[M-H]^-$。
6-297	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；3,3-二氟环丁-1-胺—盐酸盐 (1/1) (27.6 mg，192 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIneg): m/z = 431 $[M-H]^-$。
6-298	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 71%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，100 mg，291 μmol)；1-环丁基乙-1-胺 (31.7 mg，320 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.35 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。

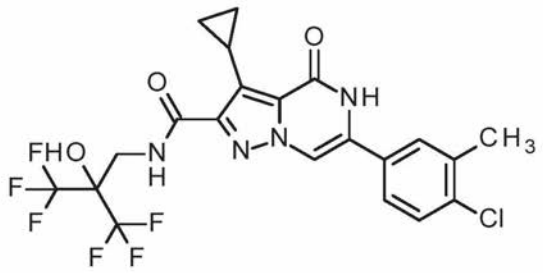
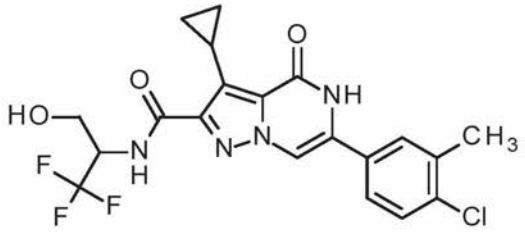
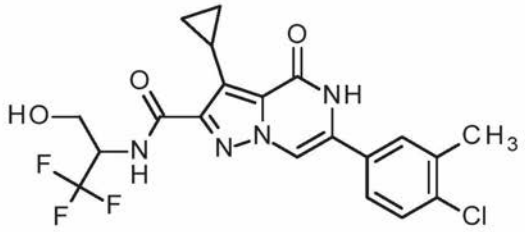
[5232]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-299	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 14%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-298 的对映异构体（70.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.36 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。
6-300	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-环丁基乙基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 18%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-298 的对映异构体（70.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.36 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。
6-301	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-(2-环丙基丙-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 99%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；2-环丙基丙-2-胺—盐酸盐 (1/1) (26.0 mg，192 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.40 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。

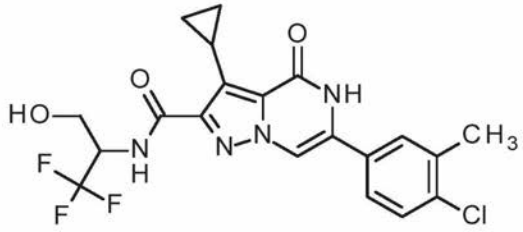
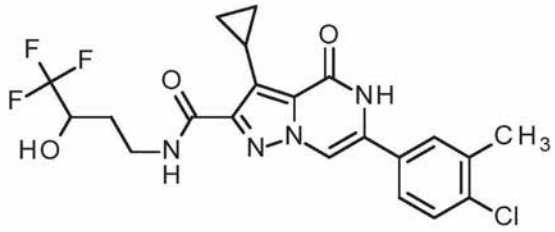
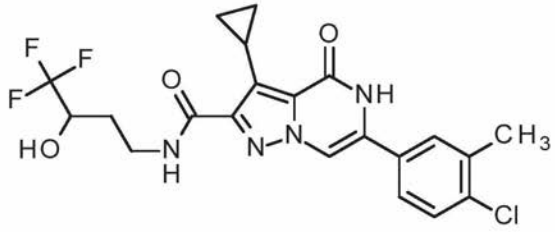
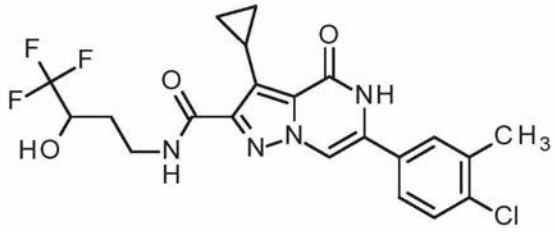
[5233]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-302	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 99%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；(2S)-3-甲基丁-2-胺 (22 μl，190 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.30 分钟; MS (ESIneg): m/z = 411 $[M-H]^-$。
6-303	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 109A，36.9 mg，192 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.45 分钟; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$。
6-304	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 96%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268 A，60.0 mg，175 μmol)；(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺 (29 μl，190 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$。

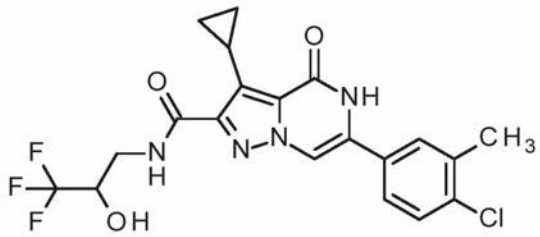
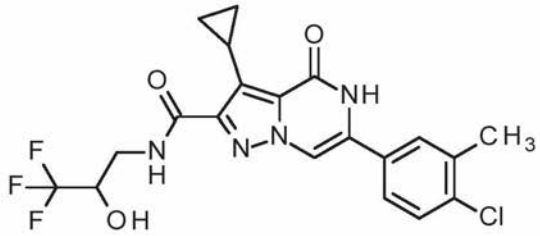
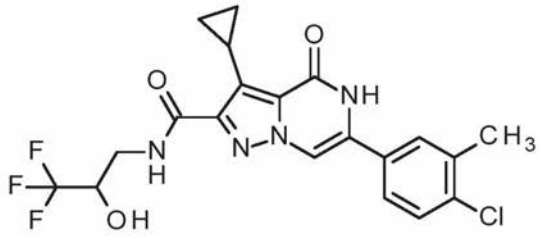
[5234]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-305	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，纯度 84%，147 µmol)；2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (31.8 mg，161 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.22 分钟; MS (ESIneg): m/z = 521 $[M-H]^-$。
6-306	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 74%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，75.0 mg，218 µmol)；2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇—盐酸盐 (1/1) (39.7 mg，240 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-307	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 29%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-306 的对映异构体（68.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。

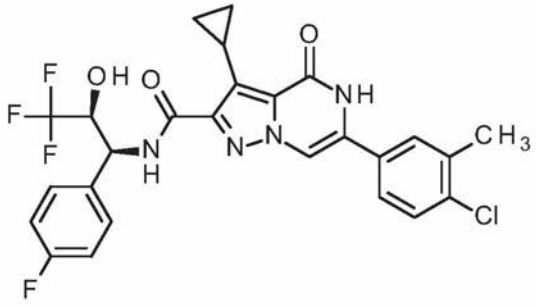
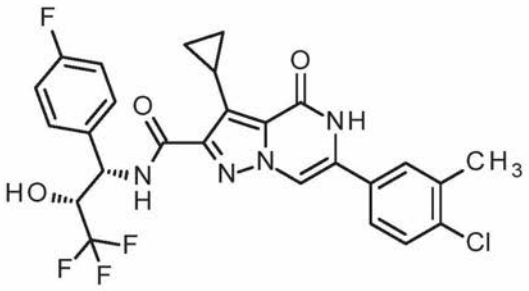
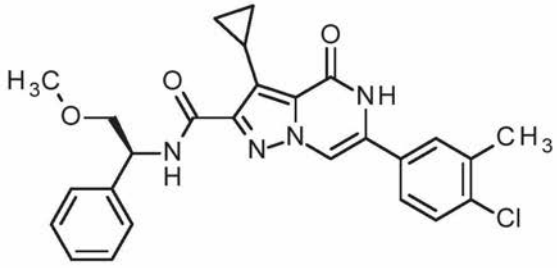
[5235]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-308	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 28%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-306 的对映异构体（68.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-309	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[4,4,4-三氟-3-羟基丁基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 65%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，75.0 mg，218 µmol)；4-氨基-1,1,1-三氟丁-2-醇 (34.3 mg，240 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.88 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。
6-310	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[4,4,4-三氟-3-羟基丁基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 21%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-309 的对映异构体（61.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.91 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。
6-311	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[4,4,4-三氟-3-羟基丁基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 16%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-309 的对映异构体（61.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.91 分钟; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$。

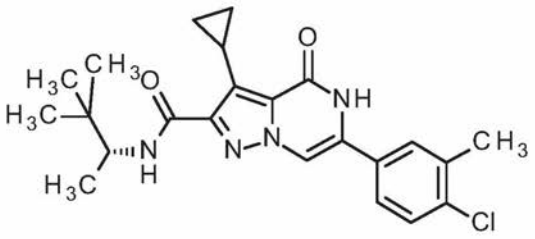
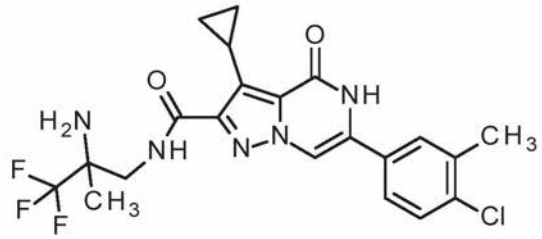
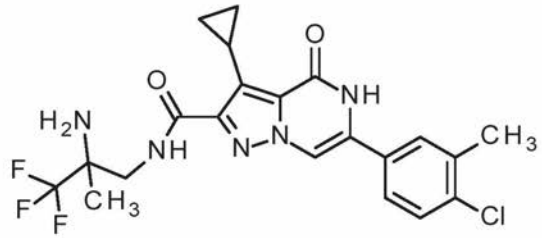
[5236]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-312	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 74%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (31.8 mg，192 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIneg): m/z = 453 $[M-H]^-$。
6-313	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 24%，纯度 99%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-312 的对映异构体（47.7 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。
6-314	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 24%，纯度 99%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-312 的对映异构体（47.7 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$。

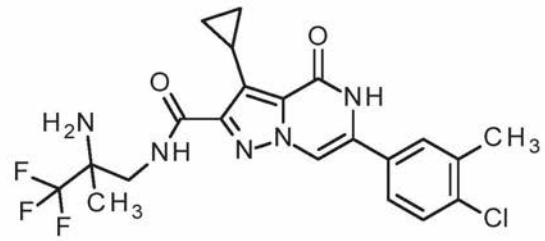
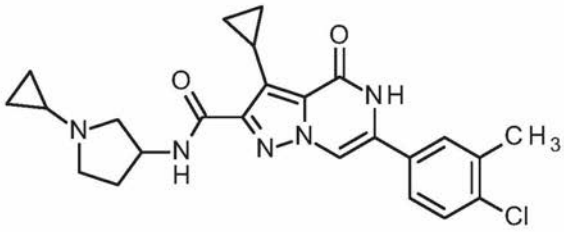
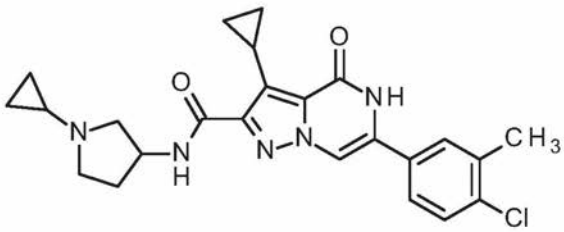
[5237]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-315	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；(2S,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇 (42.8 mg，192 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 549 [M+H]+。
6-316	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 82%，纯度 99%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；(2R,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇 (42.8 mg，192 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 549 [M+H]+。
6-317	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺 (29 µl，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+。

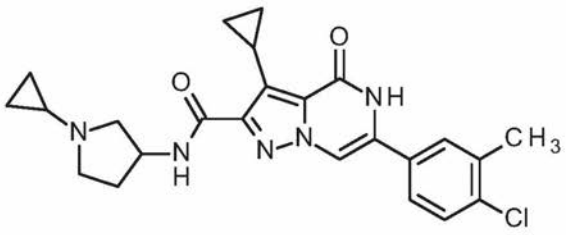
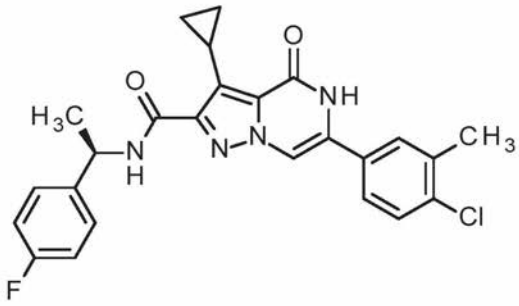
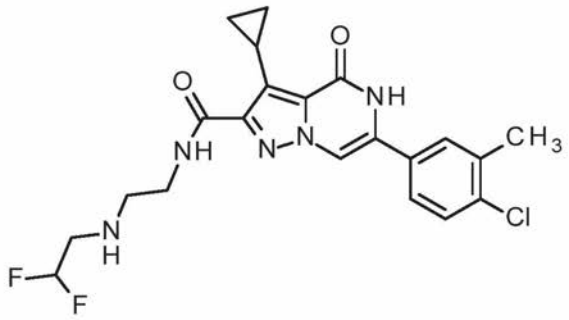
[5238]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-318	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2R)-3,3-二甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；(2R)-3,3-二甲基丁-2-胺 (26 µl，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.43 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-319	N-[2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 60%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 µmol)；3,3,3-三氟-2-甲基丙-1,2-二胺—盐酸盐 (1/1) (40.0 mg，224 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.83 分钟; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$。
6-320	N-[2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 45%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-319 的对映异构体（46.6 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.96 分钟; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$。

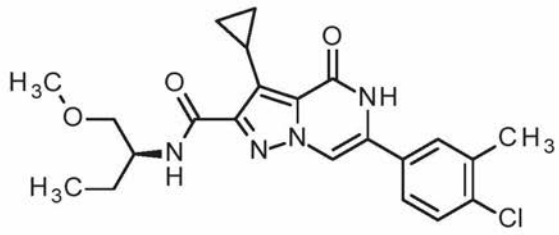
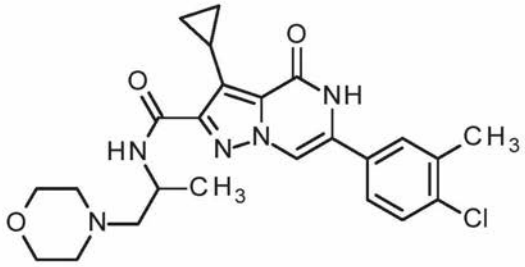
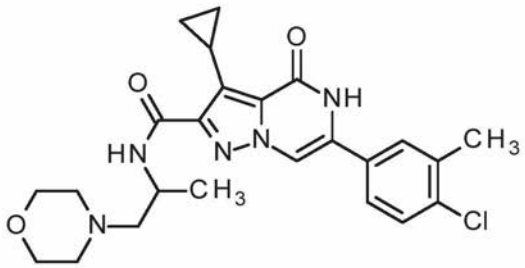
[5239]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-321	N-[2-氨基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 45%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-319 的对映异构体（46.6 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$。
6-322	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 41%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 μmol)；1-环丙基吡咯烷-3-胺 (28.3 mg，224 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$。
6-323	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 41%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-322 的对映异构体（30.7 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$。

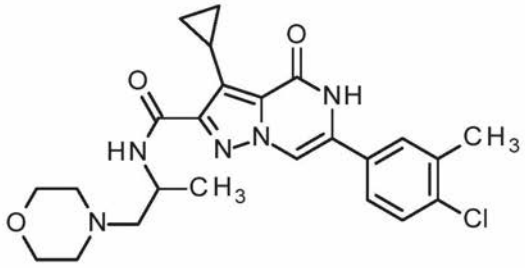
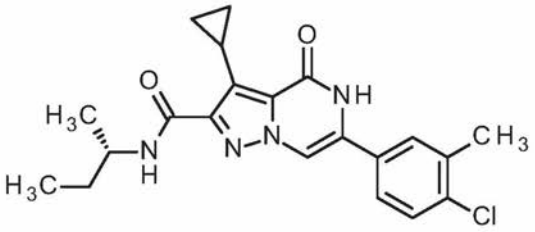
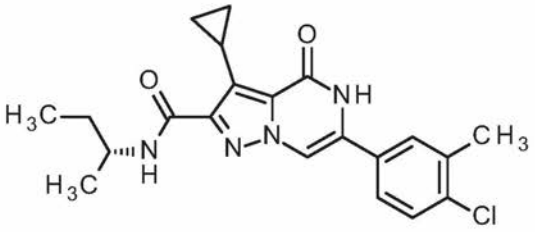
[5240]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-324	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 29%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-322 的对映异构体（30.7 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$。
6-325	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 74%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺 (26.7 mg，192 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
6-326	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 µmol)；(2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺—盐酸盐 (1/2) (48.2 mg，244 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.27 分钟; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$。

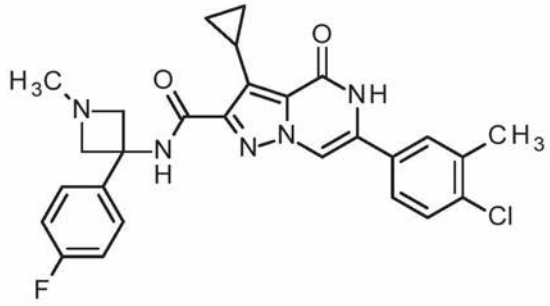
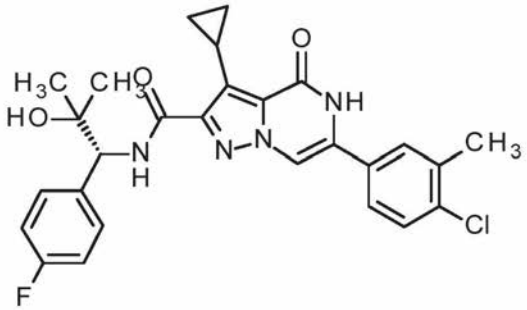
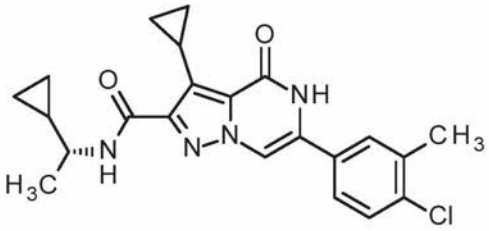
[5241]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-327	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-1-甲氧基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 20%，纯度 95%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；(2S)-1-甲氧基丁-2-胺 (19.8 mg，192 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$。
6-328	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 69%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 μmol)；1-(吗啉-4-基)丙-2-胺 (32.3 mg，224 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$。
6-329	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 46%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-328 的对映异构体（63.0 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$。

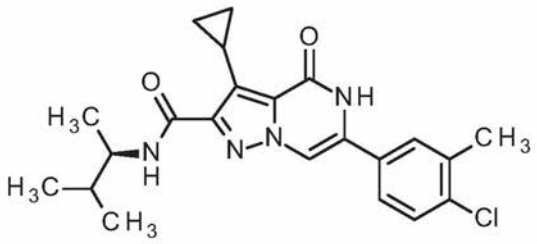
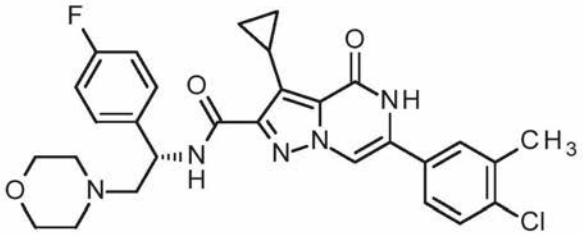
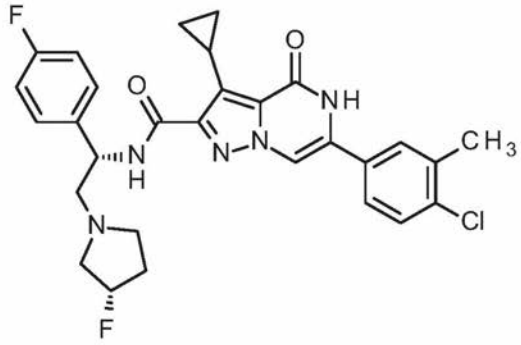
[5242]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-330	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 46%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-328 的对映异构体（63.0 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$。
6-331	N-[(2S)-丁-2-基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；(2S)-丁-2-胺 (19 µl，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$。
6-332	N-[(2R)-丁-2-基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 50%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol);(2R)-丁-2-胺 (19 µl，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$。

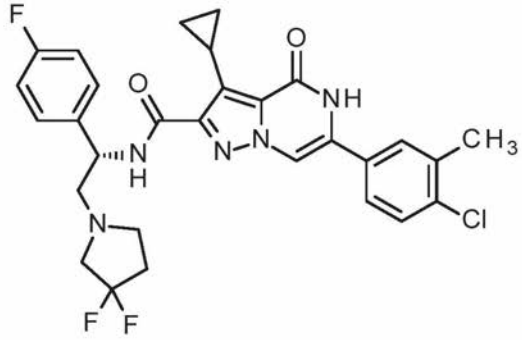
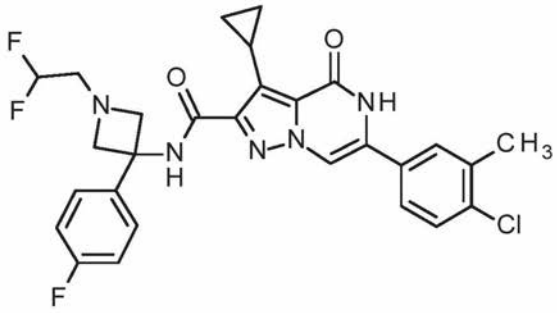
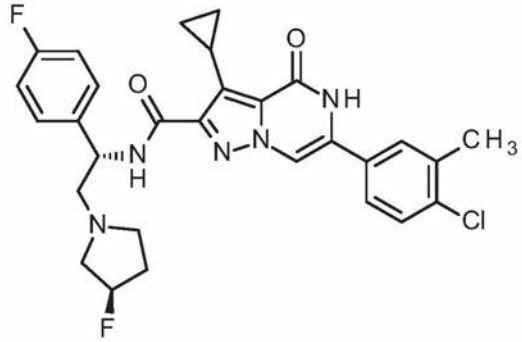
[5243]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-333	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，34.6 mg，192 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.45 分钟; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$。
6-334	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 12%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 µmol);(1R)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (41.0 mg，224 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。
6-335	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 29%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 µmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (20 µl，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.19 分钟; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$。

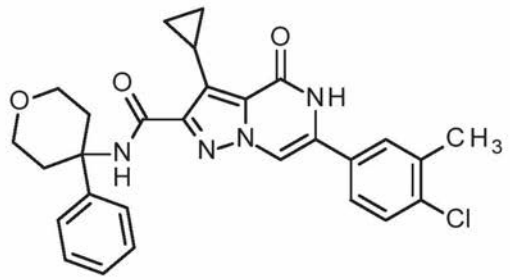
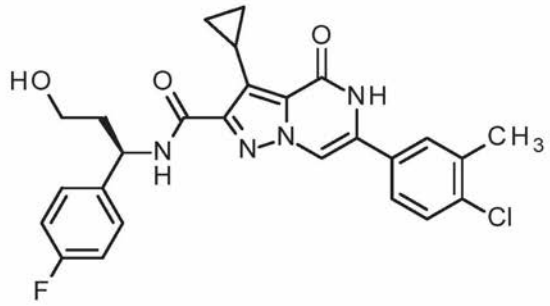
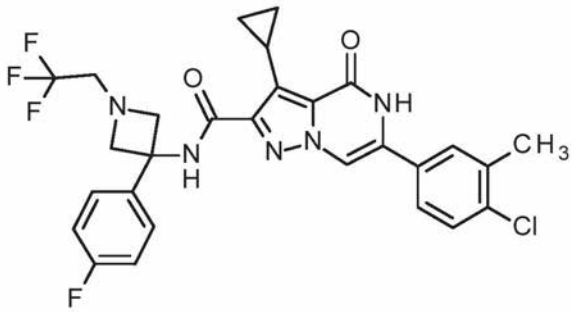
[5244]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-336	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 50%，纯度 99%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；(2R)-3-甲基丁-2-胺 (22 μl，190 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.30 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。
6-337	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 29%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 μmol)；(1S)-1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (66.6 mg，224 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.62 分钟; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$。
6-338	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-{(1S)-1-(4-氟苯基)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，65.0 mg，189 μmol);(1S)-1-(4-氟苯基)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (56.6 mg，189 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.56 分钟; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$。

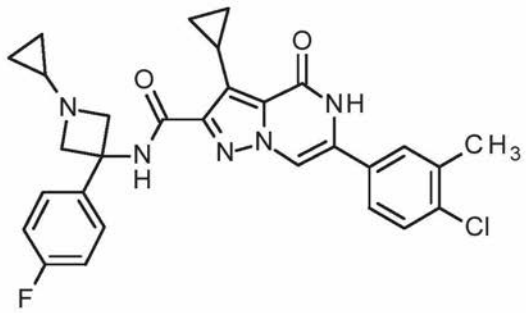
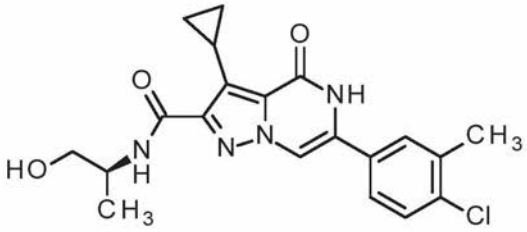
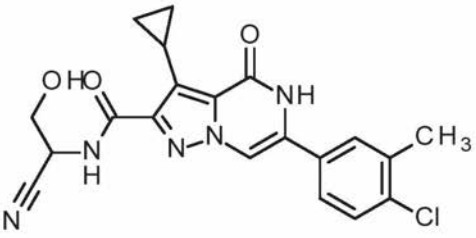
[5245]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-339	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 µmol)；(1S)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (71.0 mg，224 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.42 分钟; MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$。
6-340	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 40%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 µmol)；1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-胺 (56.3 mg，244 µmol)；[a]	LC-MS [方法 4]: Rt = 1.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$。
6-341	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-{(1S)-1-(4-氟苯基)-2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 24%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268 A，70.0 mg，204 µmol)；(1S)-1-(4-氟苯基)-2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (67.0 mg，224 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.57 分钟; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$。

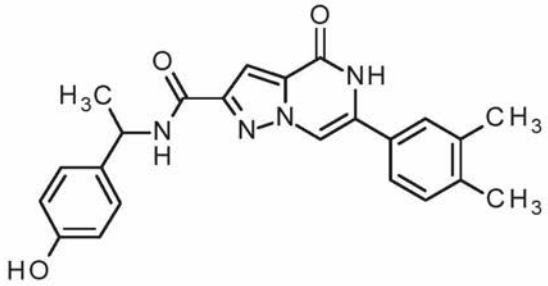
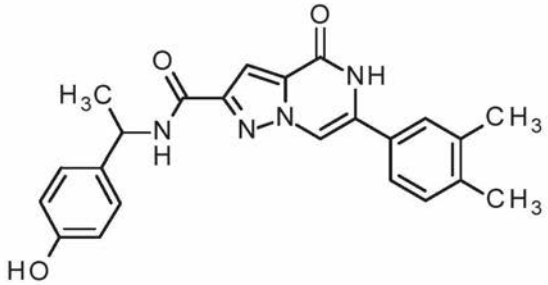
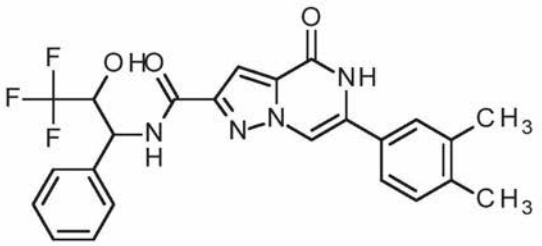
[5246]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-342	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-N-(4-苯基氧杂环己烷-4-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 7%，纯度 90%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；4-苯基氧杂环己烷-4-胺 (34.0 mg，192 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.24 分钟; MS (ESIneg): m/z = 501 $[M-H]^-$。
6-343	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 μmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (37.9 mg，224 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.09 分钟; MS (ESIneg): m/z = 493 $[M-H]^-$。
6-344	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁-3-胺 (60.7 mg，244 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.34 分钟; MS (ESIpos): m/z = 574 $[M+H]^+$。

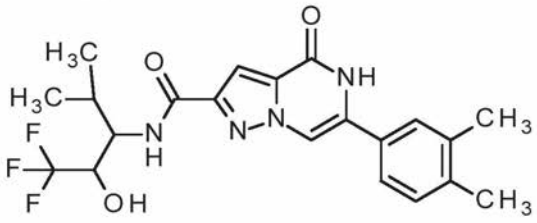
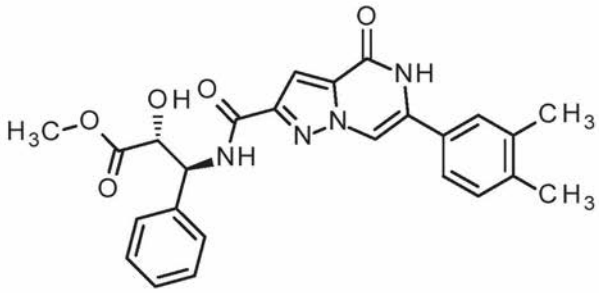
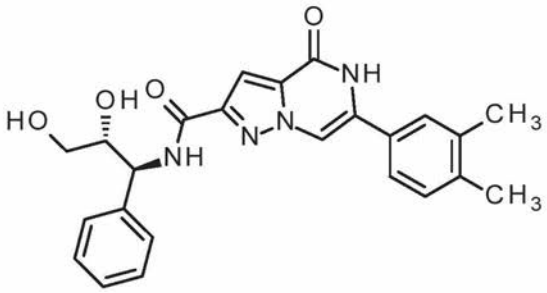
[5247]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-345	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[1-环丙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，70.0 mg，204 μmol);1-环丙基-3-(4-氟苯基)氮杂环丁-3-胺 (50.4 mg，244 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.59 分钟; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$。
6-346	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 78%，纯度 99%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol)；(2S)-2-氨基丙-1-醇 (17.4 mg，纯度 83%，192 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.64 分钟; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$。
6-347	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[1-氰基-2-羟乙基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 50%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 268A，60.0 mg，175 μmol);2-氨基-3-羟基丙腈—盐酸盐 (1/1) (23.5 mg，192 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.64 分钟; MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$。

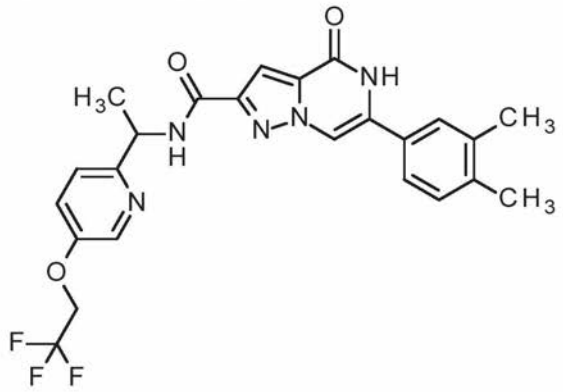
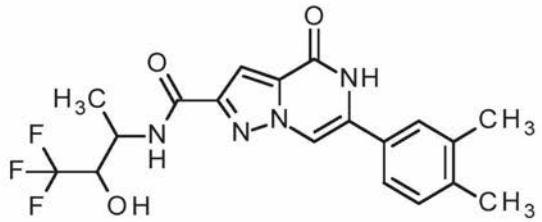
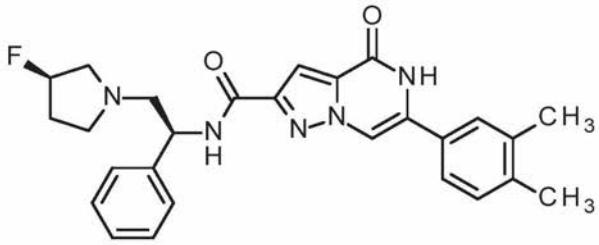
[5248]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-348	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(4-羟基苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 37%，纯度 99%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 1-137 的对映异构体（37.9 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.60 分钟; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$。
6-349	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(4-羟基苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 40%，纯度 99%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 1-137 的对映异构体（37.9 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.60 分钟; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$。
6-350	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-苯基丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（立体异构体的混合物）  （理论值的 25%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，200 mg，纯度 96%，677 µmol)；3-氨基-1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (180 mg，745 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.81 分钟; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$。

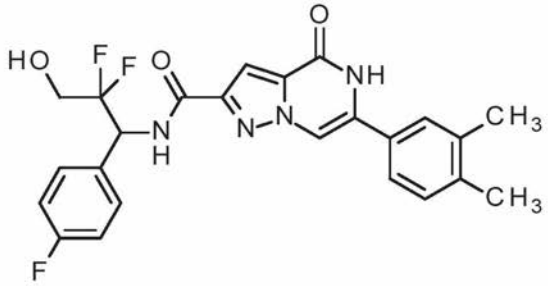
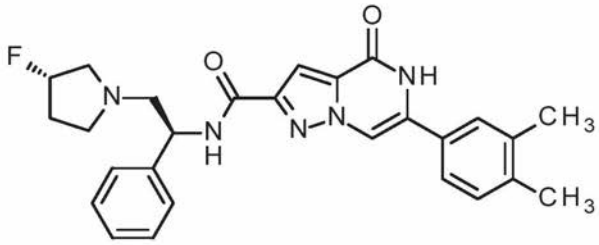
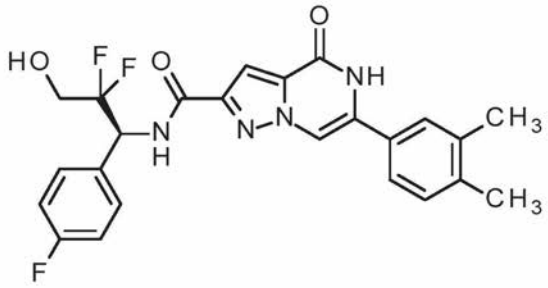
[5249]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-351	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-2-羟基-4-甲基戊烷-3-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（立体异构体的混合物）  （理论值的 66%，纯度 95%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，160 mg，565 µmol);4-甲基苯-1-磺酸 3-氨基-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-醇 (1/1) (213 mg，621 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.74 分钟; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$。
6-352	(2R,3S)-3-{[6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羰基]氨基}-2-羟基-3-苯基丙酸甲酯  （理论值的 77%，纯度 93%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，150 mg，529 µmol)； (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-3-苯基丙酸甲酯 (114 mg，582 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$。
6-353	N-[(1S,2R)-2,3-二羟基-1-苯基丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 24%，纯度 95%） 该化合物通过用硼氢化钠（8.2 mg）在乙醇（3.0 ml）中在室温下还原实施例 6-352（50.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.49 分钟; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$。

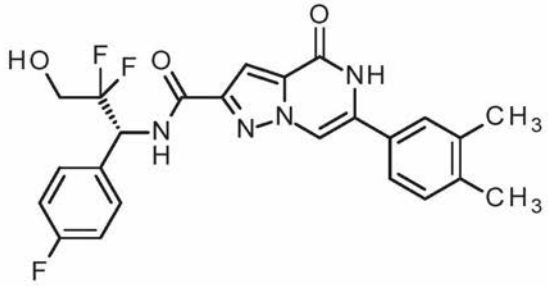
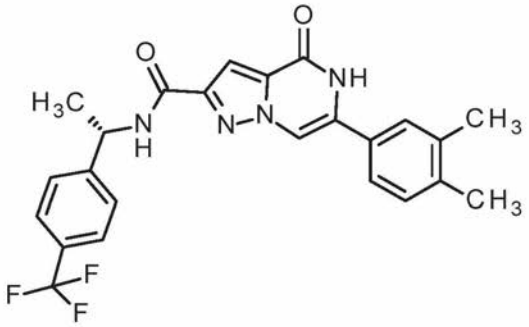
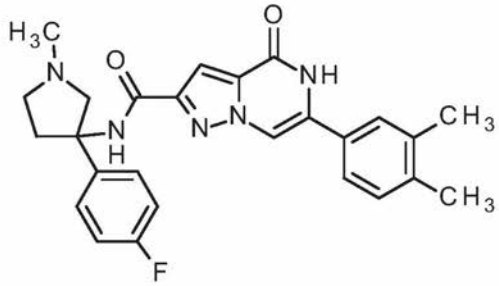
[5250]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-354	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-{1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]乙基}-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 47%，纯度 99%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，100 mg，353 µmol)；1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (124 mg，424 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$。
6-355	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（立体异构体的混合物）  （理论值的 100%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，160 mg，565 µmol)；3-氨基-1,1,1-三氟丁-2-醇—盐酸盐 (1/1) (112 mg，621 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$。
6-356	6-(3,4-二甲基苯基)-N-{(1S)-2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-苯乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 93%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，65.0 mg，229 µmol)；(1S)-2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-苯基乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (104 mg，68%，252 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$。

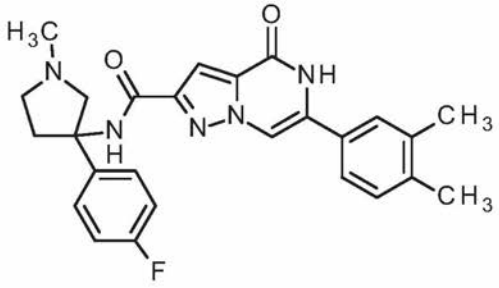
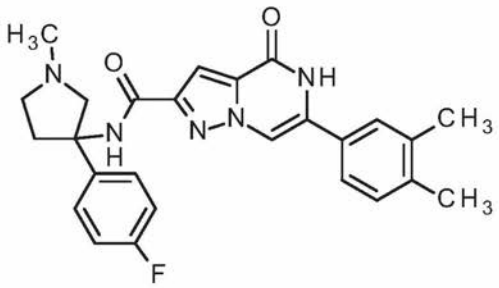
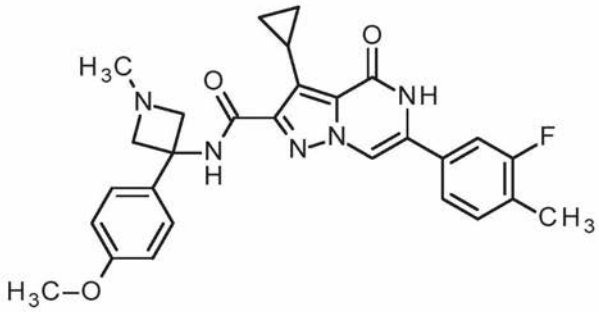
[5251]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-357	N-[2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 80%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，76.4 mg，270 µmol)；4-甲基苯-1-磺酸；3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇—盐酸盐 (1/1/1) (123 mg，297 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.83 分钟; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$。
6-358	6-(3,4-二甲基苯基)-N-{(1S)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-苯乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 3%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，65.0 mg，229 µmol)；(1S)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-苯基乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (148 mg，纯度 48% ，252 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$。
6-359	N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  19.5 mg（理论值的 15%，纯度 96%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，76.4 mg，270 µmol)；4-甲基苯-1-磺酸—(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 盐酸盐 (1/1/1) (123 mg，297 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.83 分钟; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$。

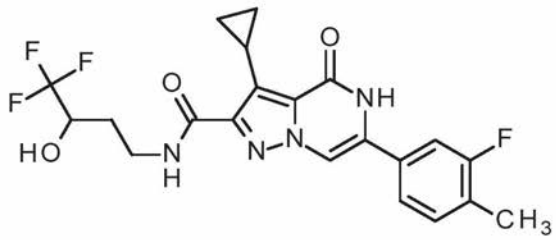
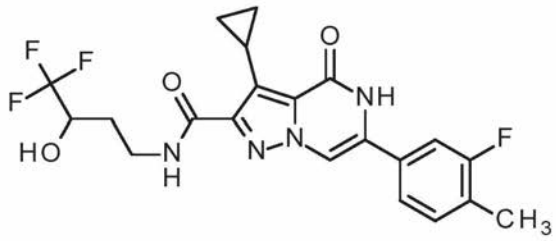
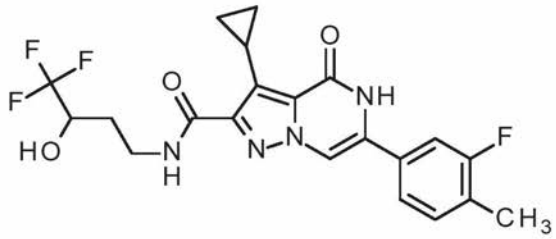
[5252]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-360	N-[(1R)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23 A，35.4 mg，125 µmol)；(3R)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (30.0 mg，纯度 94%，137 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$。
6-361	6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-{(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 23 A，95.0 mg，335 µmol)；(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺 (63.4 mg，335 µmol)；[e]	LC-MS [方法 11]: Rt = 3.59 分钟; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$。
6-362	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 33%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 23A，100 mg，353 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷-3-胺 (137 mg，706 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.70 分钟; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$。

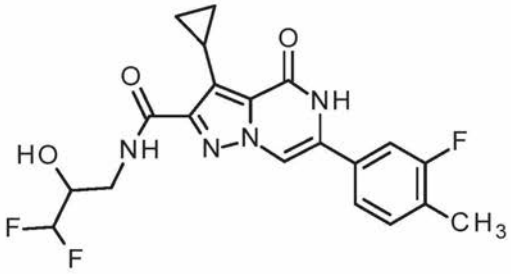
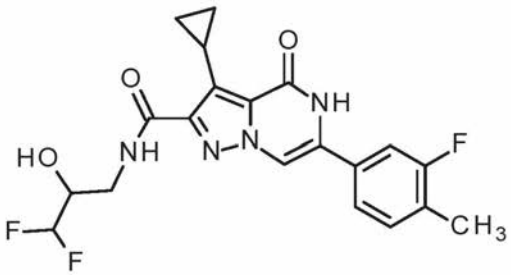
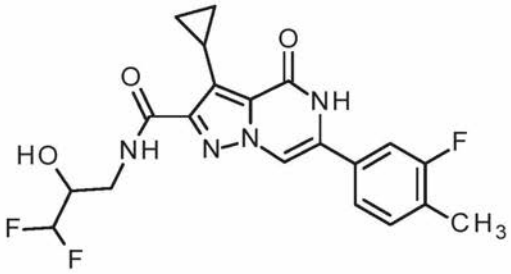
[5253]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-363	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 30%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-362 的对映异构体（49.5 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$。
6-364	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 40%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-362 的对映异构体（49.5 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$。
6-365	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 37%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，60.0 mg，183 µmol)；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 109A，38.8 mg，202 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$。

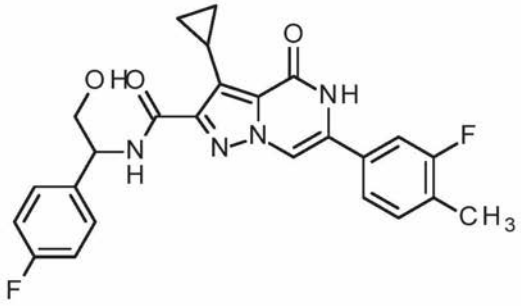
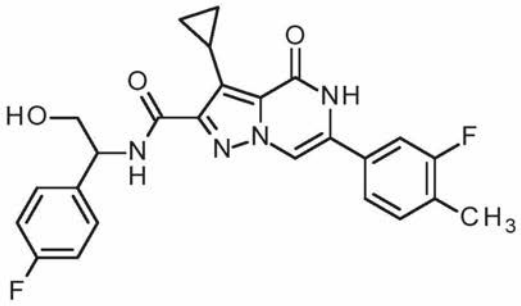
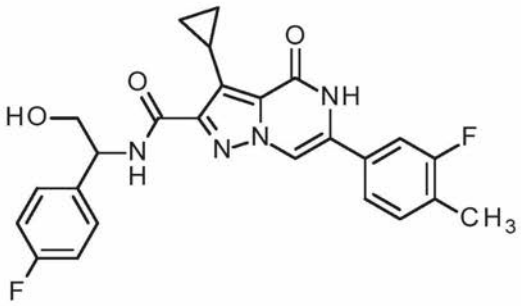
[5254]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-366	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[4,4,4-三氟-3-羟基丁基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 53%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，75.0 mg，229 μmol)；4-氨基-1,1,1-三氟丁-2-醇 (36.1 mg，252 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-367	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[4,4,4-三氟-3-羟基丁基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 12%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-366 的对映异构体（49.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-368	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[4,4,4-三氟-3-羟基丁基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 12%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-366 的对映异构体（49.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。

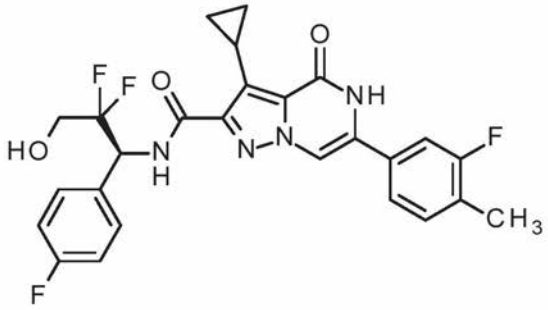
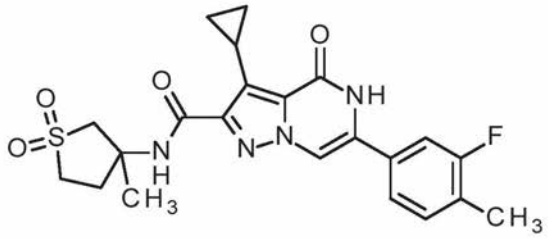
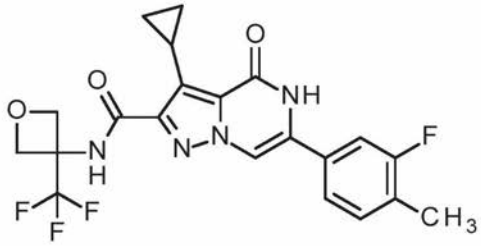
[5255]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-369	3-环丙基-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 53%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，70.0 mg，214 µmol)；3-氨基-1,1-二氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (47.3 mg，321 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$。
6-370	3-环丙基-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 46%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-369 的对映异构体（35.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.59 分钟; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$。
6-371	3-环丙基-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 49%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-369 的对映异构体（35.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.59 分钟; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$。

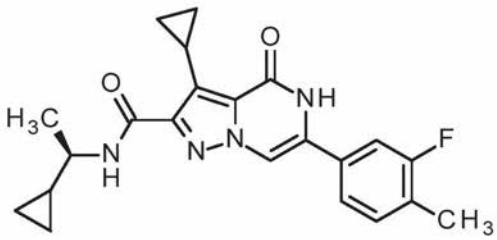
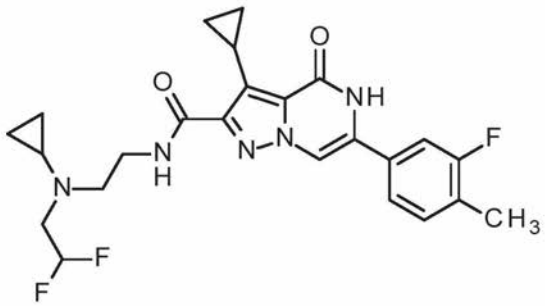
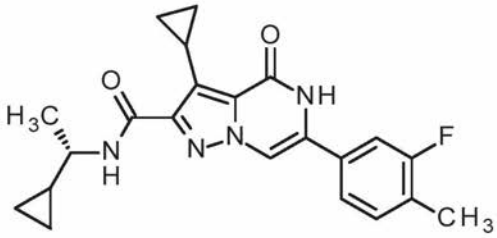
[5256]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-372	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 24%，纯度 95%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，90.0 mg，275 µmol)；2-氨基-2-(4-氟苯基)乙-1-醇 (46.9 mg，302 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
6-373	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 35%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-372（24.8 mg）的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
6-374	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 33%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-372 的对映异构体（24.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。

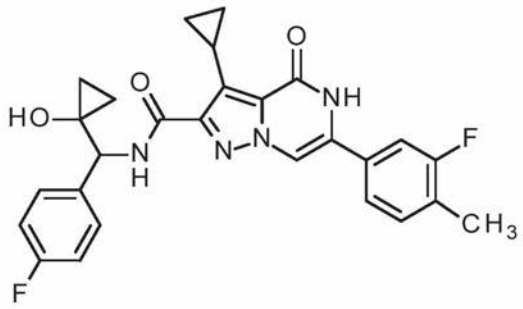
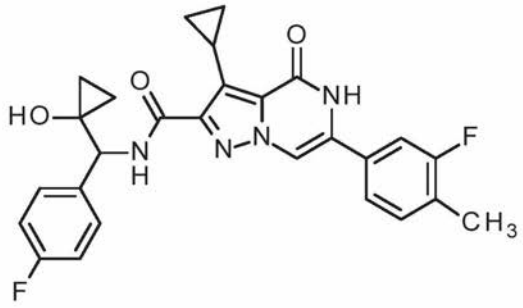
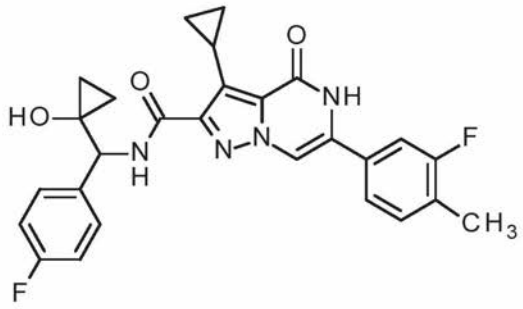
[5257]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-375	3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 29%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，50.0 mg，90%，137 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，32.5 mg，纯度 95%，150 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$。
6-376	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1λ6-硫杂环戊烷-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 34%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，75.0 mg，229 µmol)；3-甲基四氢噻吩-3-胺 1,1-二氧化物盐酸盐 (1:1) (46.8 mg，252 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.66 分钟; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$。
6-377	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[3-(三氟甲基)氧杂环丁-3-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 90%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，60.0 mg，183 µmol)；3-(三氟甲基)氧杂环丁-3-胺—盐酸盐 (1/1) (35.8 mg，202 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.99 分钟; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$。

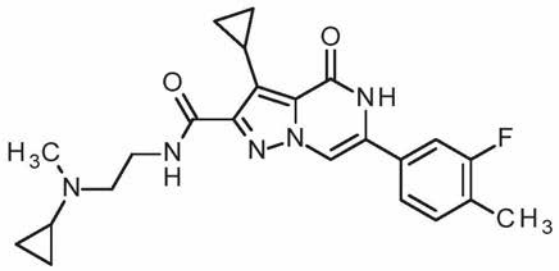
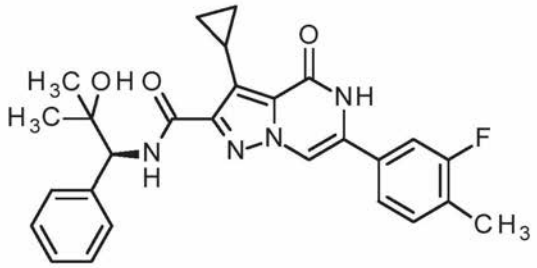
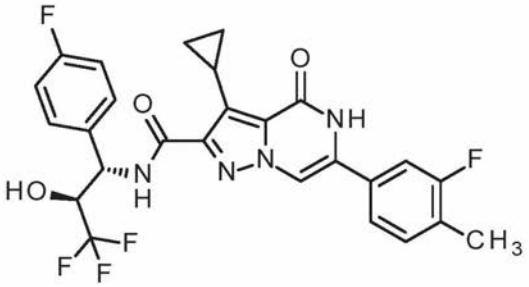
[5258]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-378	3-环丙基-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 35%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，80.0 mg，244 µmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (31 µl，290 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$。
6-379	3-环丙基-N-{2-[环丙基(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，80.0 mg，244 µmol)；N-环丙基-N-(2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺 (48.2 mg，293 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$。
6-380	3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 15%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，150 mg，458 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (98 µl，920 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$。

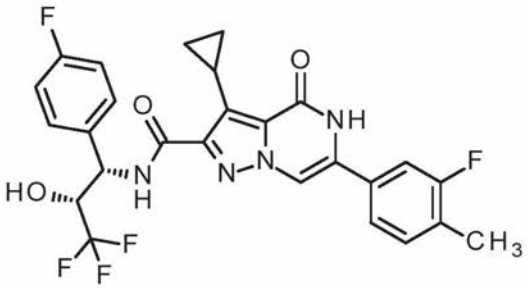
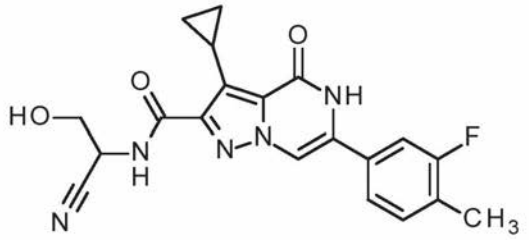
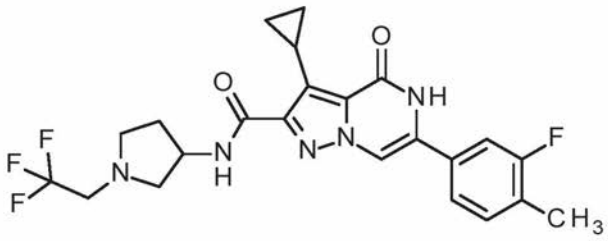
[5259]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-381	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 20%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，70.0 mg，214 µmol)；1-[氨基(4-氟苯基)甲基]环丙-1-醇 (42.6 mg，235 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.98 分钟; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$。
6-382	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 22%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-381 的对映异构体（100 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$。
6-383	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 23%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-381 的对映异构体（100 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$。

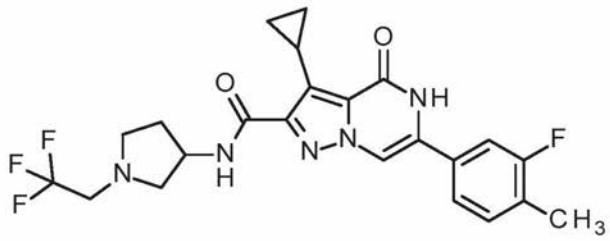
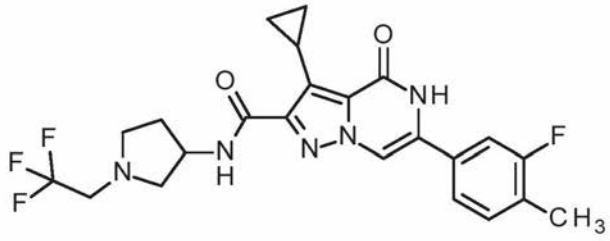
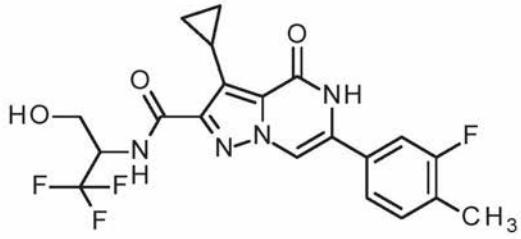
[5260]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-384	3-环丙基-N-{2-[环丙基(甲基)氨基]乙基}-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，80.0 mg，244 μmol)；N-环丙基-N-甲基乙-1,2-二胺 (33.5 mg，293 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.66 分钟; MS (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$。
6-385	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 96%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，76.9 mg，235 μmol)；(1S)-1-氨基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇 (中间体 4A，194 mg，22% ，258 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.08 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-386	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 27%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，50.0 mg，153 μmol)；(2S,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇 (37.5 mg，168 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$。

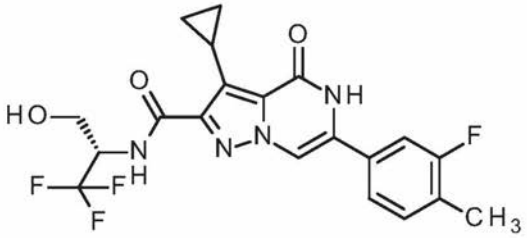
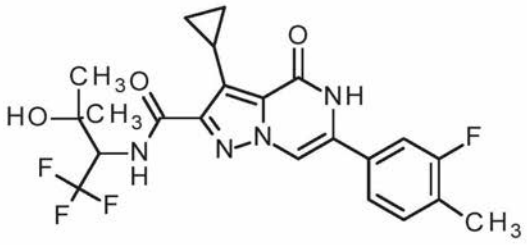
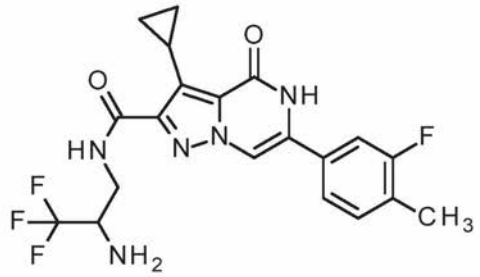
[5261]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-387	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，50.0 mg，153 μmol)；(2R,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇 (37.5 mg，168 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$。
6-388	N-[1-氰基-2-羟乙基]-3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 43%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，75.0 mg，229 μmol)；2-氨基-3-羟基丙腈—盐酸盐 (1/1) (30.9 mg，252 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.53 分钟; MS (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$。
6-389	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 47%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，50.0 mg，153 μmol)；1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺 (28.3 mg，168 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$。

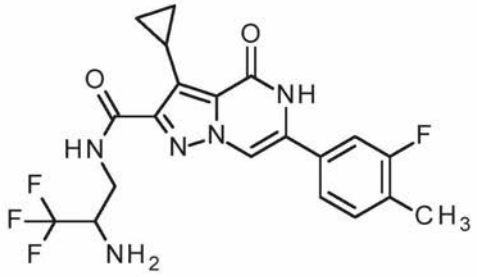
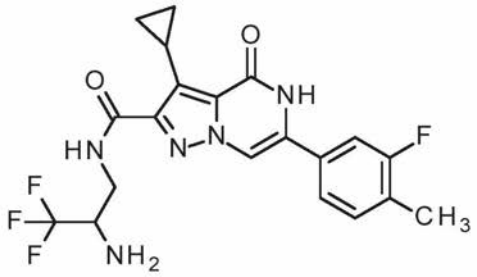
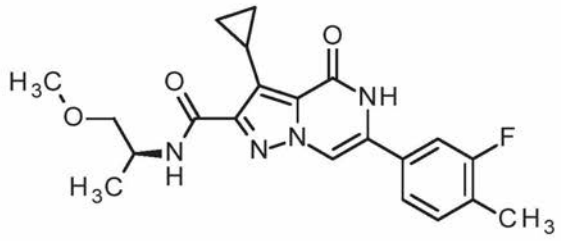
[5262]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-390	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 15%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-389 的对映异构体（31.7 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。
6-391	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 15%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-389 的对映异构体（31.7 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.70 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。
6-392	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 63%，纯度 98%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，90.0 mg，275 µmol)；2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇—盐酸盐 (1/1) (50.1 mg，302 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

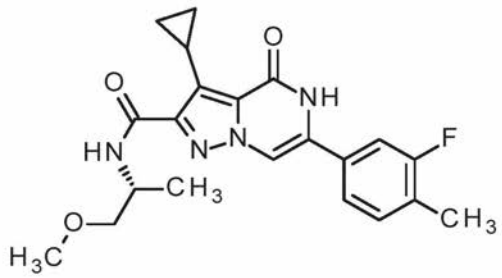
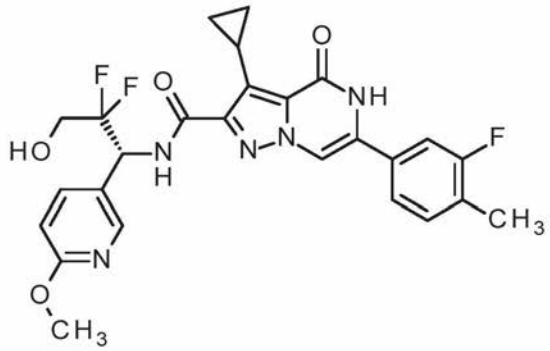
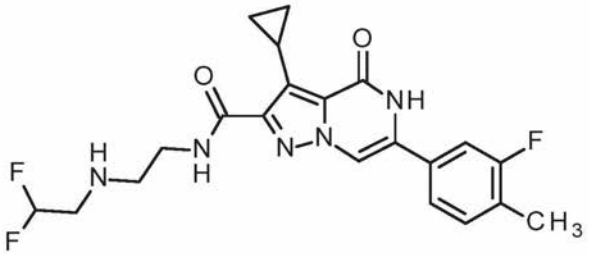
[5263]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-393	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(2S)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]- 4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-392 的对映异构体（72.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.75 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-394	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基-3-甲基丁-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 14%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，70.0 mg，214 µmol)；3-氨基-4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇—盐酸盐 (1/1) (45.5 mg，235 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。
6-395	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 65%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242 A，90.0 mg，275 µmol)；3,3,3-三氟丙-1,2-二胺—盐酸盐 (1/2) (60.8 mg，302 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.55 分钟; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$。

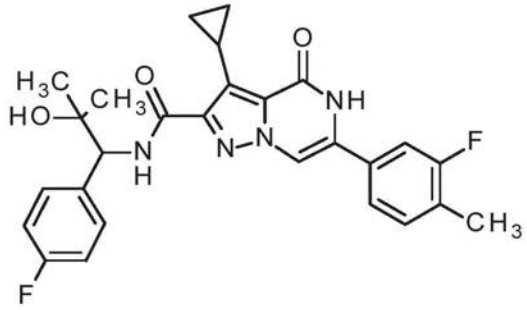
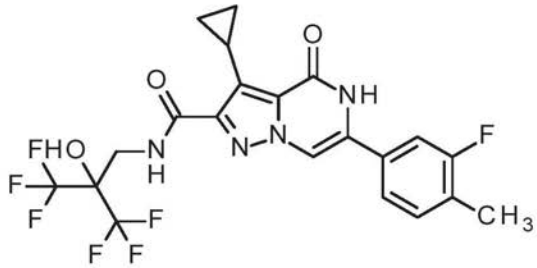
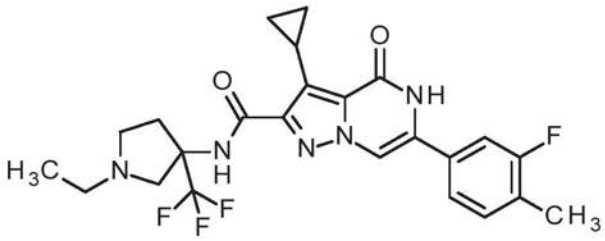
[5264]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-396	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 41%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-395 的对映异构体（74.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.55 分钟; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$。
6-397	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 38%，纯度 98%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-395 的对映异构体（74.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.55 分钟; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$。
6-398	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 74%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，60.0 mg，183 µmol)；(2S)-1-甲氧基丙-2-胺 (18.0 mg，202 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.84 分钟; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$。

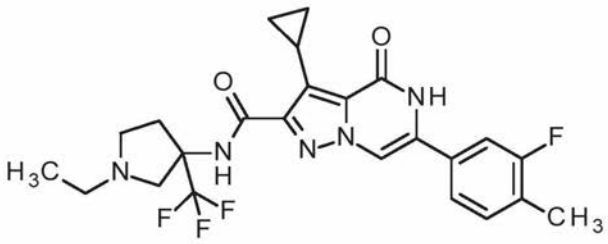
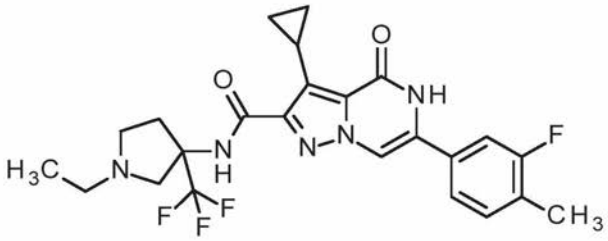
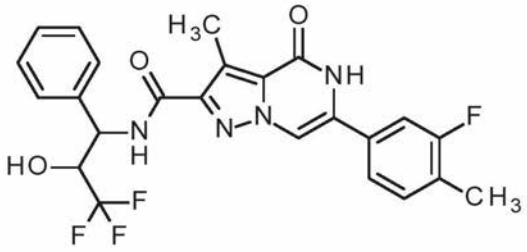
[5265]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-399	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，60.0 mg，183 μmol)；(2R)-1-甲氧基丙-2-胺—盐酸盐 (1/1) (25.3 mg，202 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.84 分钟; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$。
6-400	3-环丙基-N-[(1R)-2,2-二氟-3-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 39%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，60.0 mg，183 μmol)；(3R)-3-氨基-2,2-二氟-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙-1-醇 (44.0 mg，202 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.85 分钟; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$。
6-401	3-环丙基-N-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，70.0 mg，214 μmol)；N-(2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺二盐酸盐(63.2 mg，321 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$。

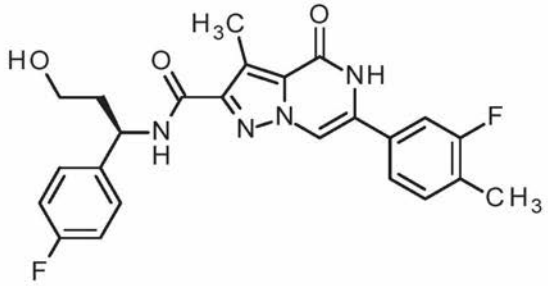
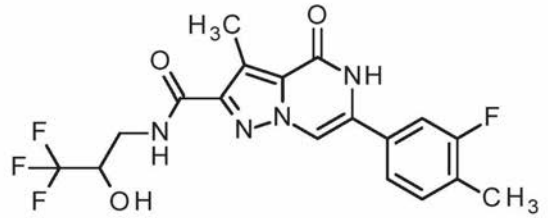
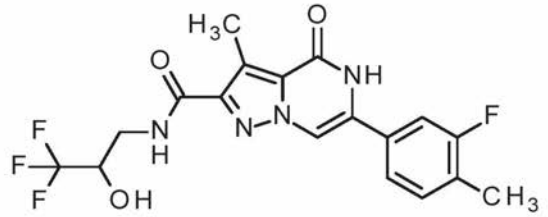
[5266]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-402	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 88%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，150 mg，458 µmol)；1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (101 mg，550 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$。
6-403	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，60.0 mg，183 µmol)；2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (39.7 mg，202 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 507 $[M+H]^+$。
6-404	3-环丙基-N-[1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 43%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 242A，75.0 mg，229 µmol)；1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-胺—盐酸盐 (1/2) (64.3 mg，252 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.72 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$。

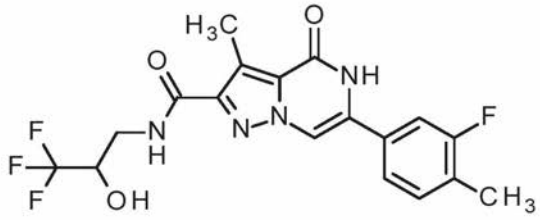
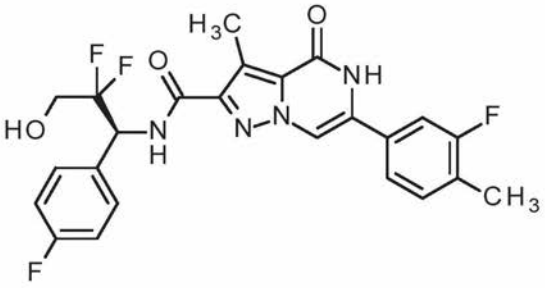
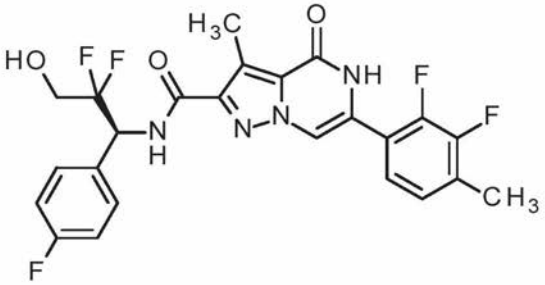
[5267]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-405	3-环丙基-N-[1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 21%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-405 的对映异构体（82.5 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.75 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$。
6-406	3-环丙基-N-[1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 22%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-405 的对映异构体（82.5 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.74 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$。
6-407	6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-苯基丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（立体异构体的混合物）  （理论值的 87%，纯度 95%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 245 A，70.0 mg，232 μmol)；(3-氨基-1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (56.1 mg，232 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。

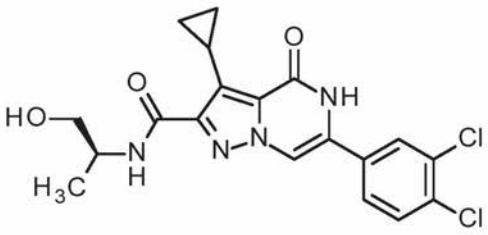
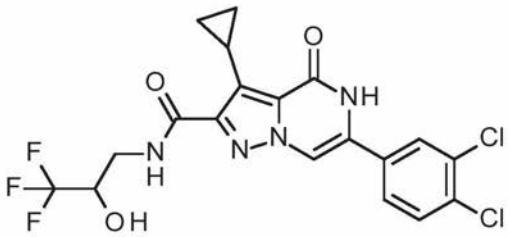
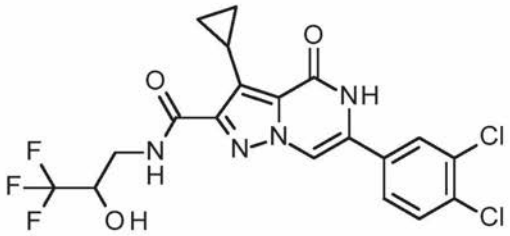
[5268]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-408	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 73%，纯度 95%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 245 A，60.0 mg，199 μmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(37.1 mg，219 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.93 分钟; MS (ESIneg): m/z = 451 $[M-H]^-$。
6-409	6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 48%，纯度 93%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 245A，100 mg，332 μmol)；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (60.4 mg，365 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.66 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。
6-410	6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 33%，纯度 98%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-409 的对映异构体（52.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.67 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。

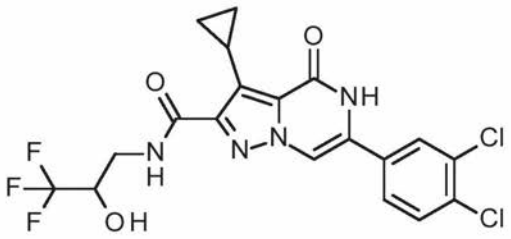
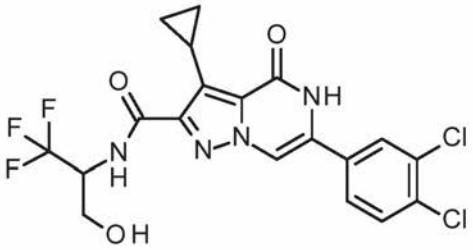
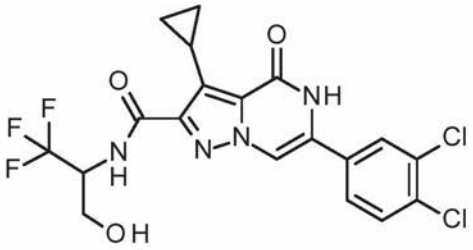
[5269]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-411	6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 33%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-409 的对映异构体（52.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.67 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。
6-412	N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 38%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 245A，50.0 mg，166 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，39.4 mg，纯度 95%，183 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。
6-413	N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 98%） 6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 249A，50.0 mg，157 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-(中间体 265A，35.3 mg，172 μmol)；[a]	LC-MS [方法 27]: Rt = 1.32 分钟; MS (ESIneg): m/z = 505 $[M-H]^-$。

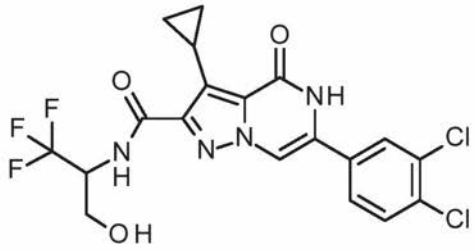
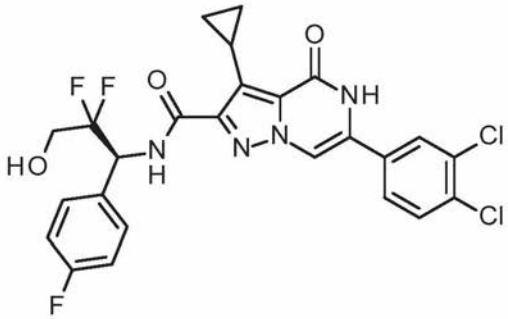
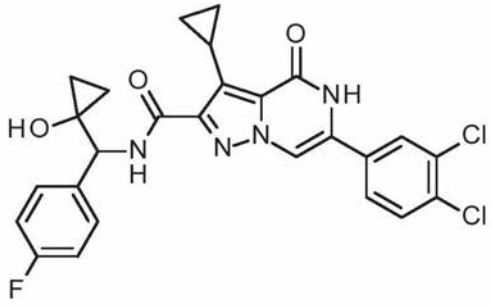
[5270]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-414	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 261A，70.0 mg，192 µmol）；(2S)-2-氨基丙-1-醇 (16 µl，210 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.60 分钟; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$。
6-415	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 42%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 261A，90.0 mg，247 µmol）；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (45.0 mg，272 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.91 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-416	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 40%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-415 的对映异构体（40.5 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。

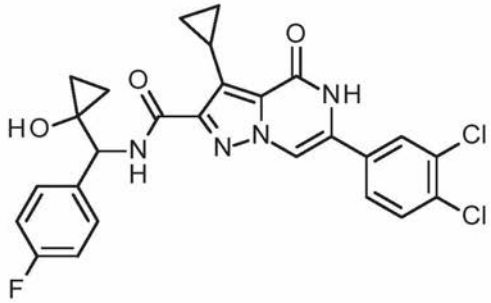
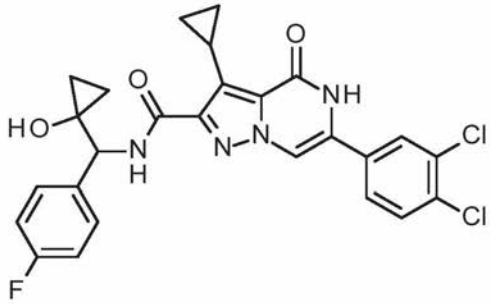
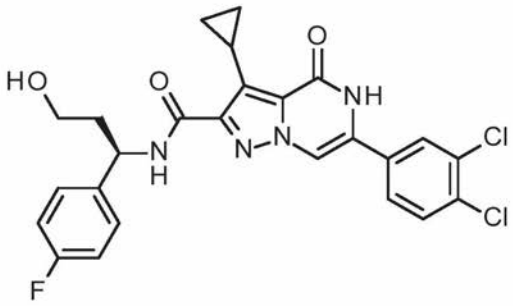
[5271]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-417	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 38%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-415 的对映异构体（40.5 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-418	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 54%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 261A，90.0 mg，247 µmol)；2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇—盐酸盐 (1/1) (45.0 mg，272 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-419	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 45%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-418 的对映异构体（52.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.85 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。

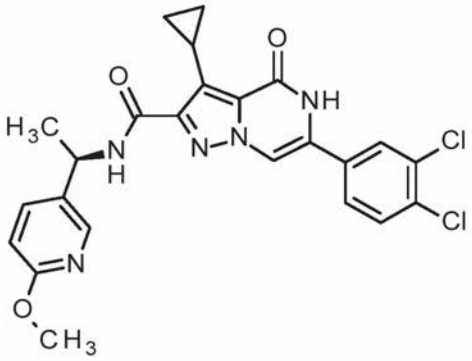
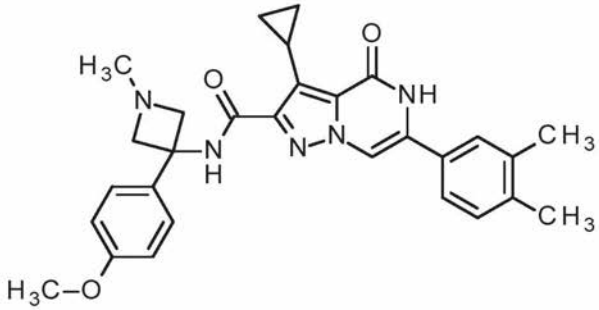
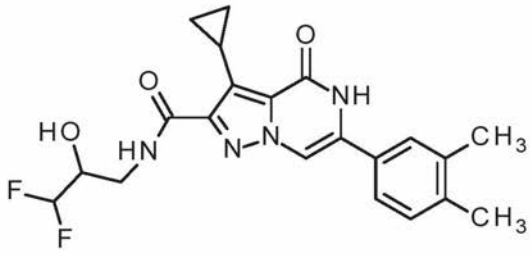
[5272]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-420	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 44%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-418 的对映异构体（52.6 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-421	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 67%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 261 A，70.0 mg，192 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，43.4 mg，211 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$。
6-422	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 67%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 261A，100 mg，275 µmol)；1-[氨基(4-氟苯基)甲基]环丙-1-醇 (54.7 mg，302 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.08 分钟; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$。

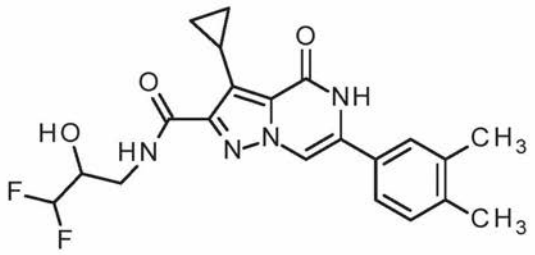
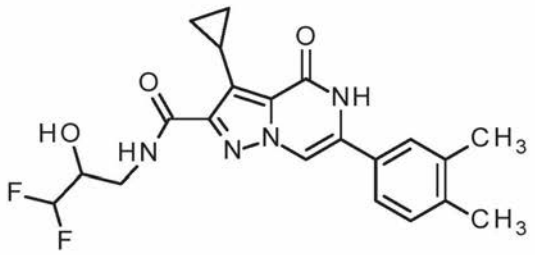
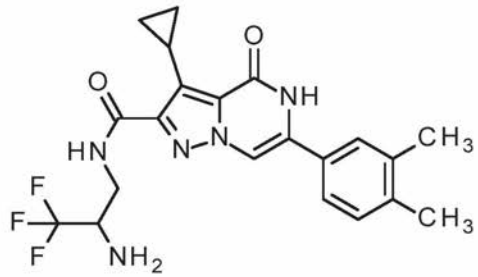
[5273]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-423	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 15%，纯度 99%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-422 的对映异构体（97.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.08 分钟; MS (ESIneg): m/z = 525 $[M-H]^-$。
6-424	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 14%，纯度 99%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-422 的对映异构体（97.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.08 分钟; MS (ESIneg): m/z = 525 $[M-H]^-$。
6-425	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 261A，70.0 mg，192 µmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(35.8 mg，211 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.08 分钟; MS (ESIneg): m/z = 513 $[M-H]^-$。

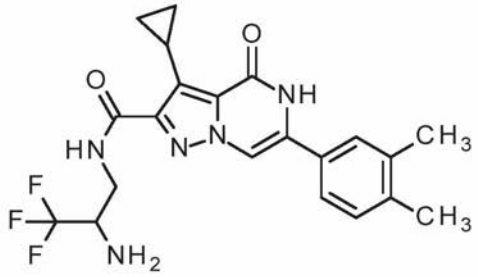
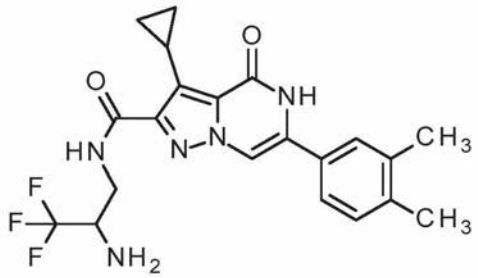
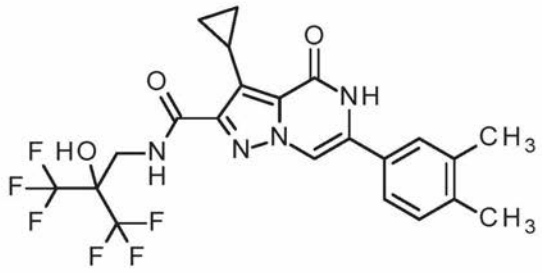
[5274]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-426	3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 95%） 3-环丙基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 261A，70.0 mg，192 μmol）；(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺（中间体 49，35.1 mg，231 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$。
6-427	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，60.0 mg，186 μmol）；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺（中间体 109A，39.2 mg，204 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.39 分钟; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$。
6-428	3-环丙基-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 49%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，90.0 mg，278 μmol）；3-氨基-1,1-二氟丙-2-醇—盐酸盐(1/1)（45.2 mg，306 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$。

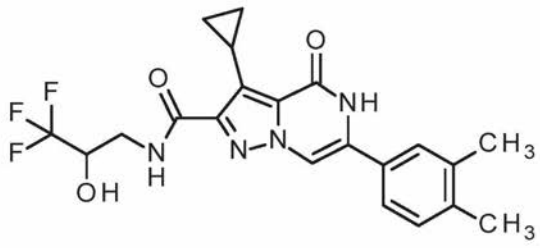
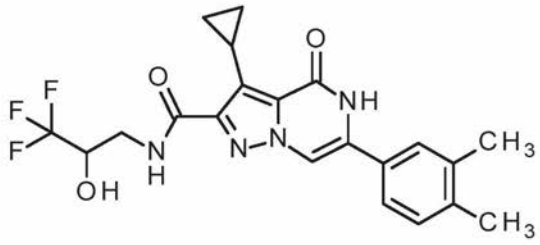
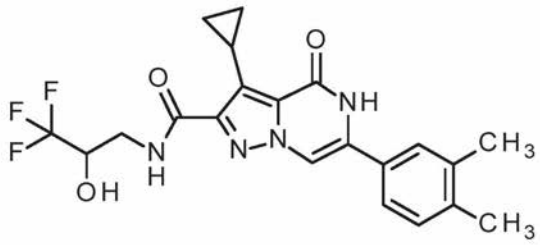
[5275]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-429	3-环丙基-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 39%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-428 的对映异构体（51.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.71 分钟; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$。
6-430	3-环丙基-N-[3,3-二氟-2-羟丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 43%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-428 的对映异构体（51.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.71 分钟; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$。
6-431	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 31%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，90.0 mg，278 µmol）；3,3,3-三氟丙-1,2-二胺—盐酸盐(1/2) (61.5 mg，306 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.88 分钟; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$。

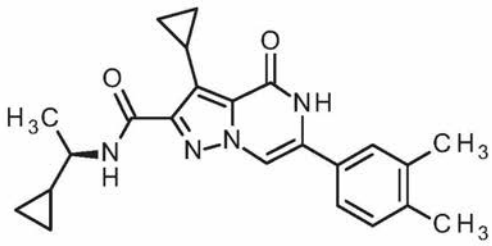
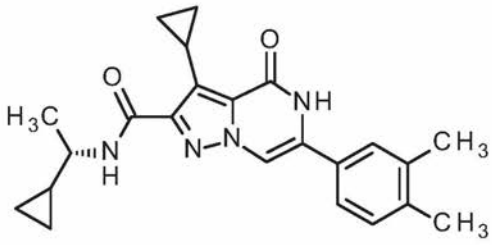
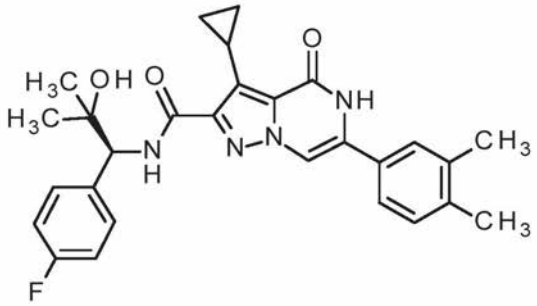
[5276]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-432	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 18%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-431 的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.63 分钟; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$。
6-433	N-[2-氨基-3,3,3-三氟丙基]-3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 14%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-431 的对映异构体获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.63 分钟; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$。
6-434	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 37%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 92A，60.0 mg，186 µmol)；2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (40.2 mg，204 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$。

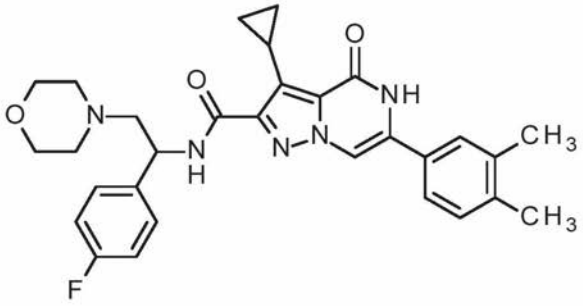
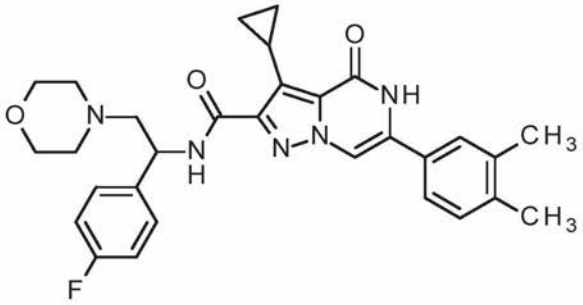
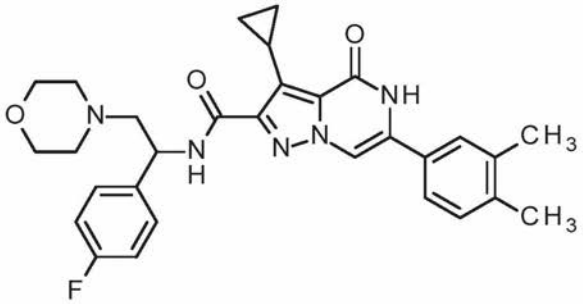
[5277]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-435	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 33%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92 A，150 mg，464 µmol）；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇 (59.9 mg，464 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$。
6-436	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 35%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-435 的对映异构体（66.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$。
6-437	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 35%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-435 的对映异构体（66.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$。

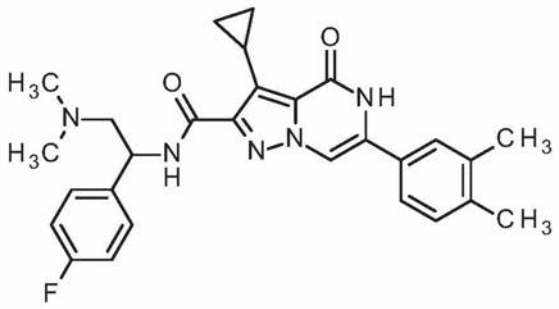
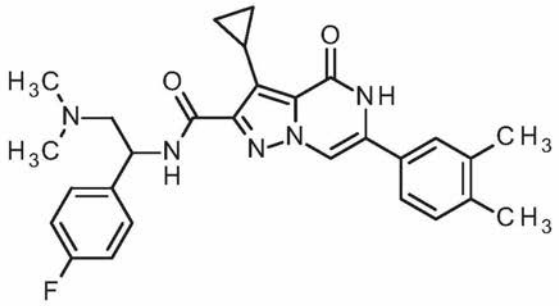
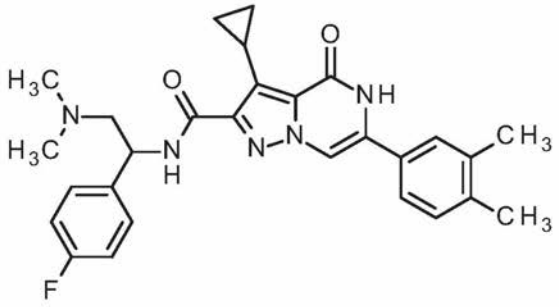
[5278]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-438	3-环丙基-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 92A，70.0 mg，216 μmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (18.4 mg，216 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$。
6-439	3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 92A，70.0 mg，216 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (18.4 mg，216 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$。
6-440	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 35%，纯度 98%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 92A，100 mg，309 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，62.3 mg，340 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。

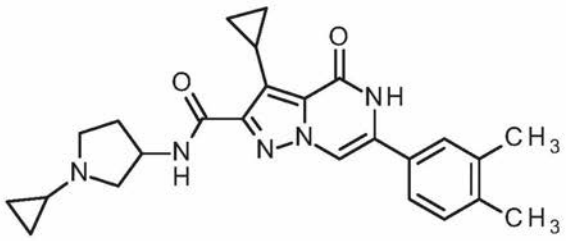
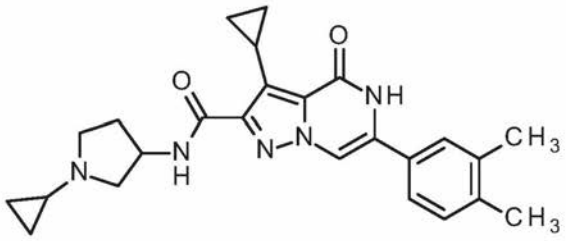
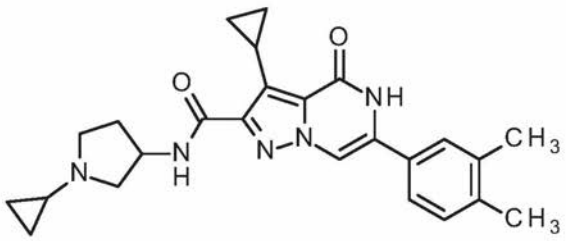
[5279]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-441	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 36%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，100 mg，309 µmol）；1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙-1-胺（中间体 232A，83.2 mg，371 µmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.62 分钟; MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$。
6-442	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 50%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-441 的对映异构体（54.9 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.56 分钟; MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$。
6-443	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 56%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-441 的对映异构体（54.9 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.56 分钟; MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$。

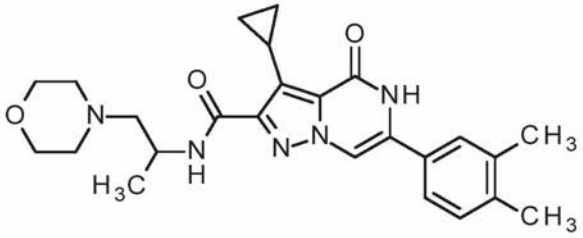
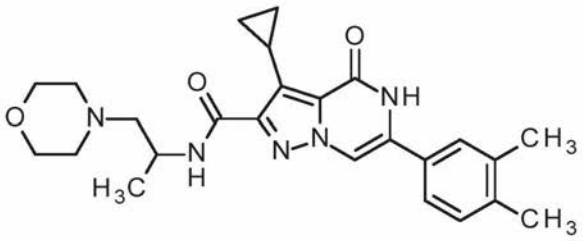
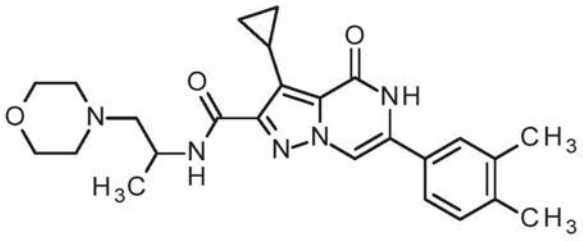
[5280]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-444	3-环丙基-N-[2-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 55%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 92A，100 mg，309 µmol)；1-(4-氟苯基)-N2,N2-二甲基乙-1,2-二胺 (67.6 mg，371 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.48 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。
6-445	3-环丙基-N-[2-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 31%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-444 的对映异构体（76.5 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.47 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。
6-446	3-环丙基-N-[2-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 31%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-444 的对映异构体（76.5 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.49 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。

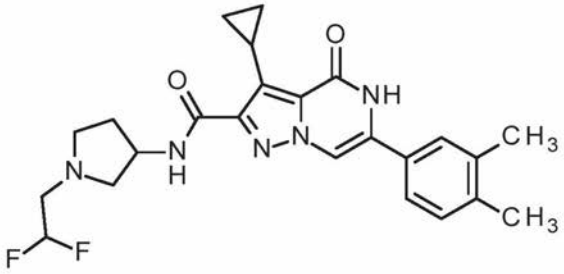
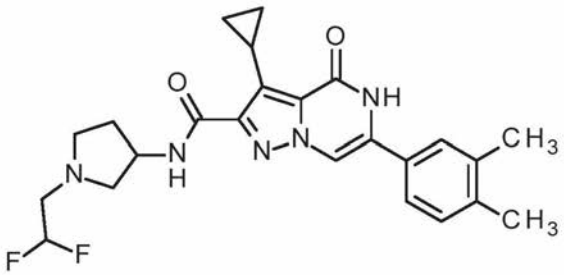
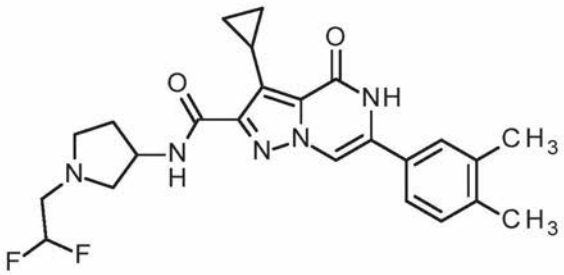
[5281]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-447	3-环丙基-N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 36%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，80.0 mg，247 µmol）；1-环丙基吡咯烷-3-胺—盐酸盐(1/2) (59.1 mg，297 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.74 分钟; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$。
6-448	3-环丙基-N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 45%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-447 的对映异构体（30.8 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.69 分钟; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$。
6-449	3-环丙基-N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 19%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-447 的对映异构体（30.8 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.68 分钟; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$。

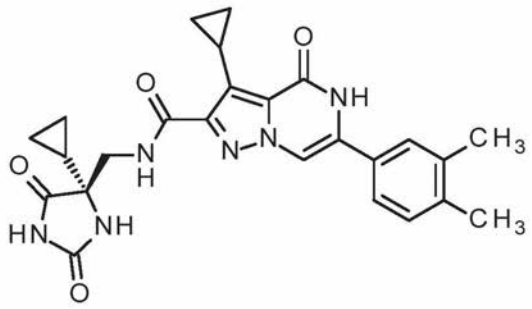
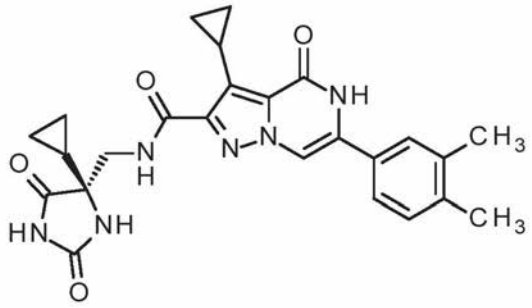
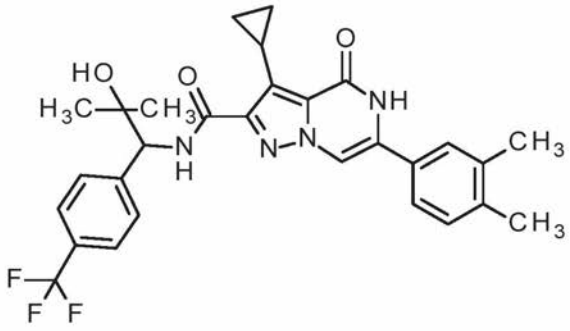
[5282]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-450	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 23%，纯度 98%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，100 mg，309 μmol）；1-(吗啉-4-基)丙-2-胺 (53.5 mg，371 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$。
6-451	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 36%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-450 的对映异构体（27.9 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$。
6-452	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 39%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-450 的对映异构体（27.9 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$。

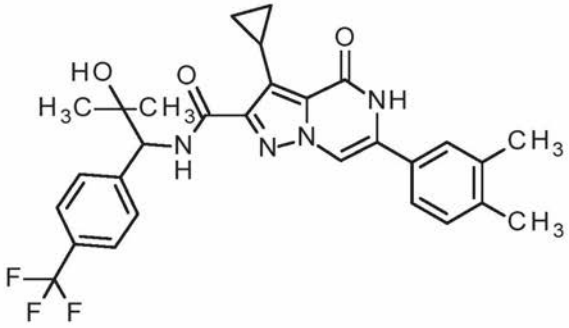
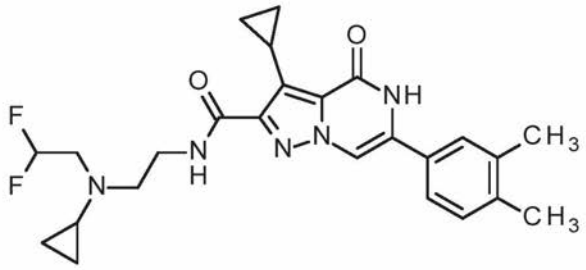
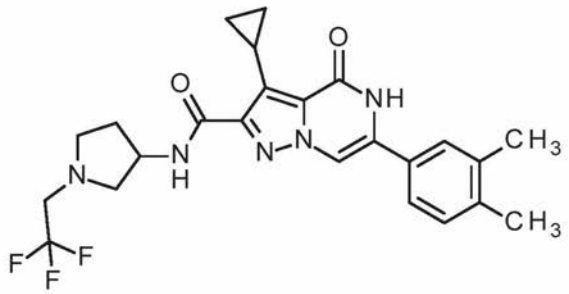
[5283]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-453	3-环丙基-N-[1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体的混合物 9:1）  （理论值的 57%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，100 mg，309 μmol）；1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-胺（对映异构体的混合物 9:1；55.7 mg，371 μmol）；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.72 分钟; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$。
6-454	3-环丙基-N-[1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 7%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-453 的对映异构体混合物（67.5 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.38 分钟; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$。
6-455	3-环丙基-N-[1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 61%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-453 的对映异构体混合物（67.5 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.37 分钟; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$。

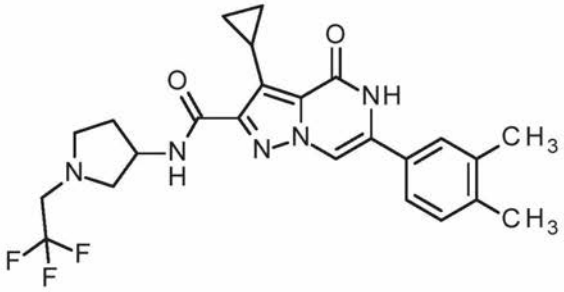
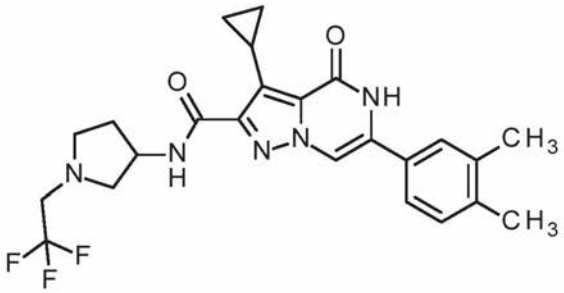
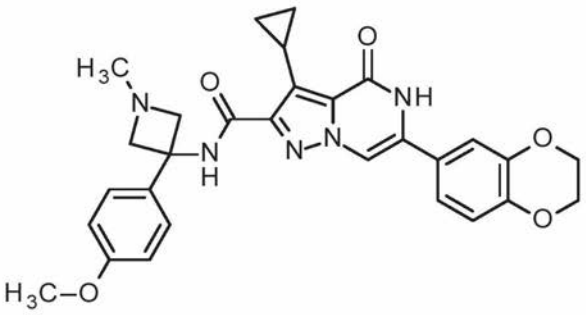
[5284]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-456	3-环丙基-N-{[(4R)-4-环丙基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲基}-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 9%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 92A，70.0 mg，216 μmol)；(5R)-5-(氨基甲基)-5-环丙基咪唑烷-2,4-二酮 (45.8 mg，271 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.57 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-457	3-环丙基-N-{[(4S)-4-环丙基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲基}-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 92A，70.0 mg，216 μmol)；(5S)-5-(氨基甲基)-5-环丙基咪唑烷-2,4-二酮 (45.8 mg，271 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.57 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-458	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-{2-羟基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 55%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 92A，58.2 mg，180 μmol)；1-氨基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-醇 (单一对映异构体，42.0 mg，180 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.26 分钟; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$。

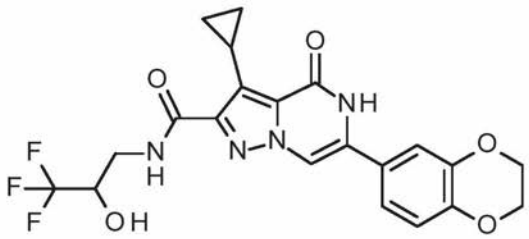
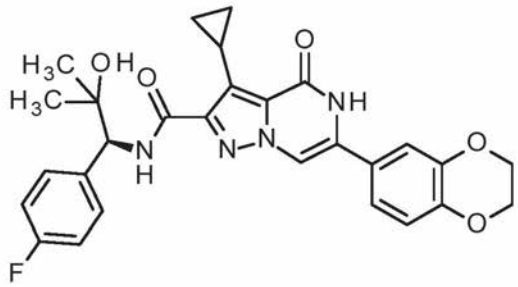
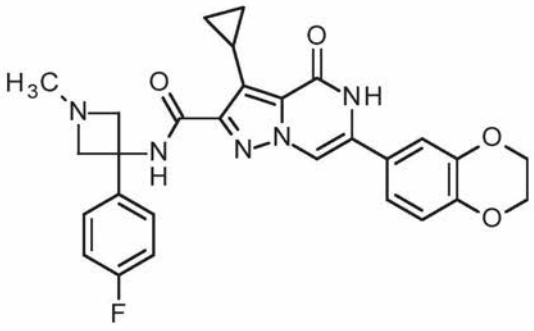
[5285]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-459	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-{2-羟基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 55%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，58.2 mg，180 µmol）；1-氨基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-醇 (单一对映异构体，42.0 mg，180 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$。
6-460	3-环丙基-N-{2-[环丙基(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92 A，70.0 mg，216 µmol）；N-环丙基-N-(2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺 (42.7 mg，260 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$。
6-461	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 50%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 92A，100 mg，309 µmol）；1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺 (62.4 mg，371 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$。

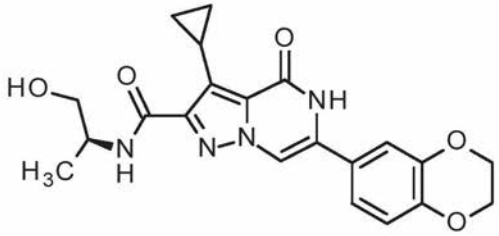
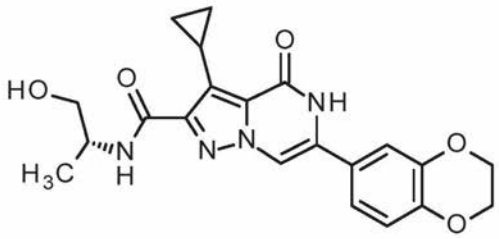
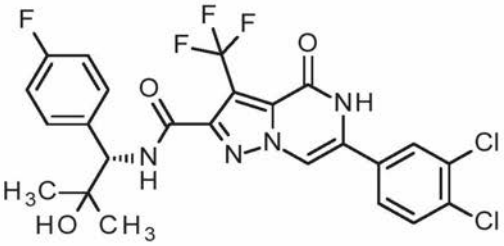
[5286]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-462	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 42%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-461 的对映异构体（63.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$。
6-463	3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-N-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 44%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-461 的对映异构体（63.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$。
6-464	3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 315A，60.0 mg，170 µmol)；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 109A，35.9 mg，187 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$。

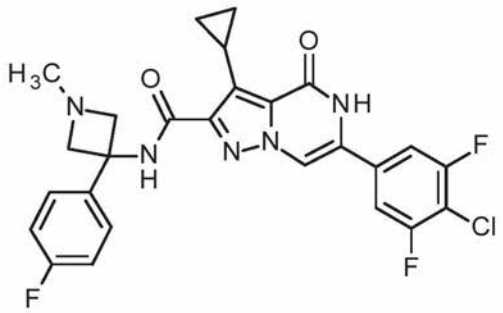
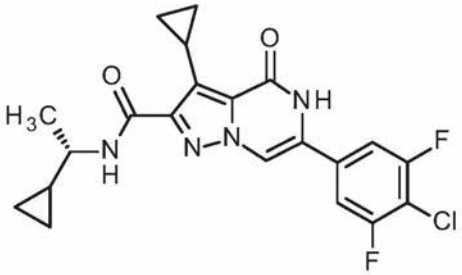
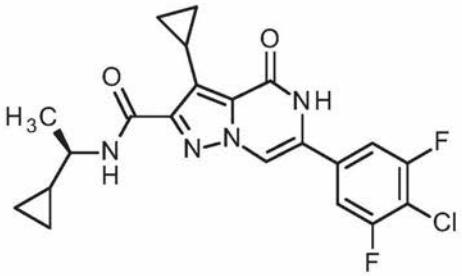
[5287]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-465	3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 38%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 315A，150 mg，425 μmol)；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (105 mg，637 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.59 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
6-466	3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 38%，纯度 97%） 3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 315A，70.0 mg，198 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，39.9 mg，218 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.87 分钟; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$。
6-467	3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 46%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 315A，70.0 mg，198 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，39.3 mg，218 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$。

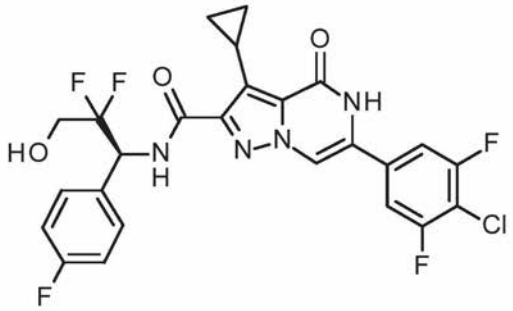
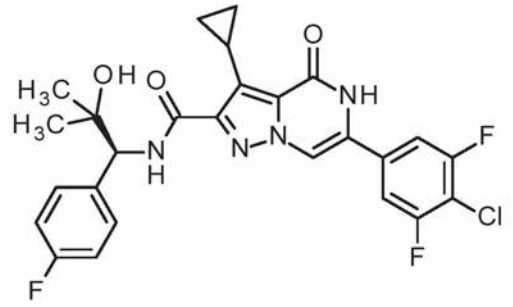
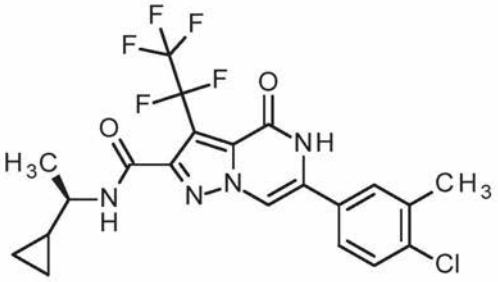
[5288]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-468	3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 98%） 3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 315A，70.0 mg，198 μmol)；(2S)-2-氨基丙-1-醇 (22.3 mg，297 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.32 分钟; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$。
6-469	3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 98%） 3-环丙基-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 315A，70.0 mg，198 μmol)；(2R)-2-氨基丙-1-醇 (22.3 mg，297 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.32 分钟; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$。
6-470	6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 100%） 6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 309A，70.0 mg，179 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，36.0 mg，196 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.98 分钟; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$。

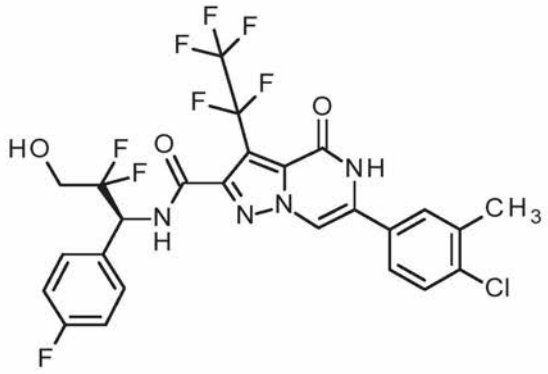
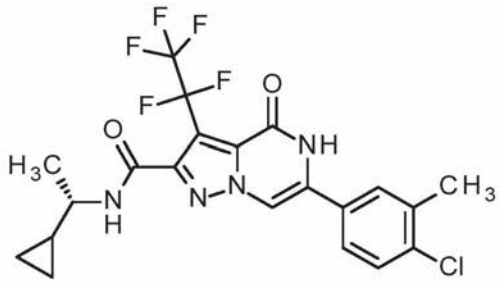
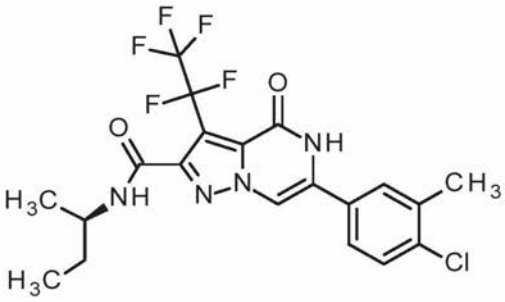
[5289]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-471	6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 98%） 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 272A，70.0 mg，191 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，41.4 mg，230 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.78 分钟; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$。
6-472	6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 100%） 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 272A，70.0 mg，191 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (19.6 mg，230 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$。
6-473	6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 100%） 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 272A，70.0 mg，191 μmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (19.6 mg，230 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$。

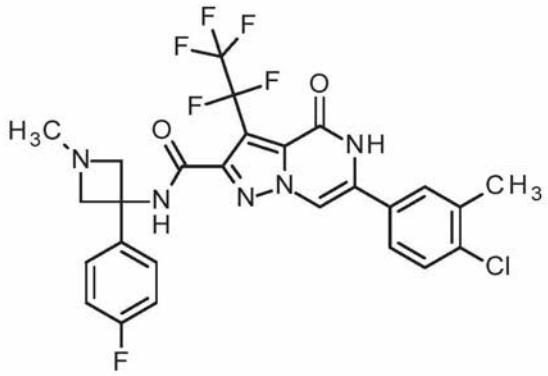
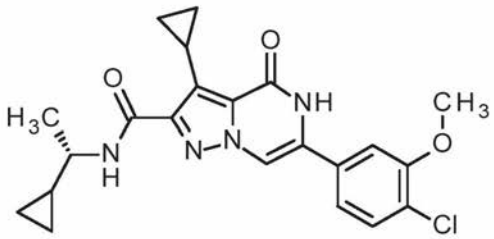
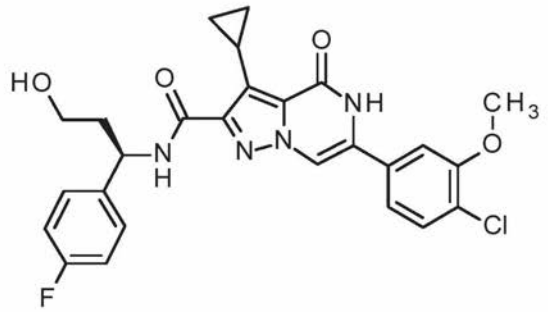
[5290]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-474	6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 272A，250 mg，684 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A,168 mg，820 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.05 分钟; MS (ESIneg): m/z = 551 $[M-H]^-$。
6-475	6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 38%，纯度 100%） 6-(4-氯-3,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 272A，100 mg，273 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (72.1 mg，328 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$。
6-476	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 55%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 294A，70.0 mg，166 μmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (17.0 mg，199 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.23 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。

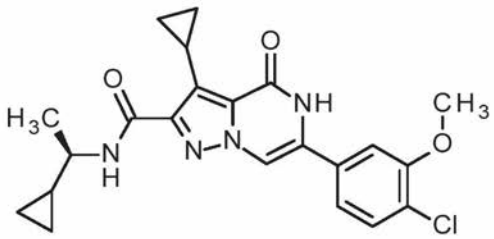
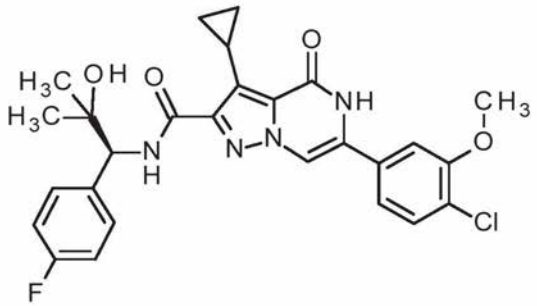
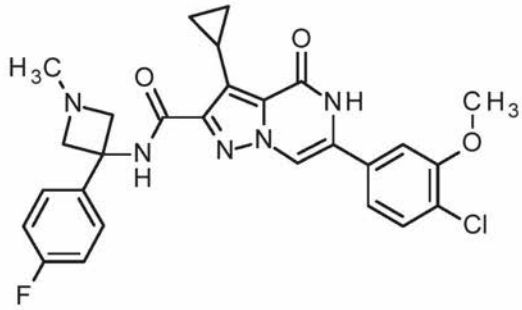
[5291]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-477	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 294A，70.0 mg，166 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，40.9 mg，199 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.04 分钟; MS (ESIneg): m/z = 607 $[M-H]^-$。
6-478	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 67%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 294A，70.0 mg，166 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (17.0 mg，199 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.19 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。
6-479	N-[(2R)-丁-2-基]-6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 294A，70.0 mg，166 μmol)；(2R)-丁-2-胺 (14.6 mg，199 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$。

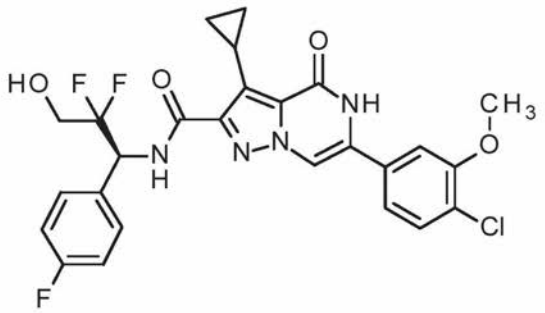
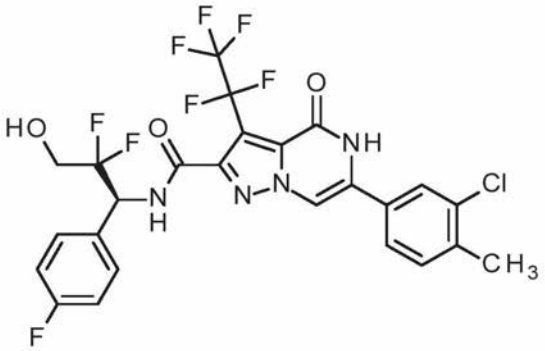
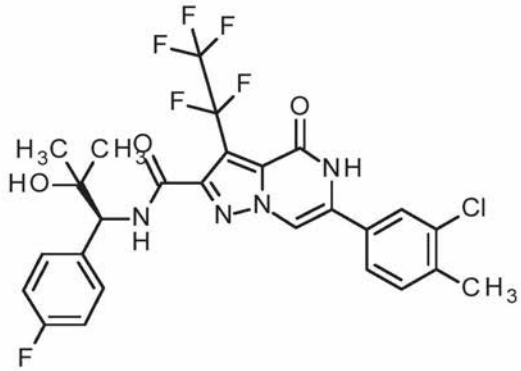
[5292]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-480	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 294A，70.0 mg，166 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，35.9 mg，199 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$。
6-481	6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 279A，70.0 mg，195 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (19.9 mg，233 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-482	6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 60%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 279A，70.0 mg，195 µmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (39.5 mg，233 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.85 分钟; MS (ESIneg): m/z = 509 $[M-H]^-$。

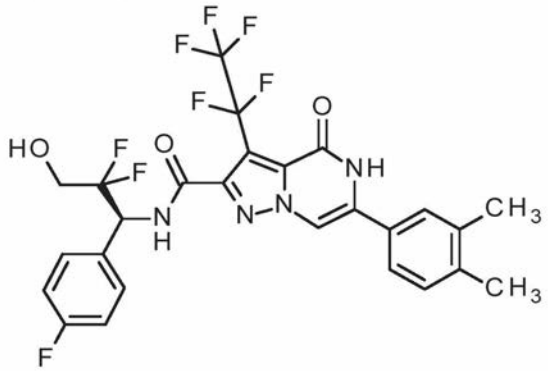
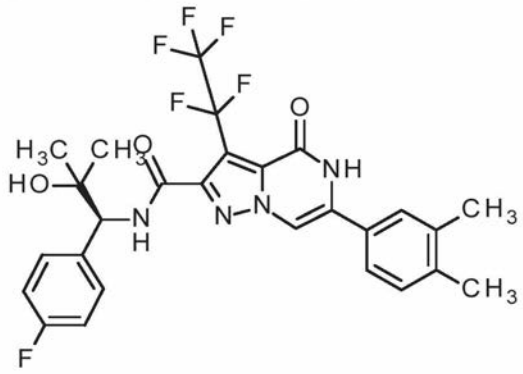
[5293]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-483	6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 60%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 279A，70.0 mg，195 μmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (19.9 mg，233 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$。
6-484	6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 279A，70.0 mg，195 μmol);(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，42.8 mg，233 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.03 分钟; MS (ESIneg): m/z = 523 $[M-H]^-$。
6-485	6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 55%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 279A，70.0 mg，195 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，42.1 mg，233 μmol)，[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.37 分钟; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$。

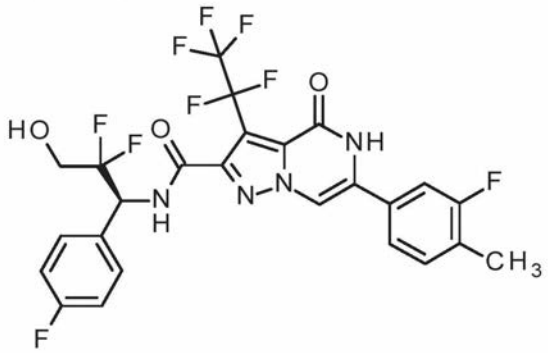
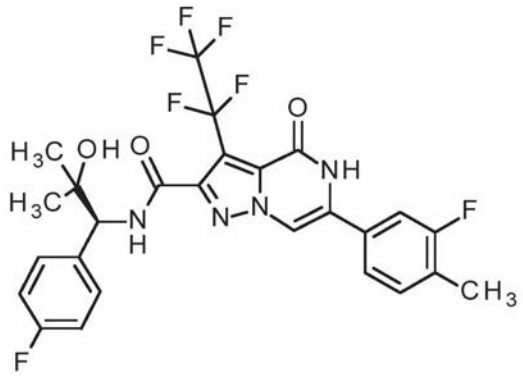
[5294]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-486	6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 64%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 279A，70.0 mg，195 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，47.9 mg，233 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIneg): m/z = 545 $[M-H]^-$。
6-487	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 285A，70.0 mg，166 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(中间体 265A，40.9 mg，199 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 609 $[M+H]^+$。
6-488	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 37%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 288A，70.0 mg，166 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (43.8 mg，199 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 587 $[M+H]^+$。

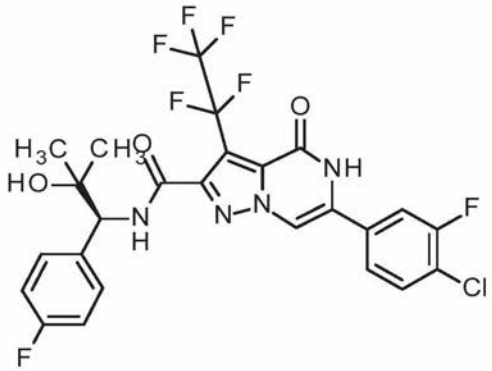
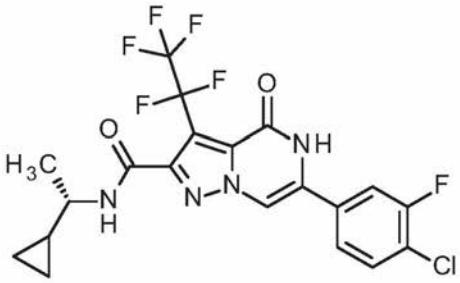
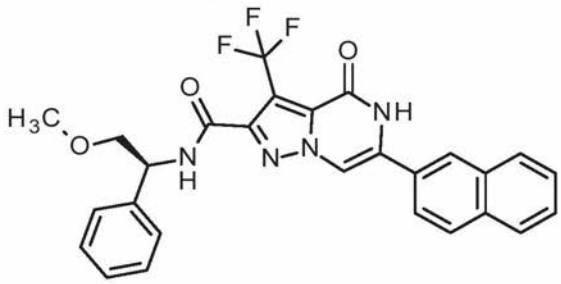
[5295]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-489	N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 99%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 291A，70.0 mg，174 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，42.9 mg，209 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.04 分钟; MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$。
6-490	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 95%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 291A，70.0 mg，174 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (中间体 265A，46.0 mg，209 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$。

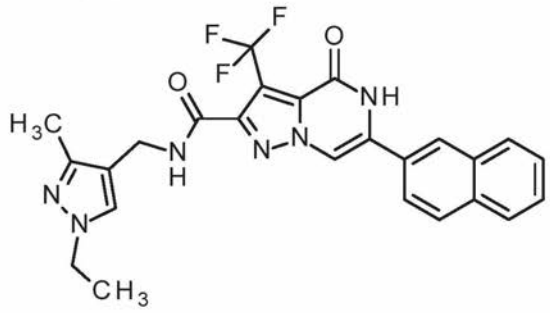
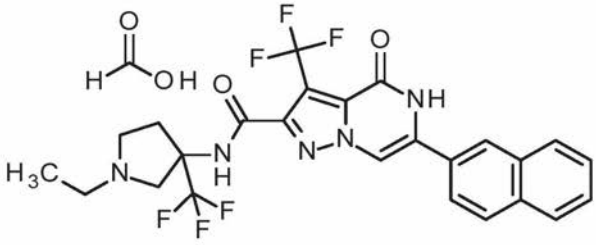
[5296]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-491	N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 288A，70.0 mg，173 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，42.5 mg，207 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 593 $[M+H]^+$。
6-492	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 27%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 288A，70.0 mg，173 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (45.5 mg，207 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.98 分钟; MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$。

[5297]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-493	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 297A，70.0 mg，164 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (54.2 mg，247 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 591 $[M+H]^+$。
6-494	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 20%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(五氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 297A，70.0 mg，164 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (16.8 mg，197 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$。
6-495	N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，268 µmol)；(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺 (44 µl，290 µmol)；[c]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M-H]^-$.

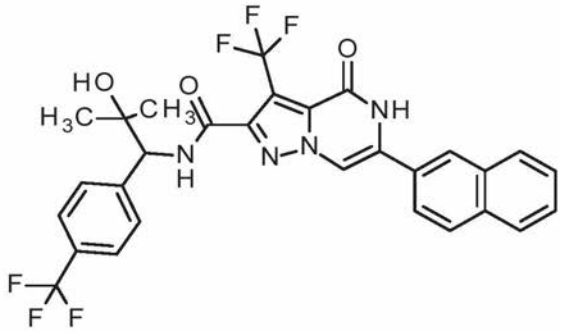
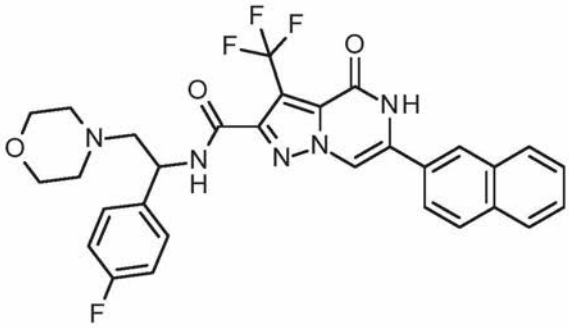
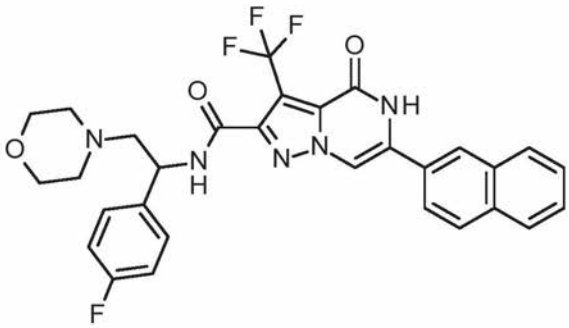
[5298]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-496	N-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 28%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，268 µmol)；1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺 (41.0 mg，295 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.68 分钟; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$。
6-497	甲酸—N-[1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(1/1)（外消旋体）  （理论值的 20%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，75.0 mg，纯度 88%，177 µmol)；1-乙基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-胺—盐酸盐 (1/2) (49.6 mg，194 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.30 分钟; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$。
6-498	6-(萘-2-基)-4-氧代-N-[1,1,1-三氟-3-羟基-2-(羟基甲基)丙-2-基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 90%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，60.0 mg，纯度 88%，141 µmol)；2-氨基-2-(三氟甲基)丙-1,3-二醇 (24.8 mg，156 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.65 分钟; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$。

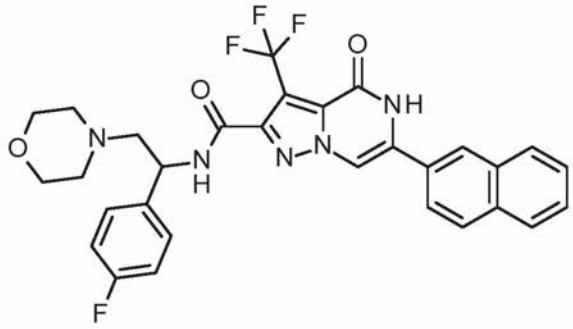
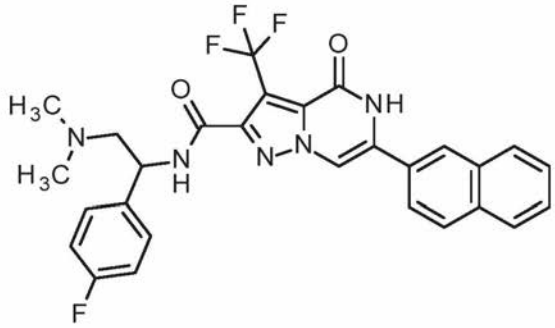
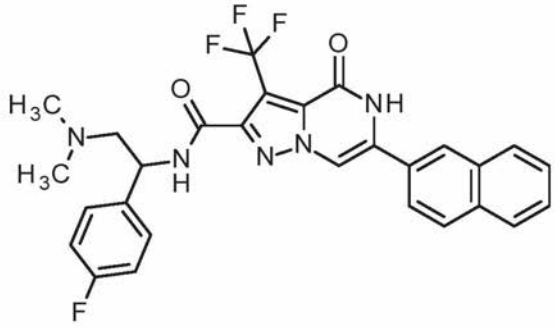
[5299]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-499	N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 47%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，80.0 mg，纯度 91%，195 µmol)；1-环丙基吡咯烷-3-胺—盐酸盐 (1/2) (46.6 mg，234 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。
6-500	N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 41%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-499 的对映异构体（38.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。
6-501	N-[1-环丙基吡咯烷-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  (理论值的 22%，纯度 100%) 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-499 的对映异构体（38.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.20 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。

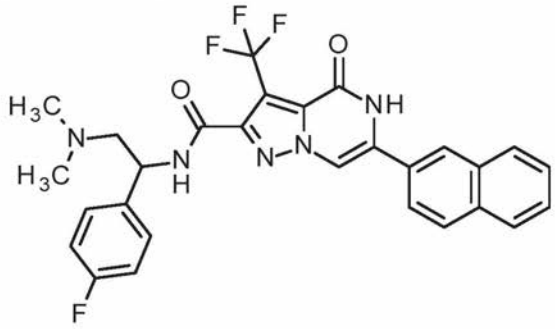
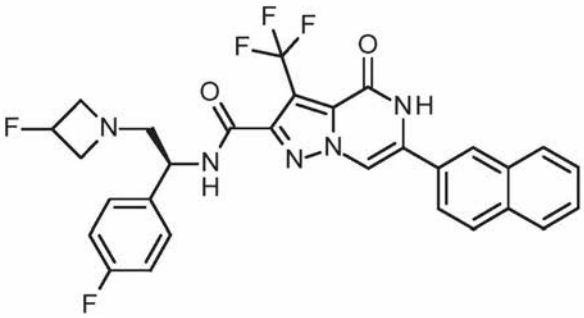
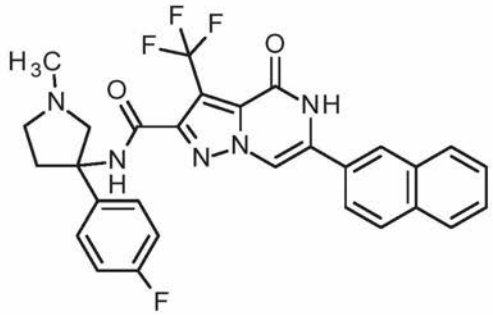
[5300]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-502	N-{2-羟基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基}-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（单一对映异构体）  （理论值的 8%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，58.2 mg，156 µmol)；1-氨基-2-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-醇（单一对映异构体，36.4 mg，156 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$。
6-503	N-[1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 51%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，268 µmol)；1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙-1-胺 (中间体 232A，66.1 mg，295 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.54 分钟; MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$。
6-504	N-[1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 20%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-503 的对映异构体（69.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.52 分钟; MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$。

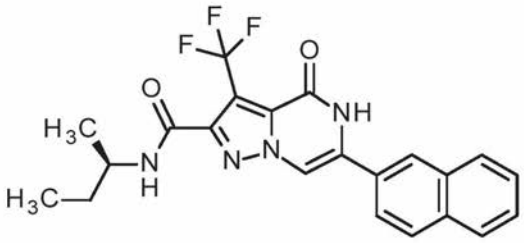
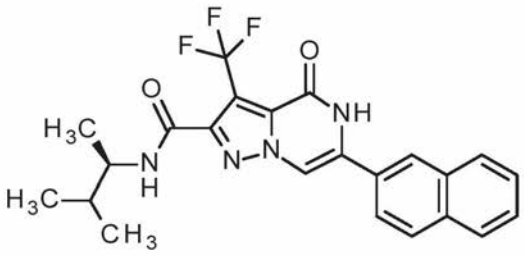
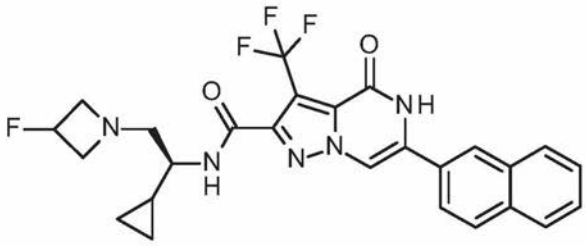
[5301]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-505	N-[1-(4-氟苯基)-2-(吗啉-4-基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 11%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-503 的对映异构体（69.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.53 分钟; MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$。
6-506	N-[2-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 45%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，268 µmol)；1-(4-氟苯基)-N2,N2-二甲基乙-1,2-二胺 (53.7 mg，295 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.43 分钟; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$。
6-507	N-[2-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 35%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-506 的对映异构体（21.0 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.78 分钟; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$。

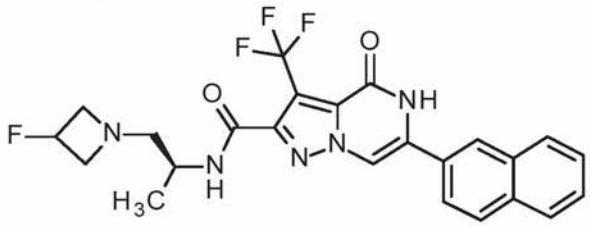
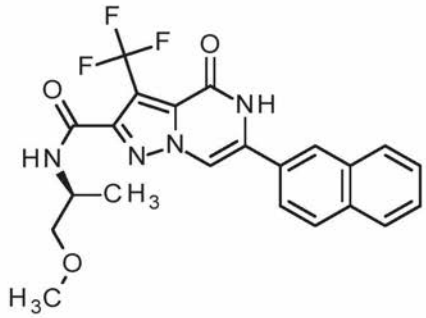
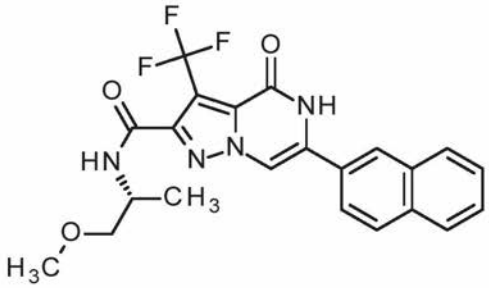
[5302]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-508	N-[2-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 39%，纯度 95%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-506 的对映异构体（21.0 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$。
6-509	N-[(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 99%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100.0mg，纯度 88%，236 µmol)；(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺—盐酸盐 (1/1) (97.7 mg，纯度 90%，354 µmol)；[b]	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.24 (br s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 8.12-7.95 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.28-7.12 (m, 2H), 5.40-4.87 (m, 1H), 3.67-3.38 (m, 2H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.95-2.68 (m, 2H)。
6-510	N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 17%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，241 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯烷-3-胺 (93.7 mg，482 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.39 分钟; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$。

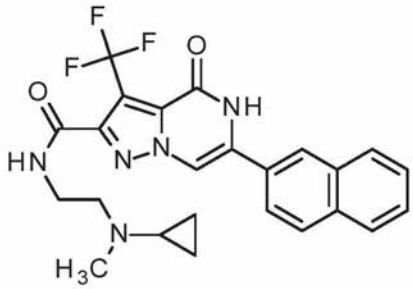
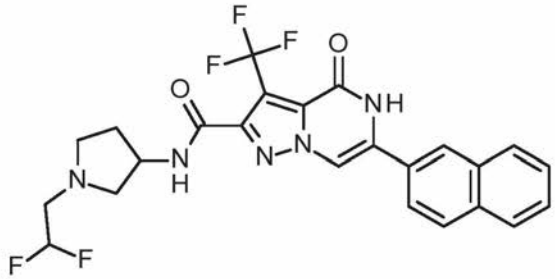
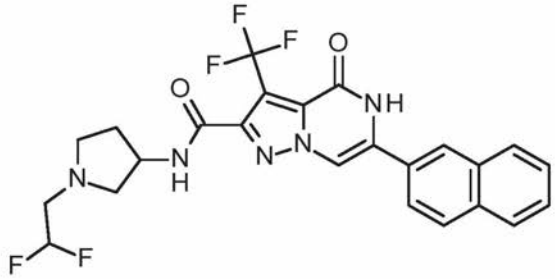
[5303]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-511	N-[(2R)-丁-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，70.0 mg，188 μmol)；(2R)-丁-2-胺 (13.7 mg，188 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.95 分钟; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$。
6-512	N-[(2R)-3-甲基丁-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 98%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，70.0 mg，188 μmol)；(2R)-3-甲基丁-2-胺 (16.3 mg，188 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$。
6-513	N-[(1S)-1-环丙基-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 99%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，纯度 88%，236 μmol)；(1S)-1-环丙基-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)乙-1-胺—盐酸盐 (1/1) (86.1 mg，纯度 80%，354 μmol)；[b]	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.18 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.49-8.34 (m, 2H), 8.11-7.88 (m, 4H), 7.67-7.58 (m, 2H), 5.39-4.95 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.30-2.96 (m, 2H), 2.82-2.54 (m, 2H), 1.04-0.80 (m, 1H), 0.52-0.19 (m, 4H)。

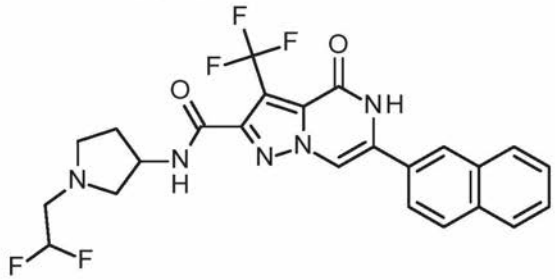
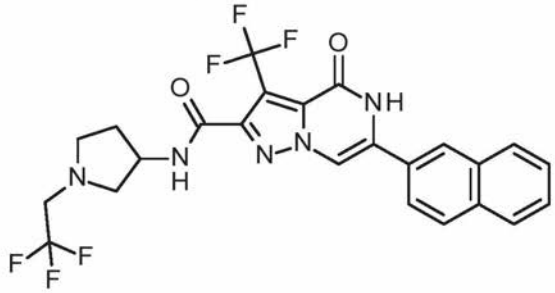
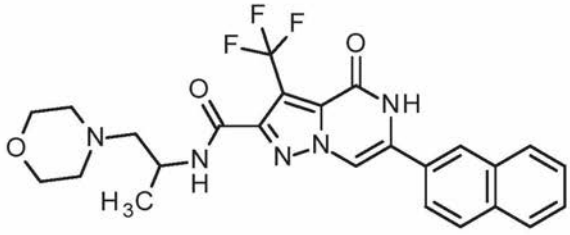
[5304]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-514	N-[(2S)-1-(3-氟氮杂环丁-1-基)丙-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 30%，纯度 99%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，纯度 88%，236 µmol)；(2S)-1-(3-氟氮杂环丁-1-基)丙-2-胺—盐酸盐 (1/2) (90.7 mg，纯度 80%，354 µmol)；[b]	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.26 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.47-8.31 (m, 2H), 8.12-7.88 (m, 4H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.74-7.55 (m, 1H), 5.43-4.97 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 1H), 3.75-3.47 (m, 2H), 3.24-2.95 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 1.12 (d, 3H)。
6-515	N-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 32%，纯度 95%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，50.0 mg，纯度 88%，118 µmol)；(2S)-1-甲氧基丙-2-胺 (10.5 mg，118 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$。
6-516	N-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 95%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，50.0 mg，纯度 88%，118 µmol)；(2R)-1-甲氧基丙-2-胺—盐酸盐 (1/1) (14.8 mg，118 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$。

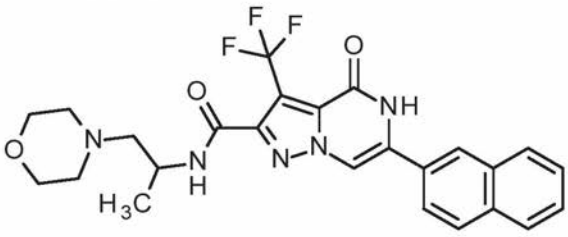
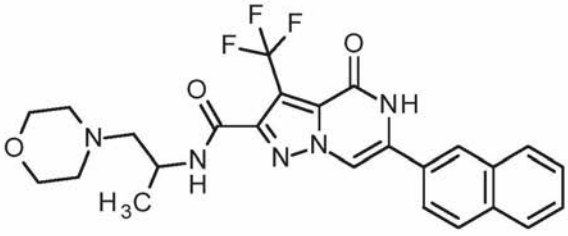
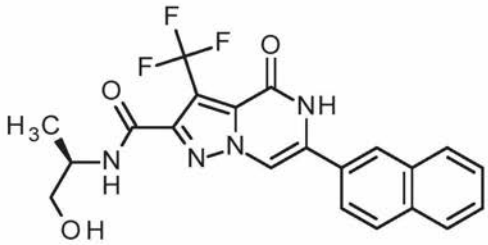
[5305]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-517	N-{2-[环丙基(甲基)氨基]乙基}-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，80.0 mg，纯度 91%，195 µmol)；N-环丙基-N-甲基乙-1,2-二胺 (26.7 mg，234 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.19 分钟; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$。
6-518	N-[1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体的混合物 9:1）  （理论值的 42%，纯度 98%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，80.0 mg，纯度 91%，195 µmol)；1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-胺（对映异构体的混合物 9:1；35.1 mg，234 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.34 分钟; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$。
6-519	N-[1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 3%，纯度 98%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-518 的对映异构体（35.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.35 分钟; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$。

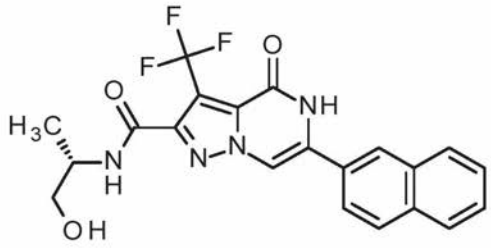
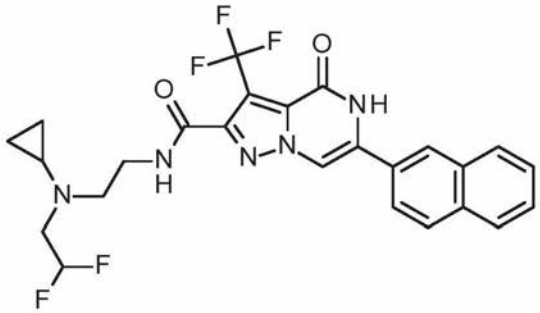
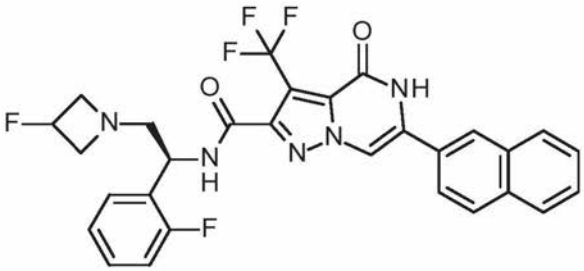
[5306]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-520	N-[1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 71%，纯度 98%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-518 的对映异构体（35.8 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.35 分钟; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$。
6-521	6-(萘-2-基)-4-氧代-N-[(3R)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 5%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，80.0 mg，纯度 91%，195 µmol)；1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺 (39.4 mg，234 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.90 分钟; MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$。
6-522	N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 60%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，268 µmol)；1-(吗啉-4-基)丙-2-胺 (42.5 mg，295 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$。

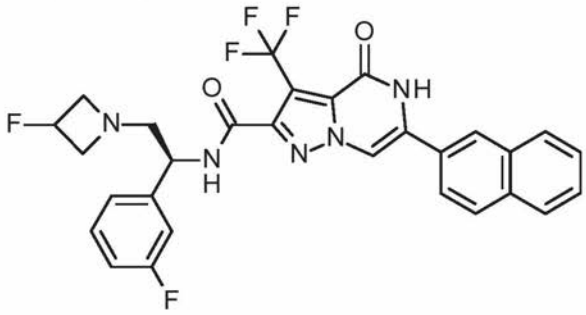
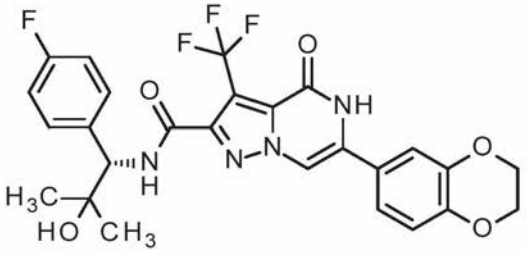
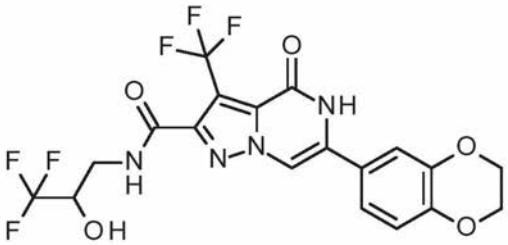
[5307]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-523	N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 41%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-522 的对映异构体（69.0 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.69 分钟; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$。
6-524	N-[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 42%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-522 的对映异构体（69.0 mg）获得。	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.69 分钟; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$。
6-525	N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 50%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，80.0 mg，纯度 91%，195 µmol)；(2R)-2-氨基丙-1-醇 (46 µl，590 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.47 分钟; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$。

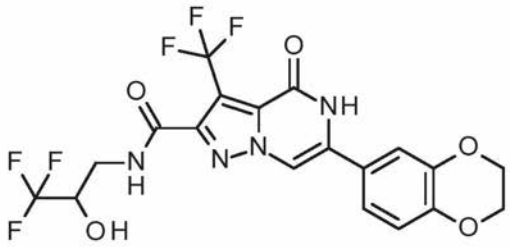
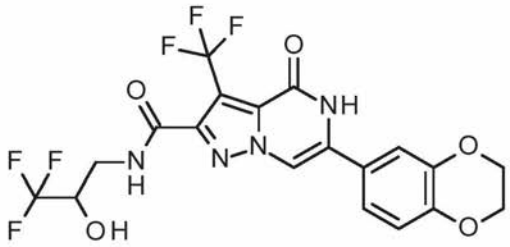
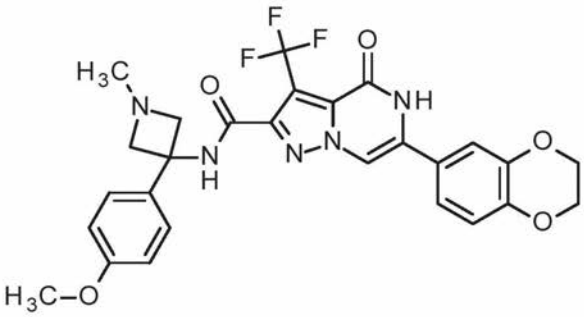
[5308]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-526	N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，80.0 mg，纯度 91%，195 µmol)；(2S)-2-氨基丙-1-醇 (46 µl，590 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.47 分钟; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$。
6-527	N-{2-[环丙基(2,2-二氟乙基)氨基]乙基}-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 46%，纯度 96%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，80.0 mg，纯度 91%，195 µmol)；N-环丙基-N-(2,2-二氟乙基)乙-1,2-二胺 (38.4 mg，234 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 520 $[M+H]^+$。
6-528	N-[(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-(2-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 10%，纯度 95%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，纯度 99%，265 µmol)；(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-(2-氟苯基)乙-1-胺—盐酸盐 (1/1) (68.7 mg，纯度 80%，221 µmol)；[a]	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.25 (br s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.22-7.96 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 5.35-5.01 (m, 2H), 3.69-3.48 (m, 2H), 3.31-3.05 (m, 2H), 2.95-2.71 (m, 2H)。

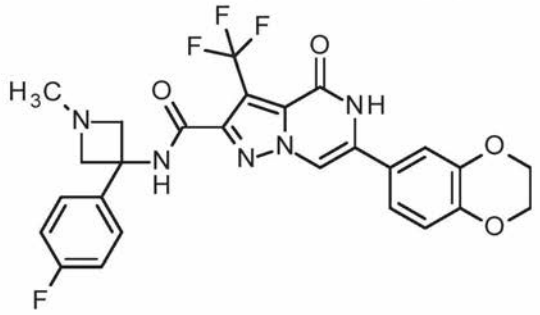
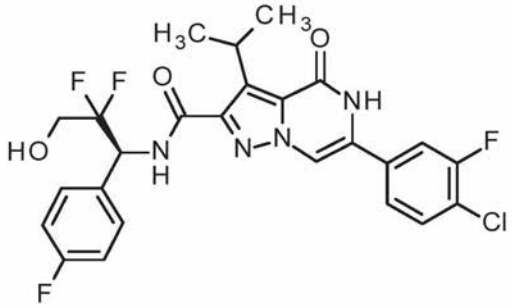
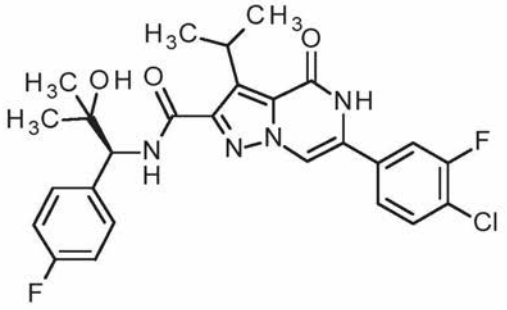
[5309]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-529	N-[(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-(3-氟苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 99%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 35A，100 mg，纯度 99%，265 µmol)；(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-(3-氟苯基)乙-1-胺—盐酸盐 (1/1) (61.1 mg，纯度 90%，221 µmol)；[a]	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12.28 (br s, 1H), 9.27-9.19 (m, 1H), 8.47-8.35 (m, 2H), 8.10-7.96 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 1H), 5.29-4.98 (m, 2H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H)。
6-530	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 52%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 306A，70.0 mg，184 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，37.0 mg，202 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.72 分钟; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$。
6-531	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 59%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 306A，90.0 mg，236 µmol)；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (43.0 mg，260 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.52 分钟; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$。

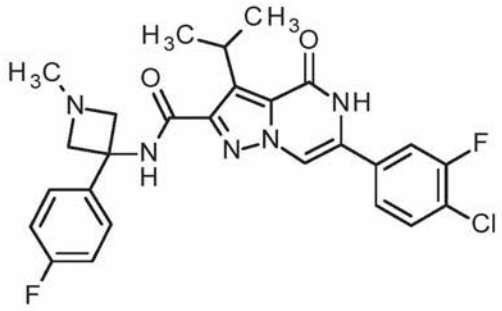
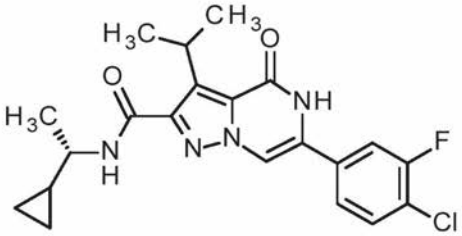
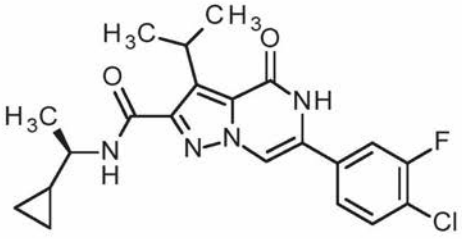
[5310]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-532	6-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体1）  （理论值的 30%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-531 的对映异构体（62.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.49 分钟; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$。
6-533	6-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体2）  （理论值的 30%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-531 的对映异构体（62.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.48 分钟; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$。
6-534	6-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 100%） 6-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 306A，60.0 mg，157 µmol)；3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 109A，33.3 mg，173 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$。

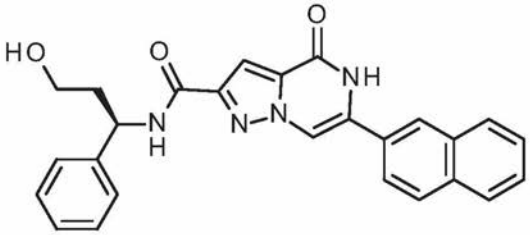
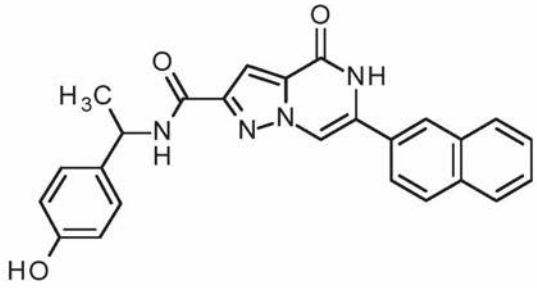
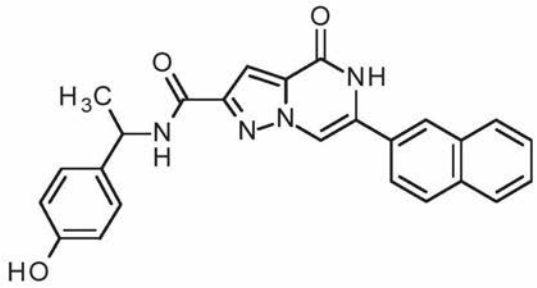
[5311]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-535	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 74%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 306A，90.0 mg，236 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，46.8 mg，260 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.16 分钟; MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$。
6-536	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 275A，70.0 mg，200 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，49.3 mg，240 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.10 分钟; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$。
6-537	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （定量，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 275A，250 mg，715 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (173 mg，786 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.13 分钟; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$。

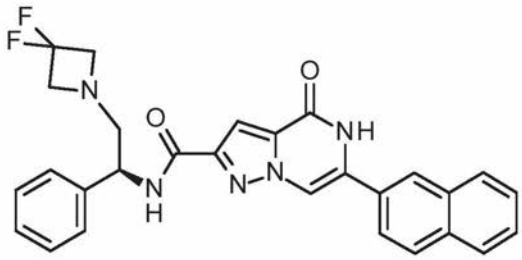
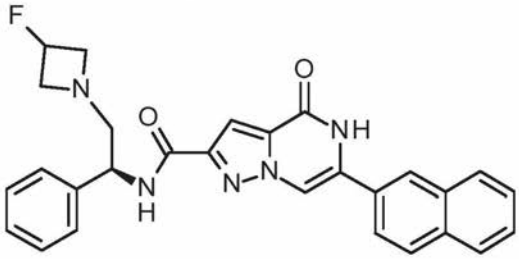
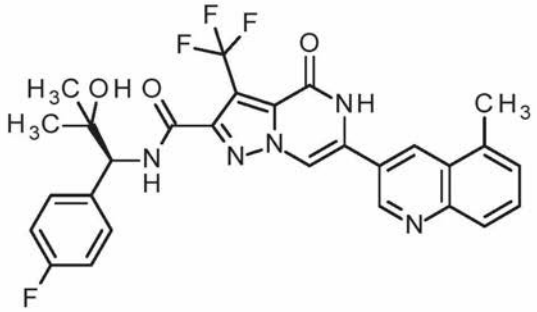
[5312]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-538	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 70%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 275A，70.0 mg，200 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，43.3 mg，240 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.46 分钟; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$。
6-539	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 68%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 275A，70.0 mg，200 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (20.5 mg，240 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$。
6-540	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 76%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 275A，70.0 mg，200 µmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (20.5 mg，240 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$。

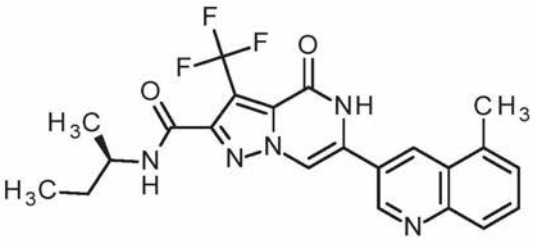
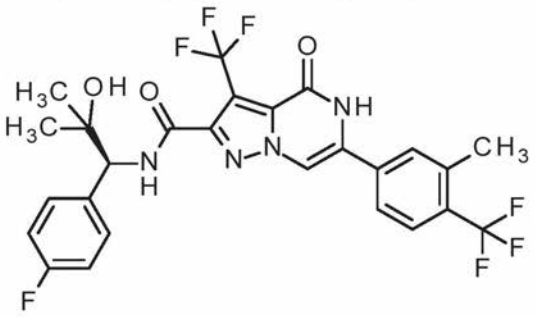
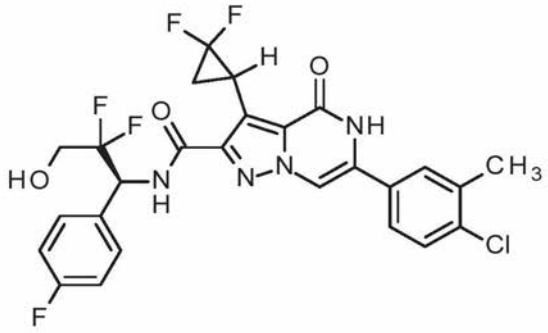
[5313]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-541	N-[(1R)-3-羟基-1-苯基丙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 20%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 3 A，100 mg，328 μmol)；(3R)-3-氨基-3-苯基丙-1-醇 (49.5 mg，328 μmol)；[e]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.67 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-542	N-[-1-(4-羟基苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 44%，纯度 99%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 1-136 的对映异构体（45.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.62 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。
6-543	N-[-1-(4-羟基苯基)乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 50%，纯度 99%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 1-136 的对映异构体（45.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.62 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。

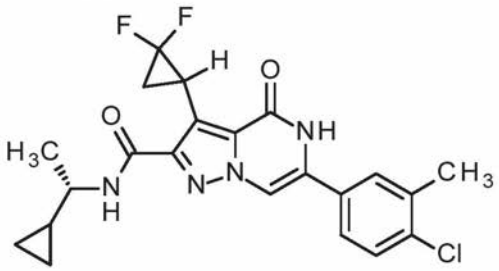
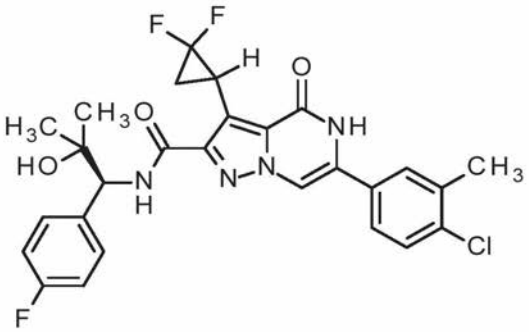
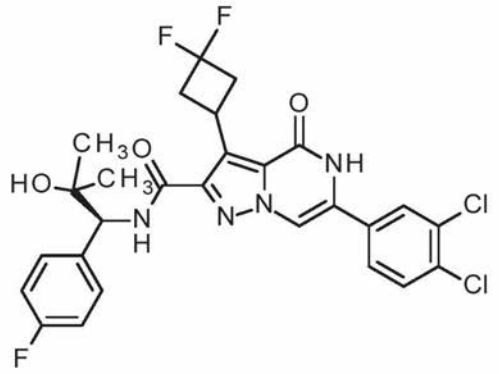
[5314]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-544	N-[(1S)-2-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 100%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 3A，493 mg，1.61 mmol)；(1S)-2-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-1-苯基乙-1-胺 (490 mg，纯度 70%，1.61 mmol)；[b]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.85 分钟; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$。
6-545	N-[(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-苯乙基]-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 2%，纯度 97%） 6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 3A，197 mg，645 µmol)；(1S)-2-(3-氟氮杂环丁-1-基)-1-苯基乙-1-胺 (313 mg，纯度 40%，645 µmol)；[b]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$。
6-546	N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 20%，纯度 100%） 6-(5-甲基喹啉-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 303A，70.0 mg，180 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，36.3 mg，198 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$。

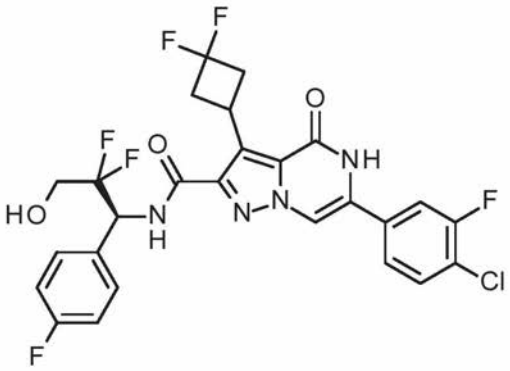
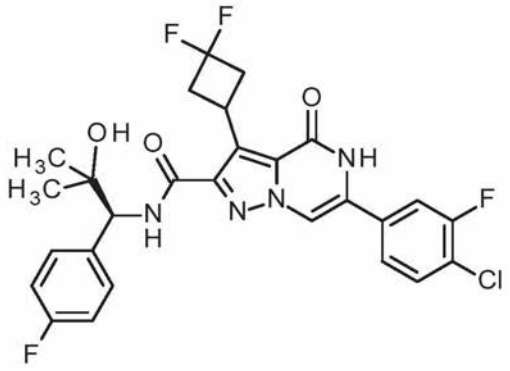
[5315]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-547	N-[(2R)-丁-2-基]-6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 100%） 6-(5-甲基噻唑-3-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 303A，70.0 mg，180 μmol)；(2R)-丁-2-胺 (14.5 mg，198 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.70 分钟; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$。
6-548	N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  (理论值的 58%，纯度 100%) 6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 300A，70.0 mg，173 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，34.8 mg，190 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$。
6-549	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（立体异构体的混合物）  （理论值的 71%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 359A，60.0 mg，158 μmol);(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，34.0 mg，166 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$。

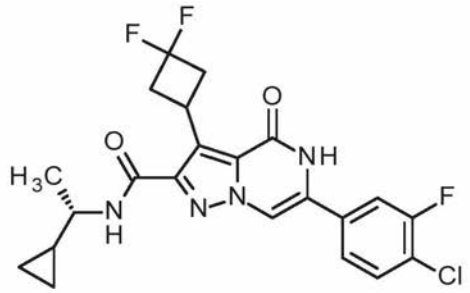
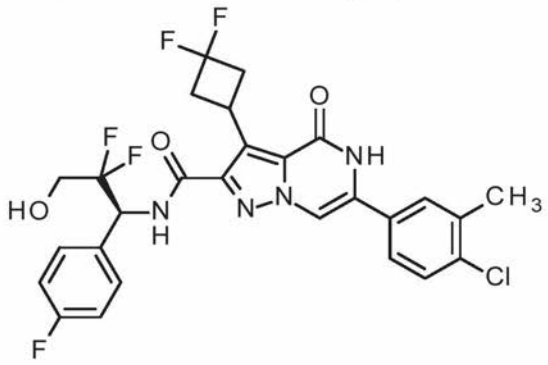
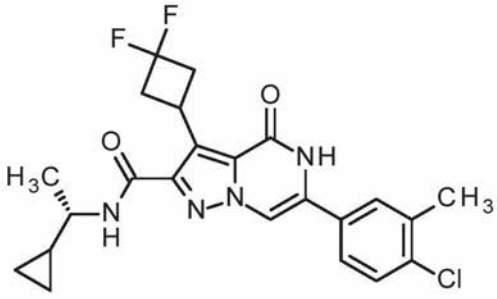
[5316]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-550	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（立体异构体的混合物）  （理论值的 72%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 359A，60.0 mg，158 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (18 μl，170 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$。
6-551	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（立体异构体的混合物）  （理论值的 69%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 359A，60.0 mg，158 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (36.4 mg，166 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$。
6-552	6-(3,4-二氯苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 99%） 6-(3,4-二氯苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 366A，60.0 mg，145 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，31.0 mg，纯度 90%，152 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.31 分钟; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$。

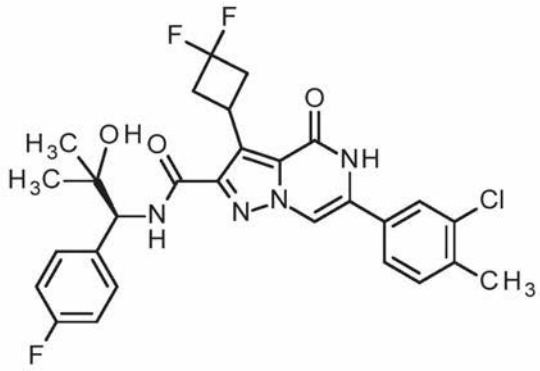
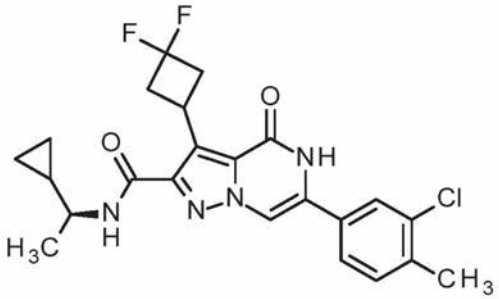
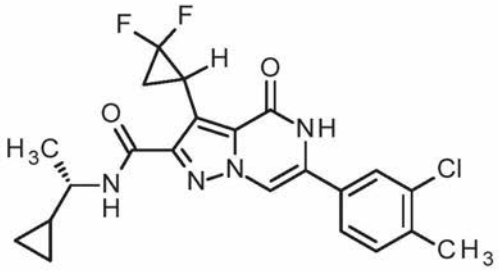
[5317]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-553	N-[(1S)-1-环丙基乙基]-6-(3,4-二氯苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 77%，纯度 100%） 6-(3,4-二氯苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 366A，60.0 mg，145 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (16 µl，150 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.39 分钟; MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$。
6-554	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 60%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 369A，52.0 mg，131 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，28.2 mg，137 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$。
6-555	6-(4-氯-3-氟-苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基-丙基]-4-氧代-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 369A，52.0 mg，131 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (30.2 mg，137 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$。

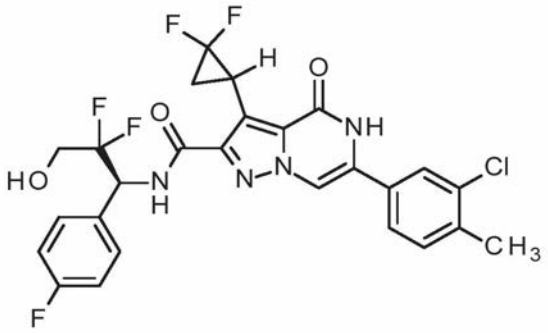
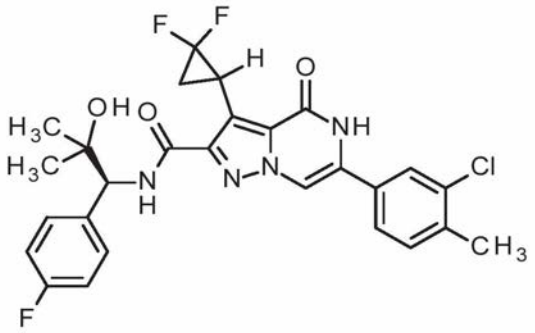
[5318]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-556	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 369A，52.0 mg，131 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (15 μl，140 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$。
6-557	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 46%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 372A，60.0 mg，152 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，32.8 mg，160 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$。
6-558	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 372A，60.0 mg，152 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (17 μl，160 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.38 分钟; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$。

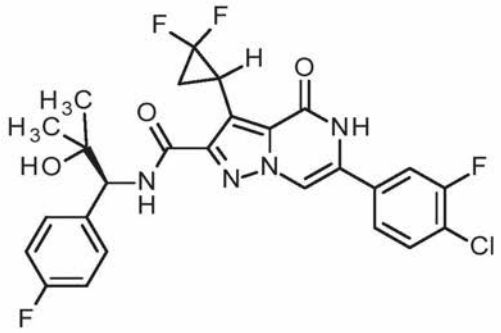
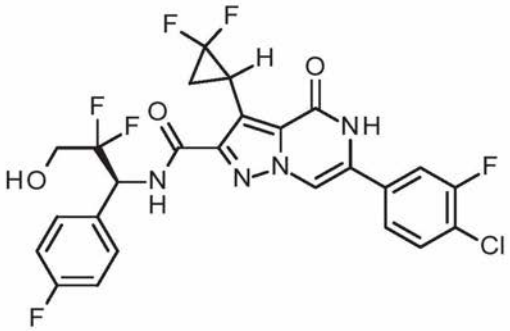
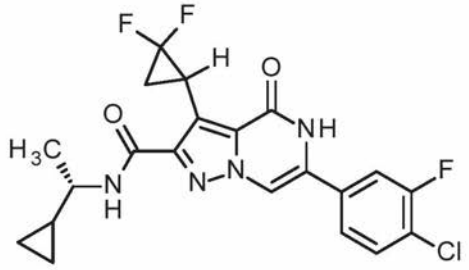
[5319]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-559	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 375A，60.0 mg，152 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，30.7 mg，168 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.28 分钟; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$。
6-560	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 64%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(3,3-二氟环丁基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 375A，60.0 mg，152 µmol);(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (18 µl，170 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.37 分钟; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$。
6-561	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体的混合物）  （理论值的 83%，纯度 99%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 378A，75.0 mg，197 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (22 µl，210 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$。

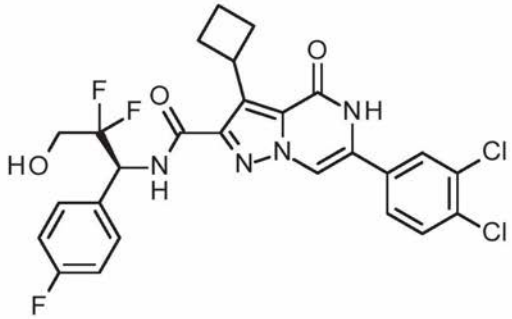
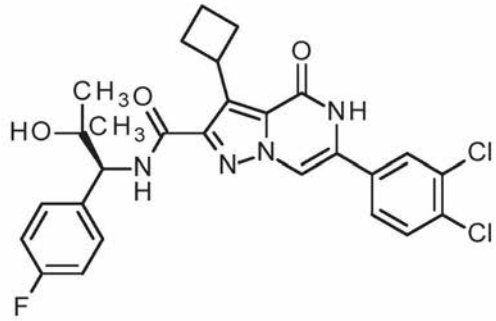
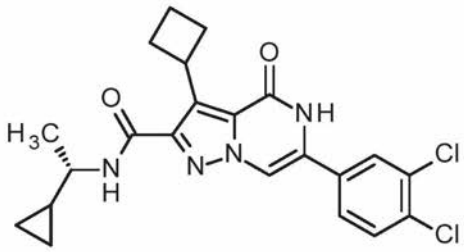
[5320]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-562	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体的混合物）  （理论值的 67%，纯度 99%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 378A，75.0 mg，197 µmol);(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，42.5 mg，207 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$。
6-563	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体的混合物）  （理论值的 71%，纯度 100%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 378A，75.0 mg，197 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (45.6 mg，207 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$。

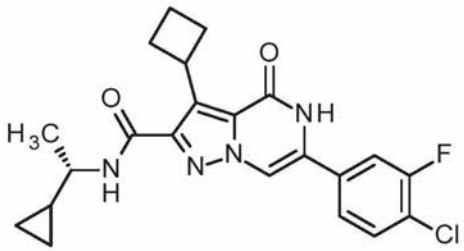
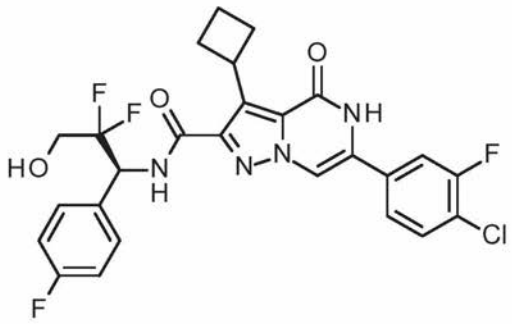
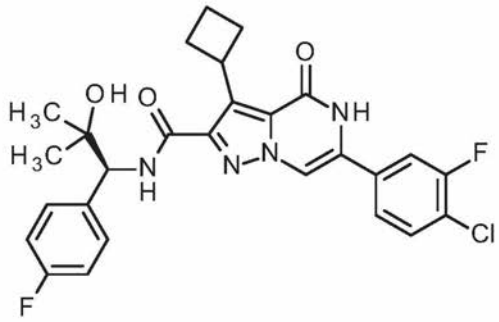
[5321]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-564	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-[-2,2-二氟环丙基]-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体的混合物）  （理论值的 58%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 381A，77.0 mg，201 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (46.3 mg，211 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIneg): m/z = 547 $[M-H]^-$。
6-565	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体的混合物）  （理论值的 62%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 381A，77.0 mg，201 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，43.2 mg，211 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.10 分钟; MS (ESIneg): m/z = 569 $[M-H]^-$。
6-566	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体的混合物）  （理论值的 73%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-[2,2-二氟环丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 381A，77.0 mg，201 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (22 µl，210 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.04 分钟; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$。

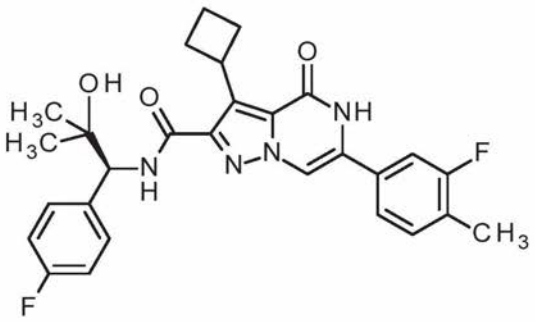
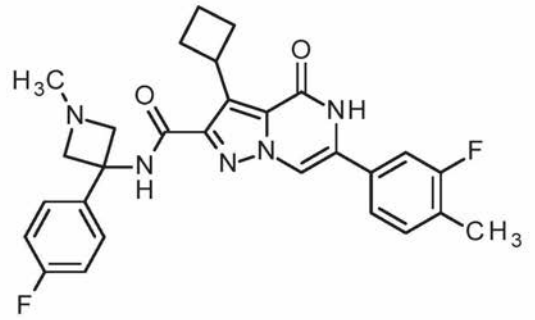
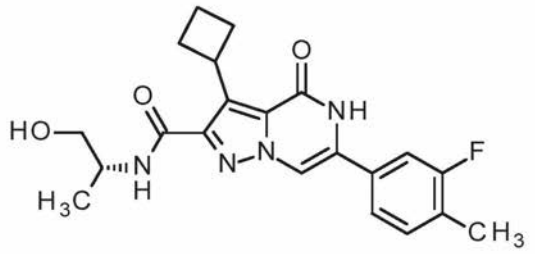
[5322]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-567	3-环丁基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 100%） 3-环丁基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 389A，60.0 mg，159 μmol）；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇（中间体 265A，34.2 mg，167 μmol）；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.31 分钟; MS (ESIneg): m/z = 563 [M-H]⁻。
6-568	3-环丁基-6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%） 3-环丁基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 389A，60.0 mg，159 μmol）；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (36.6 mg，167 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.28 分钟; MS (ESIneg): m/z = 541 [M-H]⁻。
6-569	3-环丁基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 74%，纯度 100%） 3-环丁基-6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸（中间体 389A，60.0 mg，159 μmol）；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (18 μl，170 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.45 分钟; MS (ESIneg): m/z = 443 [M-H]⁻。

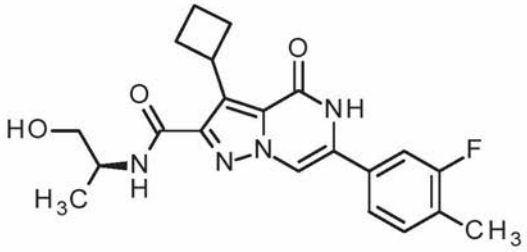
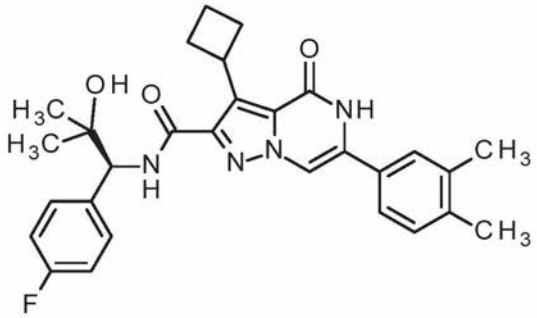
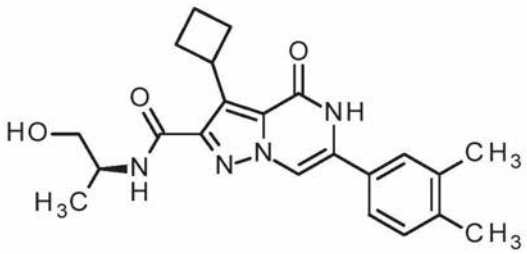
[5323]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-570	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 70%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 392A，60.0 mg，166 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (19 μl，170 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.35 分钟; MS (ESIneg): m/z = 427 $[M-H]^-$。
6-571	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 56%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 392A，60.0 mg，166 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，35.7 mg，174 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.14 分钟; MS (ESIneg): m/z = 547 $[M-H]^-$。
6-572	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 392A，60.0 mg，166 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1)　(38.3 mg，174 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$。

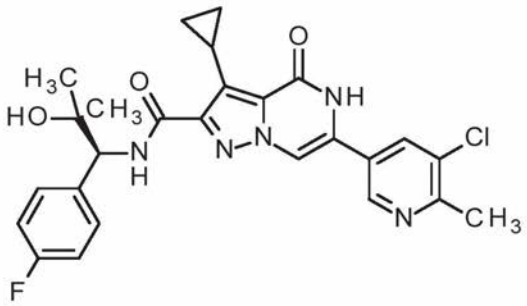
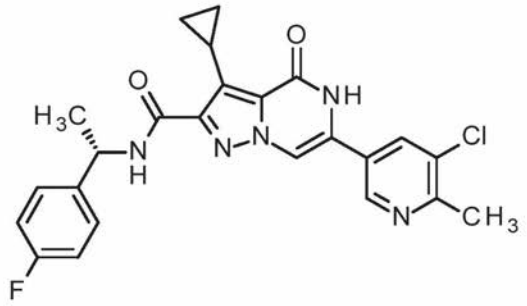
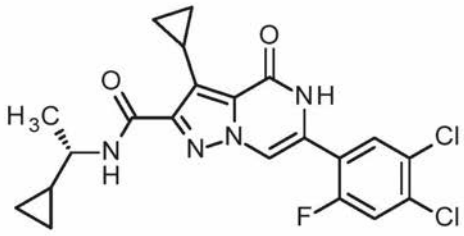
[5324]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-573	3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 46%，纯度 99%） 3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 396A，47.0 mg，138 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，27.8 mg，151 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 507 $[M+H]^+$。
6-574	3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 52%，纯度 95%） 3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(中间体 396A，47.0 mg，138 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-(中间体 46A，27.3 mg，151 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.46 分钟; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$。
6-575	3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 95%） 3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 396A，47.0 mg，138 µmol)；(2R)-2-氨基丙-1-醇 (12 µl，纯度 98%，150 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.67 分钟; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$。

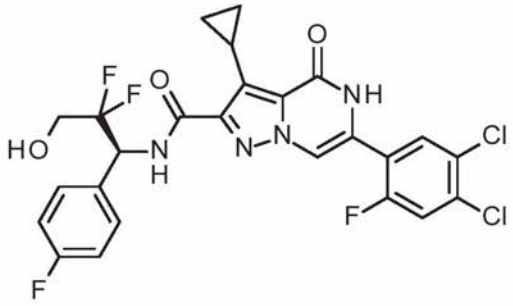
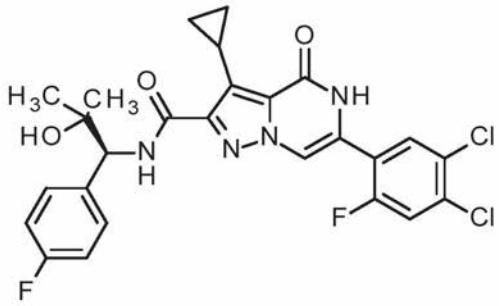
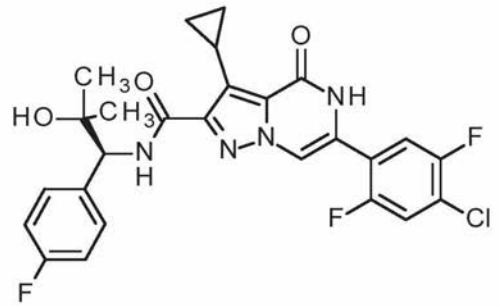
[5325]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-576	3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 100%） 3-环丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 396A，47.0 mg，138 µmol)；2S)-2-氨基丙-1-醇 (12 µl，纯度 98%，150 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.68 分钟; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$。
6-577	3-环丁基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 95%） 3-环丁基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 399A，43.0 mg，127 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，25.7 mg，140 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.21 分钟; MS (ESIneg): m/z = 501 $[M-H]^-$。
6-578	3-环丁基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 68%，纯度 98%） 3-环丁基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 399A，43.0 mg，127 µmol)；(2S)-2-氨基丙-1-醇 (11 µl，纯度 98%，140 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.72 分钟; MS (ESIneg): m/z = 393 $[M-H]^-$。

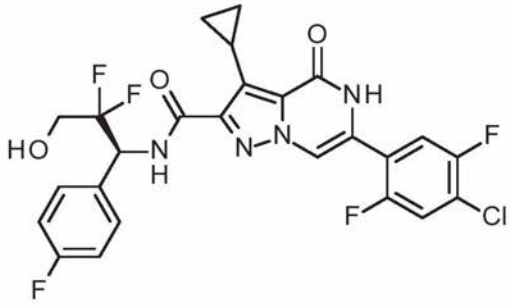
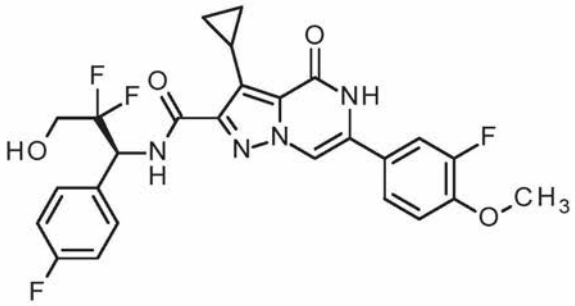
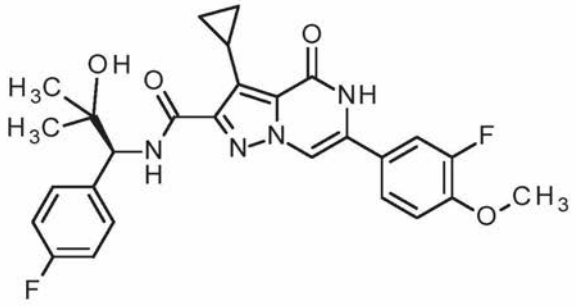
[5326]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-579	6-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%） 6-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 403A，60.0 mg，174 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，35.1 mg，191 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.84 分钟; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$。
6-580	6-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 14%，纯度 100%） 6-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 403A，60.0 mg，174 µmol)；(1S)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺 (26 µl，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$。
6-581	3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 34%，纯度 98%） 3-环丙基-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 407A，60.0 mg，157 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (18 µl，160 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.17 分钟; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$。

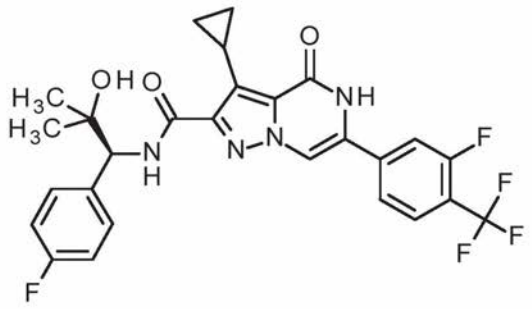
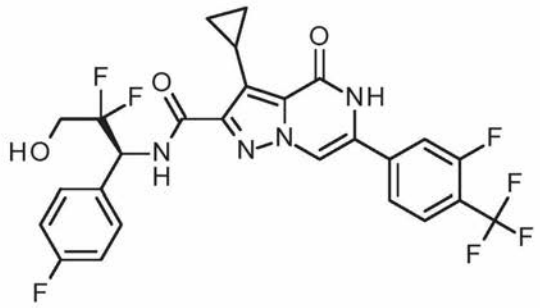
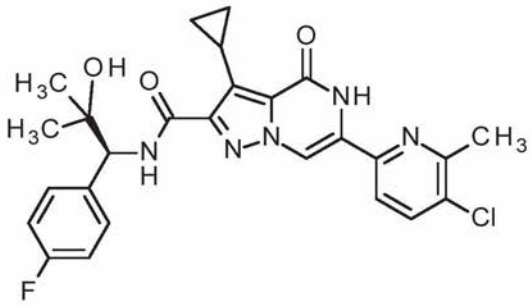
[5327]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-582	3-环丙基-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 64%，纯度 98%） 3-环丙基-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 407A，60.0 mg，157 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，33.8 mg，165 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$。
6-583	3-环丙基-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 69%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(4,5-二氯-2-氟苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 407A，60.0 mg，157 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (36.2 mg，165 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.19 分钟; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$。
6-584	6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 98%） 6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 411A，60.0 mg，164 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，33.1 mg，180 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$。

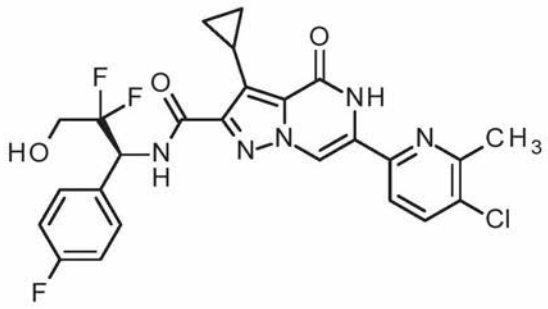
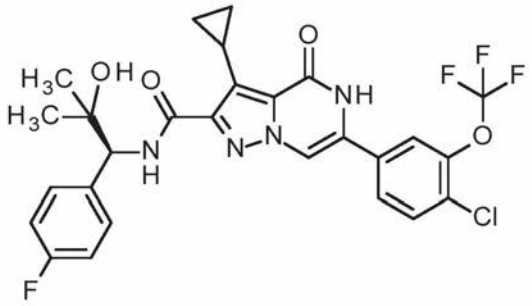
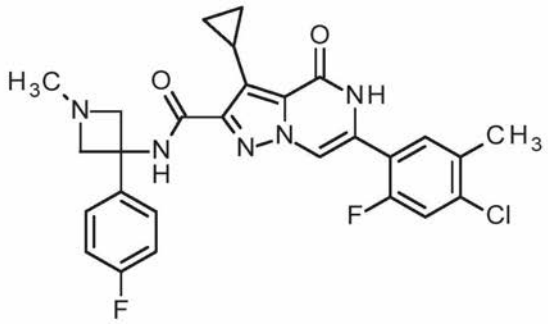
[5328]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-585	6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 100%） 6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 411A，60.0 mg，164 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，35.3 mg，172 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$。
6-586	3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 9%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 415A，76.0 mg，221 µmol);(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，47.7 mg，232 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.88 分钟; MS (ESIneg): m/z = 529 $[M-H]^-$。
6-587	3-环丙基-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 67%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 415A，76.0 mg，221 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (中间体 36A，51.1 mg，232 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.89 分钟; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$。

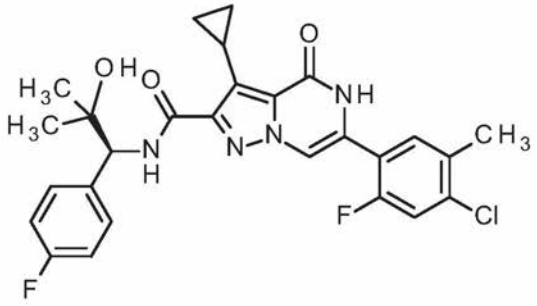
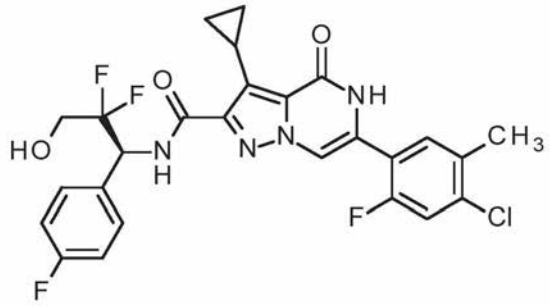
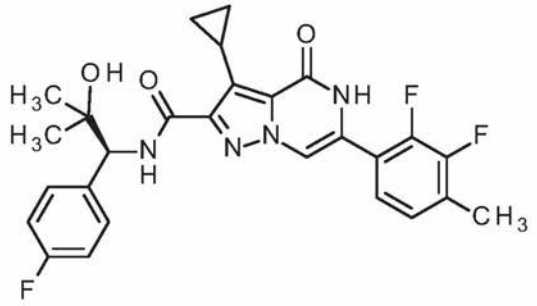
[5329]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-588	3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 26%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 418A，60.0 mg，157 µmol)；甲酸—(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (1/1) (54.4 mg，纯度 73%，173 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.06 分钟; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$。
6-589	3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 418A，60.0 mg，157 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，33.9 mg，165 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.05 分钟; MS (ESIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$。
6-590	6-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 100%） 6-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 422A，60.0 mg，纯度 93%，162 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (37.3 mg，170 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.83 分钟; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$。

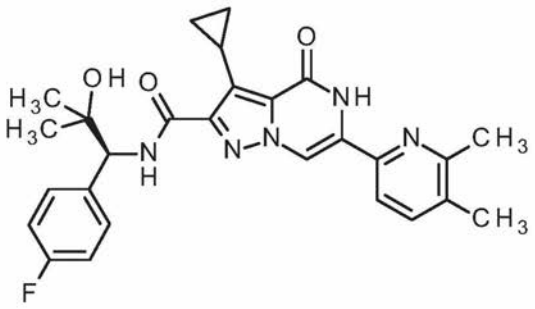
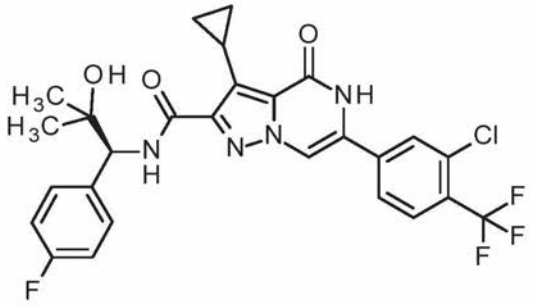
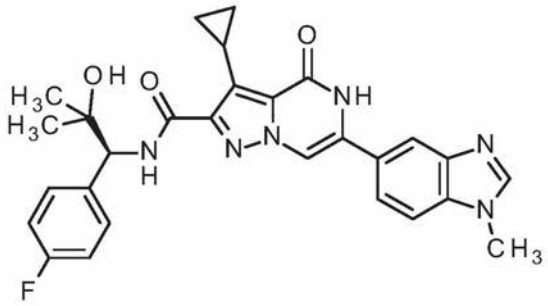
[5330]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-591	6-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 28%，纯度 95%） 6-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 422A，60.0 mg，纯度 93%，162 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，34.8 mg，170 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$。
6-592	6-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 62%，纯度 100%） 6-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 426A，71.0 mg，172 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (39.6 mg，180 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.20 分钟; MS (ESIneg): m/z = 577 $[M-H]^-$。
6-593	6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 22%，纯度 100%） 6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 429A，60.0 mg，166 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，32.9 mg，182 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.51 分钟; MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$。

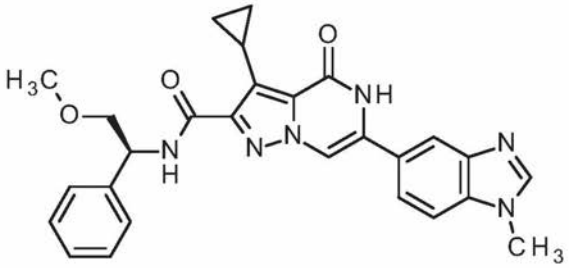
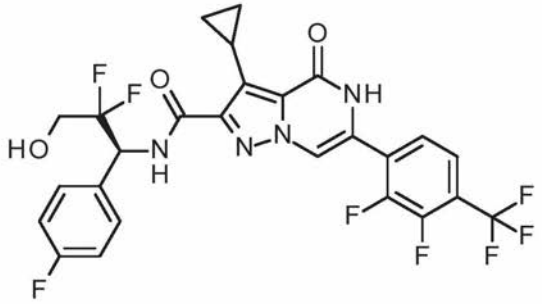
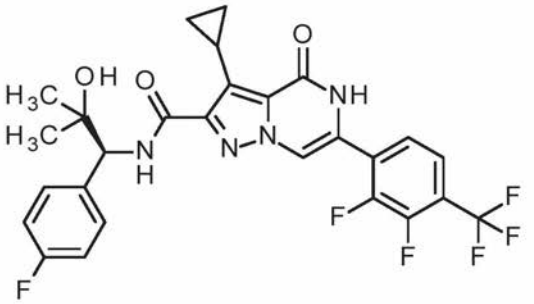
[5331]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-594	6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 45%，纯度 100%） 6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 429A，60.0 mg，166 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，47.8 mg，纯度 70%，182 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$。
6-595	6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 78%，纯度 100%） 6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 429A，60.0 mg，166 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，35.7 mg，174 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$。
6-596	3-环丙基-6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 432A，60.0 mg，纯度 95%，165 μmol)；甲酸—(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (1/1) (57.0 mg，纯度 73%，182 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$。

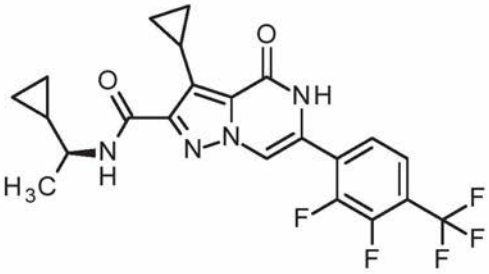
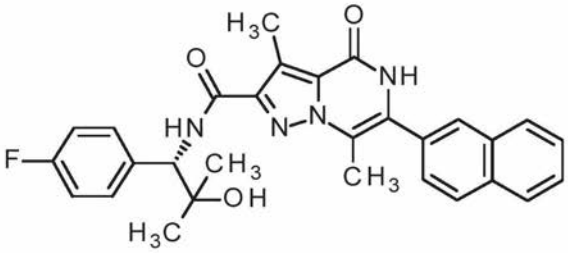
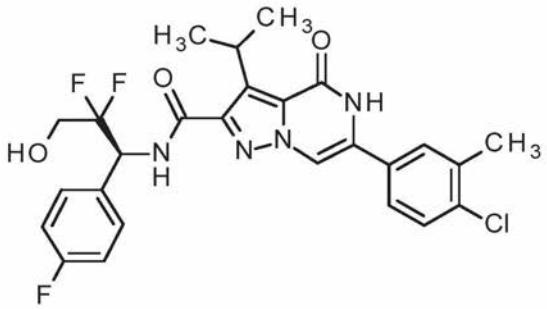
[5332]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-597	3-环丙基-6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 436A，60.0 mg，185 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，37.3 mg，203 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$。
6-598	6-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 97%） 6-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 440A，60.0 mg，151 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，30.4 mg，166 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.14 分钟; MS (ESIneg): m/z = 561 $[M-H]^-$。
6-599	3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 24%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 443A，60.0 mg，172 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，41.7 mg，纯度 83%，189 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.41 分钟; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$。

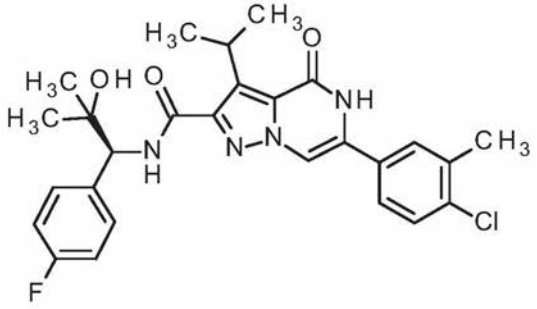
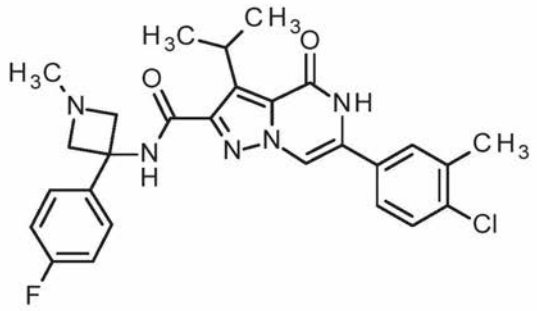
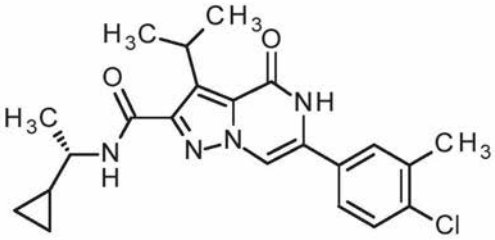
[5333]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-600	3-环丙基-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 443A，88.0 mg，252 µmol)；(1S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺 (41 µl，280 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.42 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。
6-601	3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 446A，60.0 mg，150 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，33.9 mg，165 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.08 分钟; MS (ESIneg): m/z = 585 $[M-H]^-$。
6-602	3-环丙基-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 36%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 446A，60.0 mg，150 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，30.3 mg，165 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.08 分钟; MS (ESIneg): m/z = 563 $[M-H]^-$。

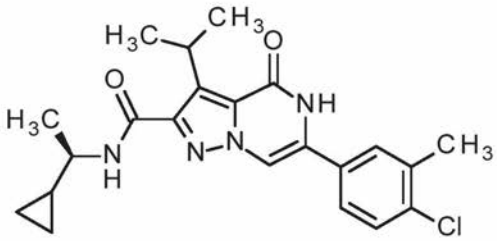
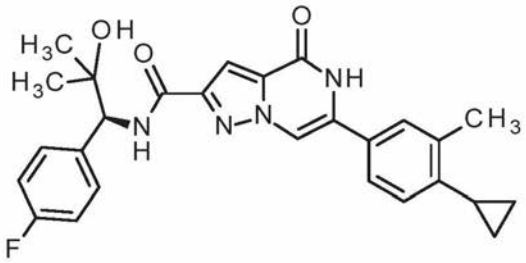
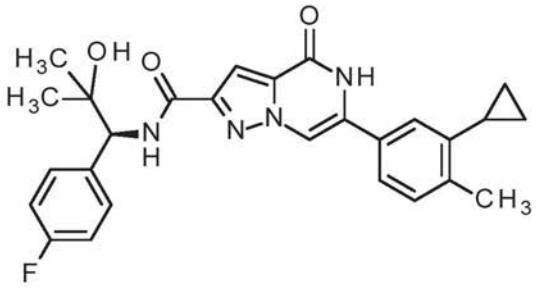
[5334]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-603	3-环丙基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 72%，纯度 100%） 3-环丙基-6-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 446A，60.0 mg，150 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (18 µl，170 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.15 分钟; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M-H]^-$。
6-604	N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 8%，纯度 95%） 3,7-二甲基-6-(萘-2-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 57A，70.0 mg，210 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，42.3 mg，231 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIneg): m/z = 497 $[M-H]^-$。
6-605	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 60%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 327A，70.0 mg，202 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，49.8 mg，243 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$。

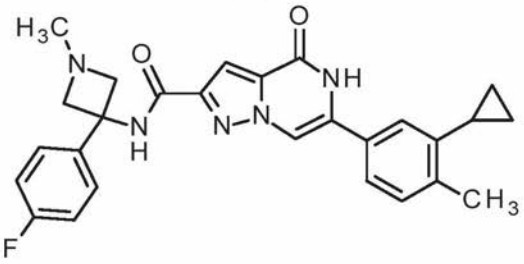
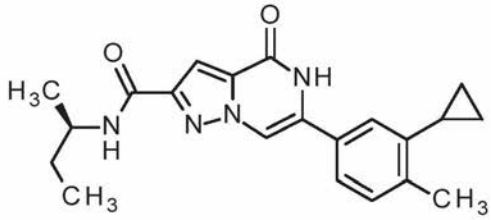
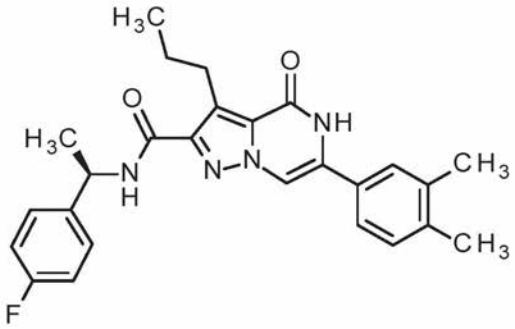
[5335]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-606	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 62%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 327A，70.0 mg，202 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，44.5 mg，243 μmol)；[a]	LC-MS [方法 11]: Rt = 4.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$。
6-607	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 65%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 327A，70.0 mg，202 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，43.8 mg，243 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$。
6-608	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 69%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 327A，70.0 mg，202 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (20.7 mg，243 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.33 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。

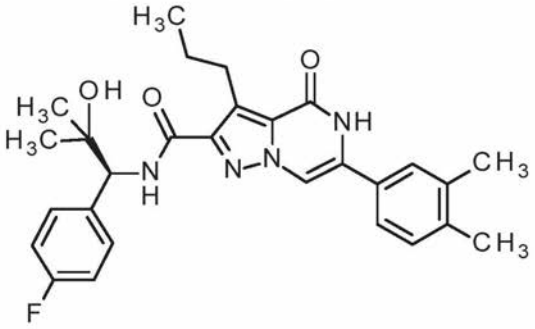
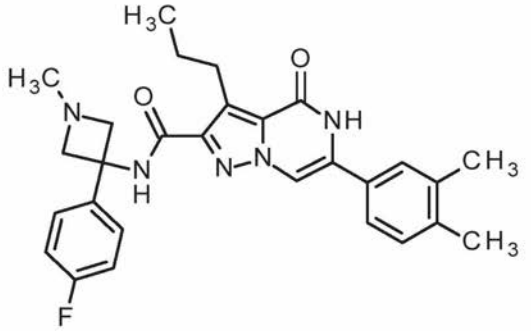
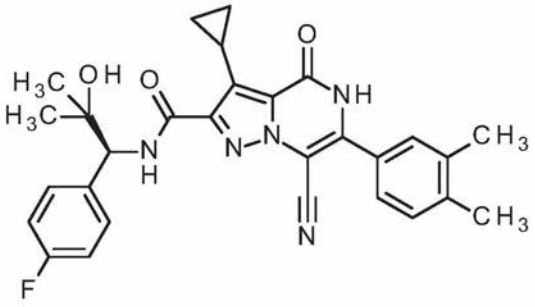
[5336]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-609	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1R)-1-环丙基乙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 327A，70.0 mg，202 µmol)；(1R)-1-环丙基乙-1-胺 (20.7 mg，243 µmol)，[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.21 分钟; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$。
6-610	6-(4-环丙基-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 65%，纯度 100%） 6-(4-环丙基-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 336A，43.0 mg，139 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，28.0 mg，153 µmol)，[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.96 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-611	6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 97%） 6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 341A，70.0 mg，226 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，45.6 mg，249 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。

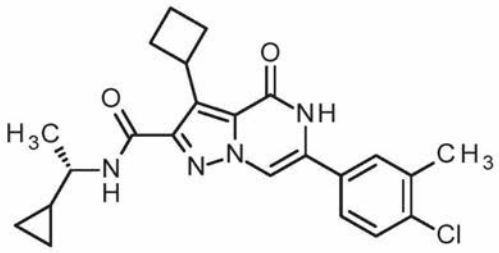
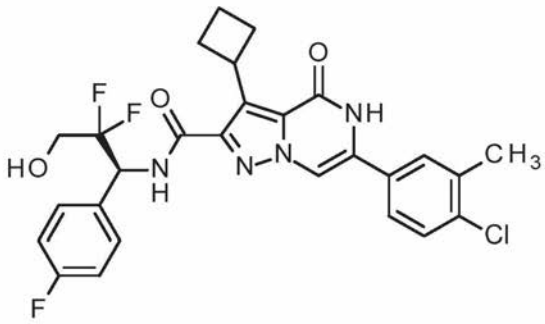
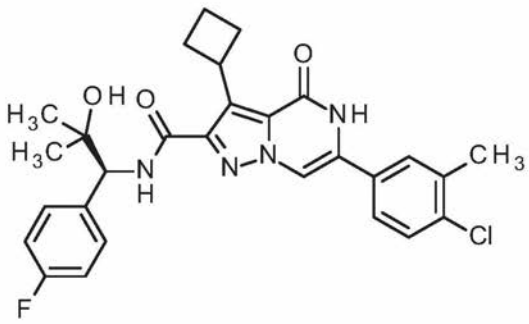
[5337]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-612	6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 55%，纯度 100%） 6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 341A，70.0 mg，226 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，44.9 mg，249 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.36 分钟; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$。
6-613	N-[(2R)-丁-2-基]-6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 49%，纯度 100%） 6-(3-环丙基-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 341A，70.0 mg，226 µmol)；(2R)-丁-2-胺 (18.2 mg，249 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.93 分钟; MS (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$。
6-614	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 59%，纯度 94%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 345A，70.0 mg，215 µmol)；(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺 (29.9 mg，215 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.22 分钟; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$。

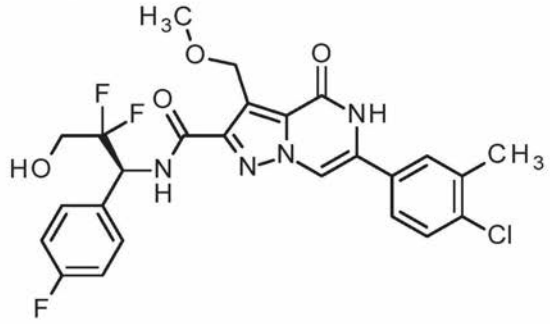
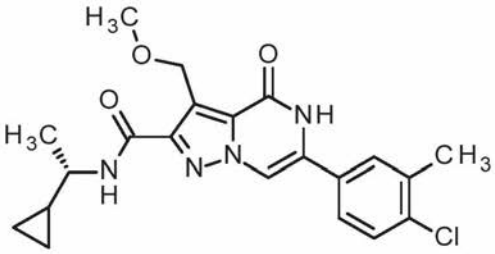
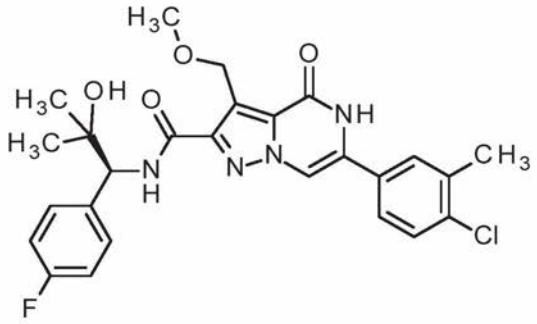
[5338]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-615	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 94%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 345A，70.0 mg，215 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，39.4 mg，215 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.18 分钟; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$。
6-616	6-(3,4-二甲基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 100%） 6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-3-丙基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 345A，70.0 mg，215 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，38.8 mg，215 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.47 分钟; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$。
6-617	7-氰基-3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 33%，纯度 100%） 7-氰基-3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 351A，10.0 mg，28.7 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，5.79 mg，31.6 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.07 分钟; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$。

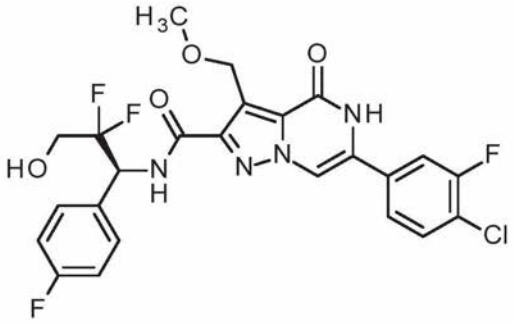
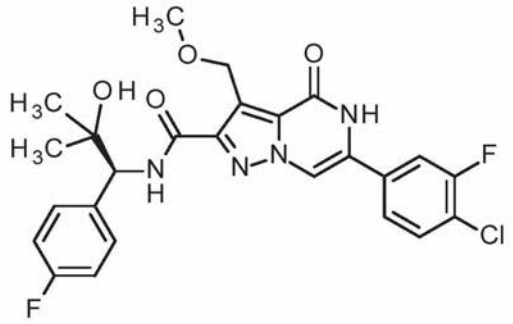
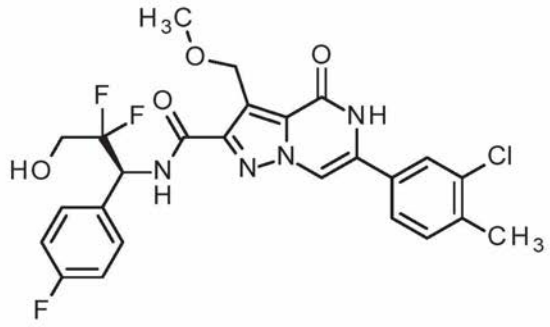
[5339]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-618	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 386A，60.0 mg，168 μmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (19 μl，180 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.36 分钟; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$。
6-619	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 386A，60.0 mg，168 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，36.1 mg，176 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.34 分钟; MS (ESIneg): m/z = 543 $[M-H]^-$。
6-620	6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-环丁基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 386A，60.0 mg，168 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，35.8 mg，纯度 90%，176 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.34 分钟; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$。

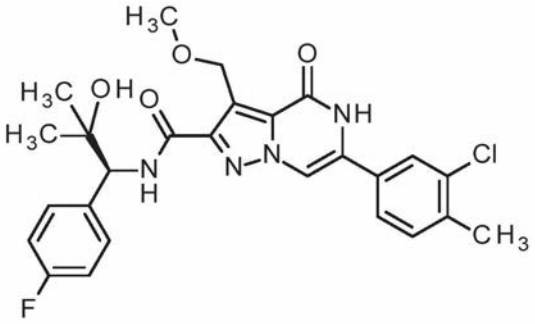
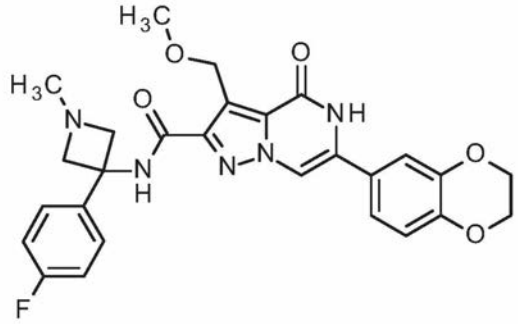
[5340]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-621	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 38%，纯度 96%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 449A，60.0 mg，173 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，37.2 mg，181 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。
6-622	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-环丙基乙基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 34%，纯度 97%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 449A，60.0 mg，173 µmol)；(1S)-1-环丙基乙-1-胺 (19 µl，180 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.96 分钟; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$。
6-623	6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 35%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 449A，60.0 mg，173 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (39.8 mg，181 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.99 分钟; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$。

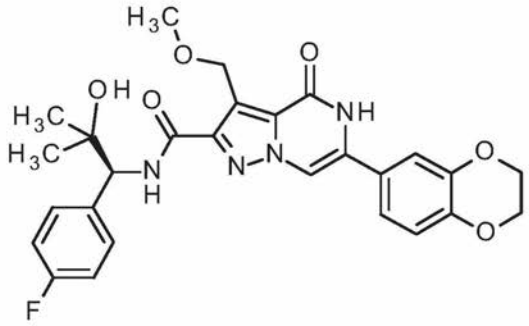
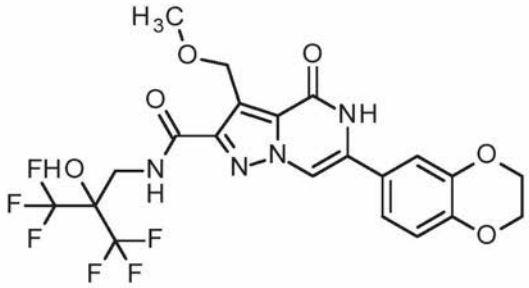
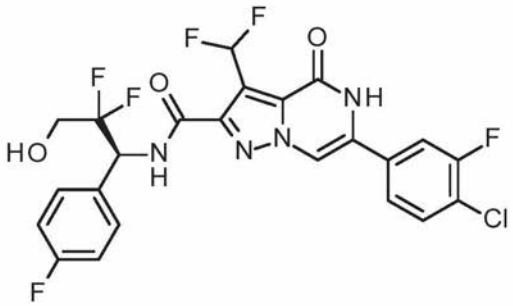
[5341]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-624	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 58%，纯度 97%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 452A，75.0 mg，纯度 88%，187 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，40.3 mg，196 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.94 分钟; MS (ESIneg): m/z = 537 $[M-H]^-$。
6-625	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 96%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 452A，75.0 mg，纯度 88%，187 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (43.1 mg，196 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$。
6-626	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 15%，纯度 98%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 455A，87.0 mg，纯度 76%，190 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，41.0 mg，200 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.92 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。

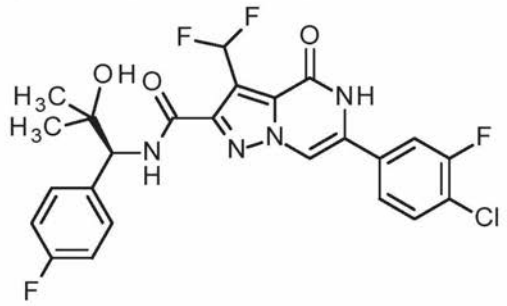
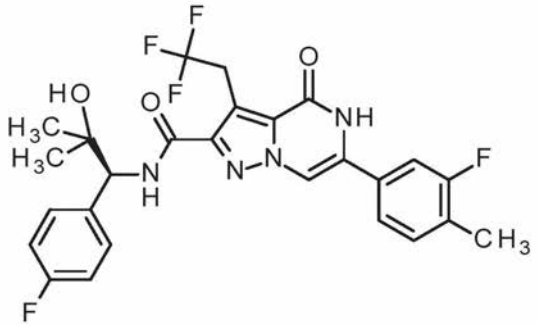
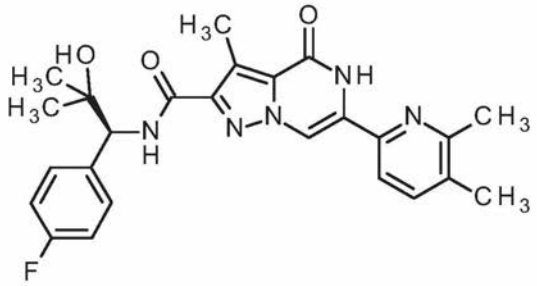
[5342]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-627	6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 13%，纯度 99%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 455A，87.0 mg，纯度 76%，190 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，38.3 mg，209 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.04 分钟; MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$。
6-628	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 22%，纯度 100%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 458A，60.0 mg，168 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，34.0 mg，纯度 98%，185 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.11 分钟; MS (ESIpos): m/z = 520 $[M+H]^+$。

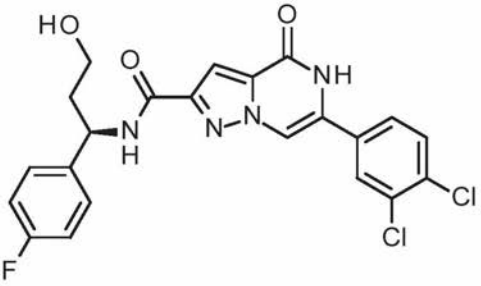
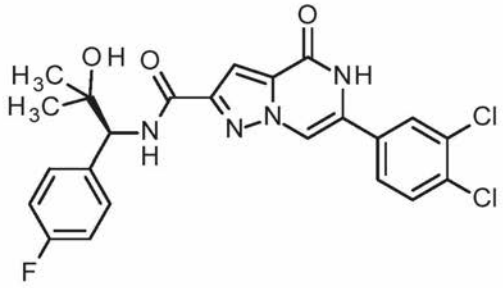
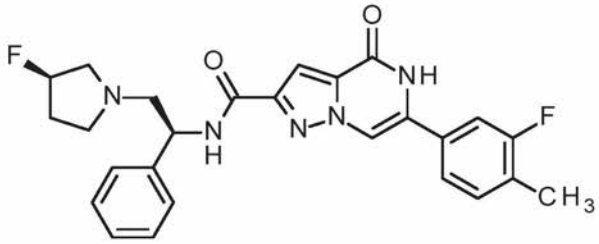
[5343]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-629	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 11%，纯度 98%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 458A，60.0 mg，168 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，33.8 mg，185 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.63 分钟; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$。
6-630	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 20%，纯度 95%） 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基)-3-(甲氧基甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 458A，60.0 mg，168 µmol)；2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (36.4 mg，185 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.72 分钟; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$。
6-631	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-3-(二氟甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 19%，纯度 97%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(二氟甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 464A，84.5 mg，纯度 77%，181 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，39.0 mg，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$。

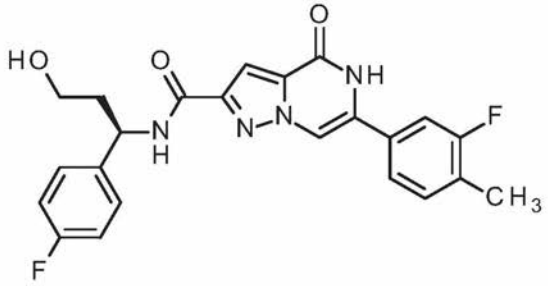
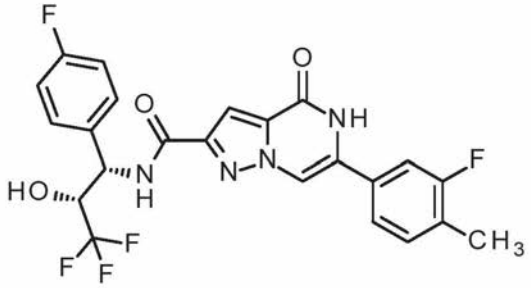
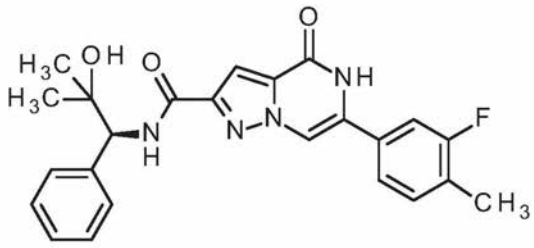
[5344]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-632	6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(二氟甲基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 31%，纯度 98%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-3-(二氟甲基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 464A，84.5 mg，纯度 77%，181 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (41.7 mg，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$。
6-633	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 18%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 469A，26.0 mg，纯度 91%，64.1 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，12.3 mg，67.3 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$。
6-634	6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 3%，纯度 100%） 6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 472A，67.0 mg，纯度 77%，173 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，34.9 mg，190 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.99 分钟; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$。

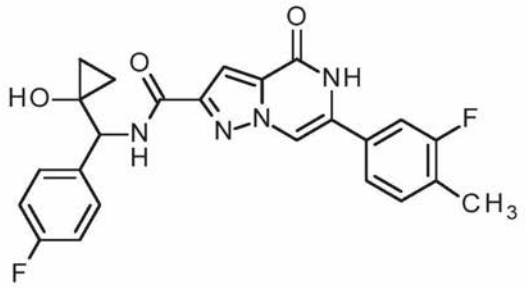
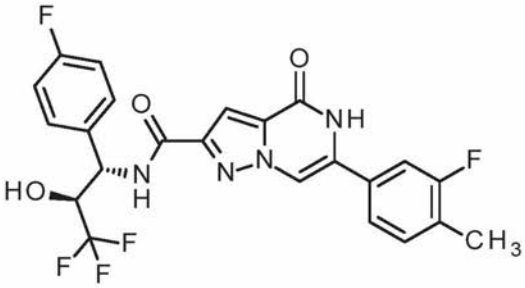
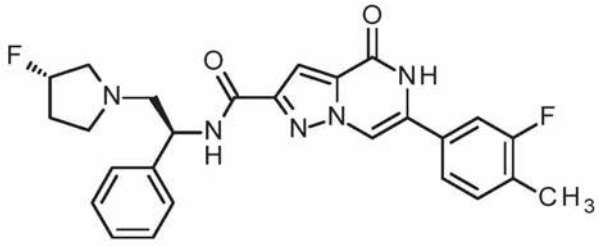
[5345]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-635	6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 99%） 6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 475A，60.0 mg，185 μmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (34.5 mg，204 μmol)；[h]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.72 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-636	6-(3,4-二氯苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 91%） 6-(3,4-二氯苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 475A，68.0 mg，210 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，44.5 mg，纯度 95%，231 μmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$。
6-637	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-{(1S)-2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-苯乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 17%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，65.0 mg，226 μmol)；(1S)-2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-苯基乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (103 mg，纯度 68%，249 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.25 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。

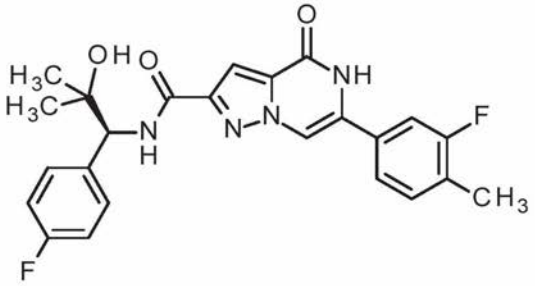
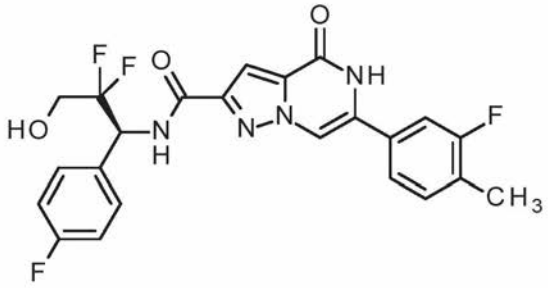
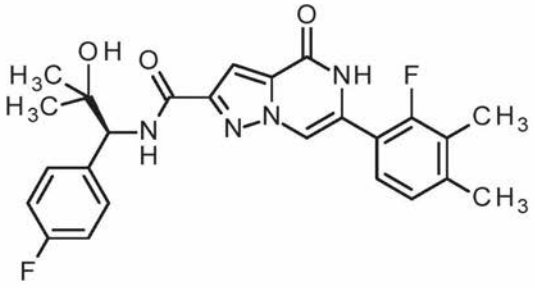
[5346]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-638	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 42%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，68.0 mg，237 µmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (44.1 mg，260 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.88 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-639	6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 50%，纯度 97%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，50.0 mg，174 µmol)；(2R,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇 (42.7 mg，191 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.80 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$。
6-640	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 4%，纯度 90%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，67.5 mg，235 µmol)；(1S)-1-氨基-2-甲基-1-苯基丙-2-醇 (194 mg，纯度 22%，258 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.72 分钟; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$。

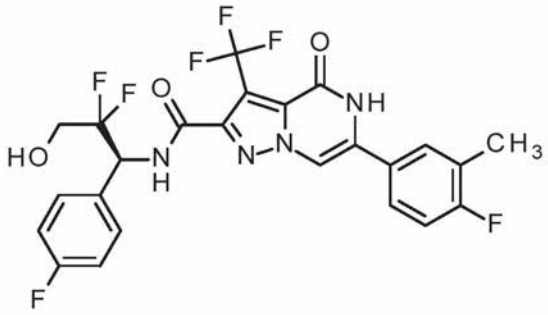
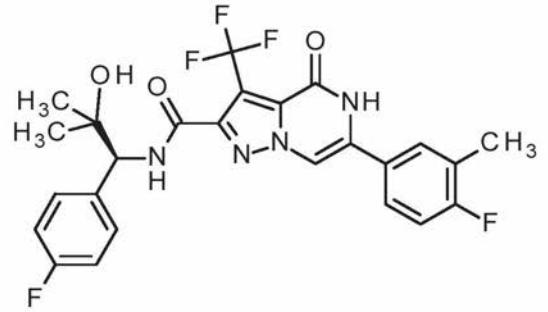
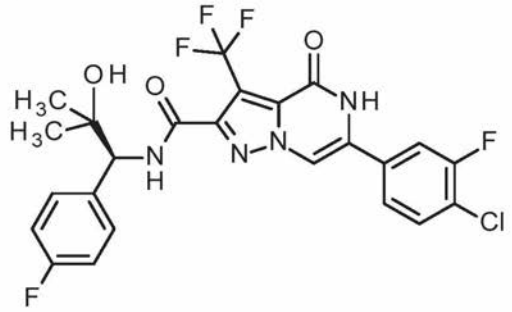
[5347]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-641	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺 （外消旋体）  （理论值的 67%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，85.0 mg，纯度 82%，243 µmol)；1-[氨基(4-氟苯基)甲基]环丙-1-醇 (48.4 mg，267 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$。
6-642	6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 38%，纯度 94%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，50.0 mg，174 µmol)；(2S,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-3-(4-氟苯基)丙-2-醇 (42.7 mg，191 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.78 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$。
6-643	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-{(1S)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-苯乙基}-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 3%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，50.0 mg，174 µmol)；(1S)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-苯基乙-1-胺—盐酸盐 (1/2) (112 mg，纯度 48%，191 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.71 分钟; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$。

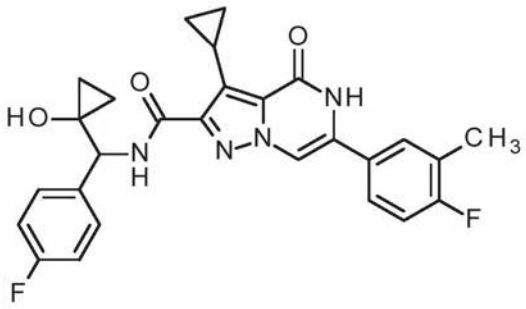
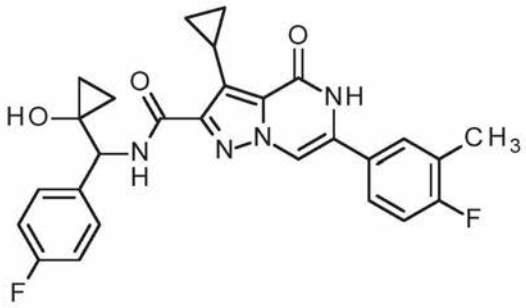
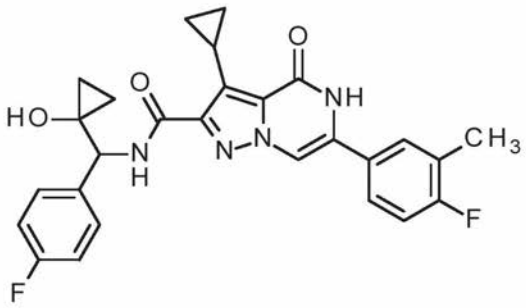
[5348]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-644	6-(3-氟-4-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 66%，纯度 100%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，250 mg，纯度 82%，714 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，151 mg，纯度 95%，785 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.77 分钟; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$。
6-645	N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 41%，纯度 98%） 6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 478A，50.0 mg，174 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 36A，41.4 mg，纯度 95%，191 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.93 分钟; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$。
6-646	6-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 52%，纯度 100%） 6-(2-氟-3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 481A，50.0 mg，166 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，35.2 mg，纯度 95%，183 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.79 分钟; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$。

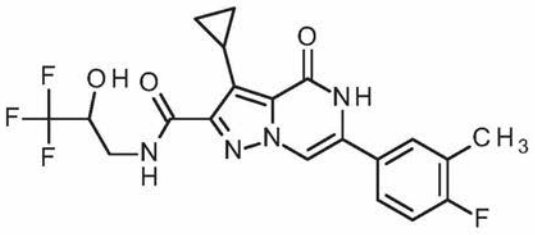
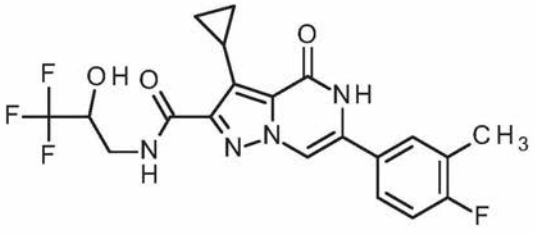
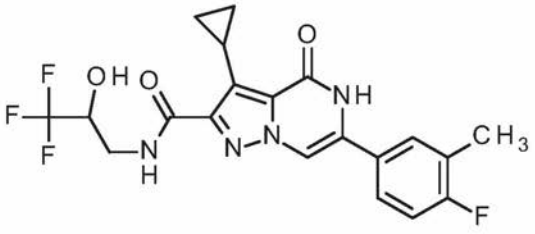
[5349]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-647	N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 98%） 6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 485A，50.0 mg，纯度 95%，134 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，31.8 mg，纯度 95%，147 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$。
6-648	6-(4-氟-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 44%，纯度 99%） 6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 485A，50.0 mg，纯度 95%，134 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，28.4 mg，纯度 95%，147 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.85 分钟; MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$。
6-649	6-(4-氯-3-氟苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 43%，纯度 100%） 6-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 488A，50.0 mg，133 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，28.2 mg，纯度 95%，146 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.86 分钟; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$。

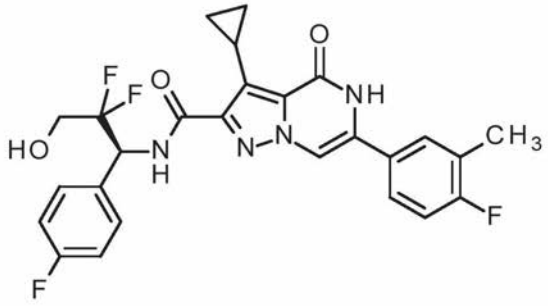
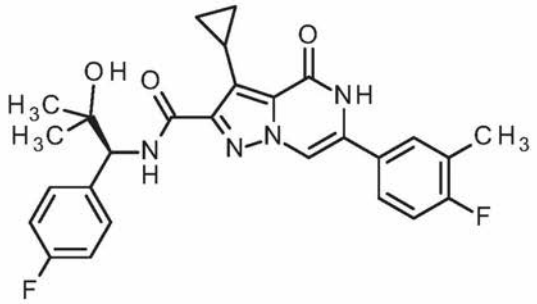
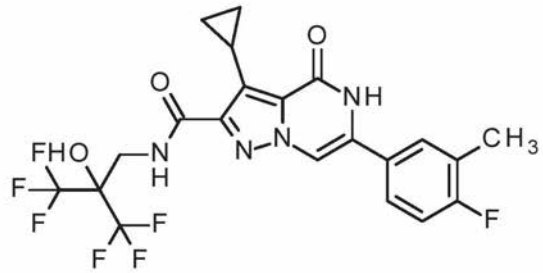
[5350]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-650	3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 61%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 491A，120 mg，367 µmol)；1-[氨基(4-氟苯基)甲基]环丙-1-醇 (73.1 mg，403 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$。
6-651	3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 28%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-650 的对映异构体（97.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$。
6-652	3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-N-[(4-氟苯基)(1-羟基环丙基)甲基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 22%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-650 的对映异构体（97.0 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.98 分钟; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$。

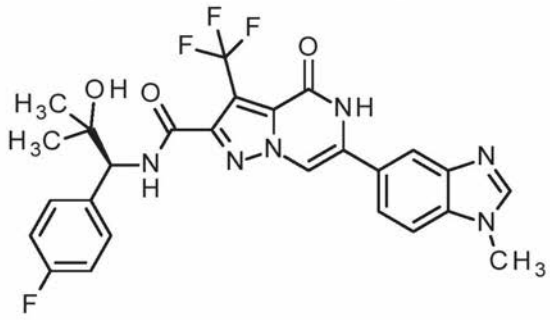
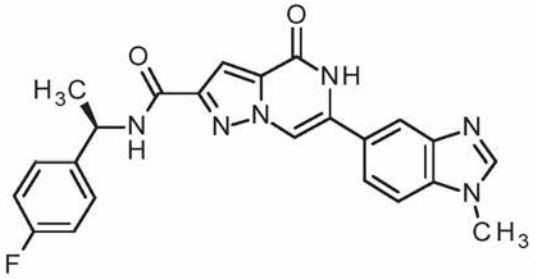
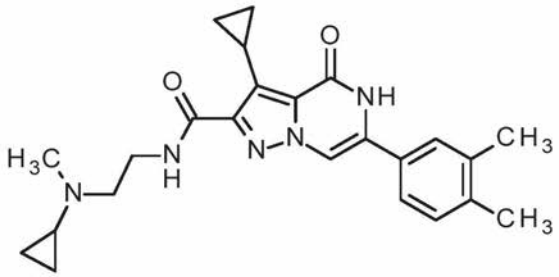
[5351]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-653	3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（外消旋体）  （理论值的 34%，纯度 98%） 3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 491A，100 mg，306 µmol)；3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇—盐酸盐 (1/1) (55.6 mg，336 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.78 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-654	3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 1）  （理论值的 13%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-653 的对映异构体（44.9 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。
6-655	3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺（对映异构体 2）  （理论值的 13%，纯度 100%） 通过制备型 HPLC 在手性固定相上分离实施例 6-653 的对映异构体（44.9 mg）获得。	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.76 分钟; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$。

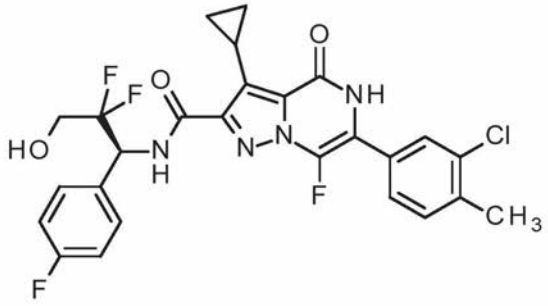
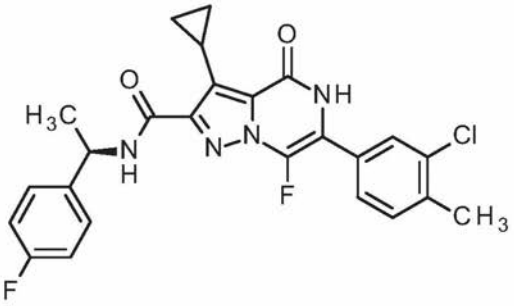
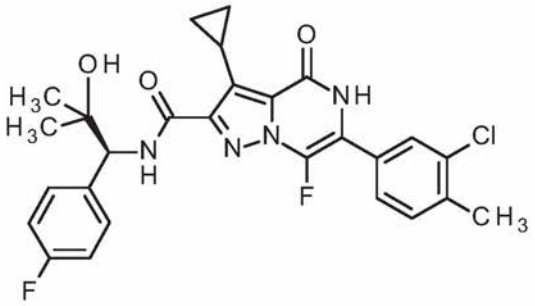
[5352]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-656	3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 63%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 491A，60.0 mg，183 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，41.4 mg，202 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.99 分钟; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$。
6-657	3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 99%） 3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 491A，60.0 mg，183 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，36.9 mg，202 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$。
6-658	3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-N-[3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基]-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 47%，纯度 90%） 3-环丙基-6-(4-氟-3-甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 491A，60.0 mg，183 µmol)；2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (39.7 mg，202 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 507 $[M+H]^+$。

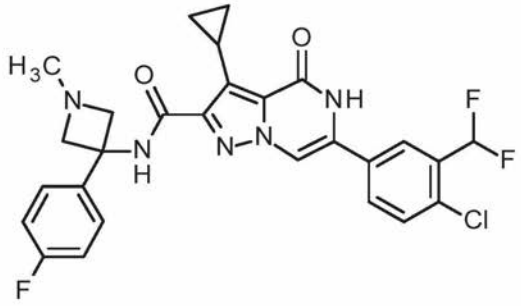
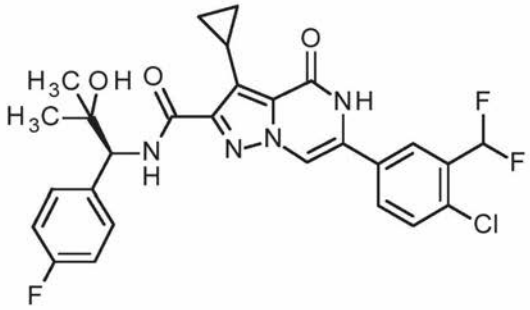
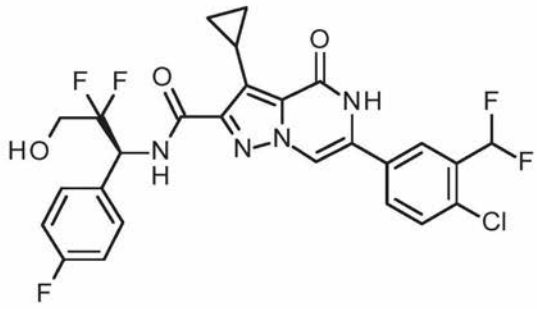
[5353]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-659	N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 52%，纯度 98%） 6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 494A，50.0 mg，133 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，26.7 mg，146 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$。
6-660	N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 15%，纯度 96%） 6-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 497A，65.0 mg，210 µmol)；(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺 (32.2 mg，231 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.24 分钟; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$。
6-661	3-环丙基-N-{2-[环丙基(甲基)氨基]乙基}-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 50%，纯度 100%） 3-环丙基-6-(3,4-二甲基苯基)-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 92A，70.0 mg，216 µmol)；N-环丙基-N-甲基乙-1,2-二胺 (29.7 mg，260 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.69 分钟; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$。

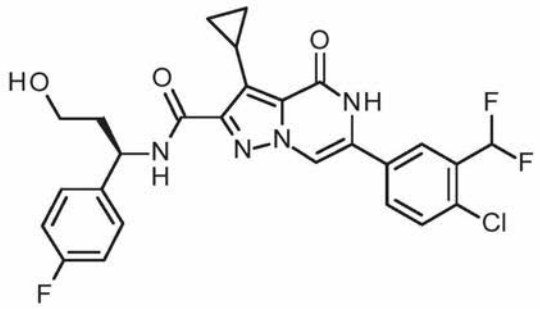
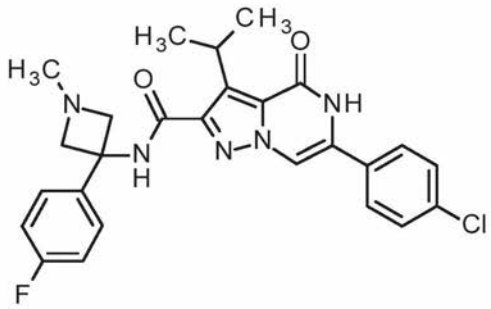
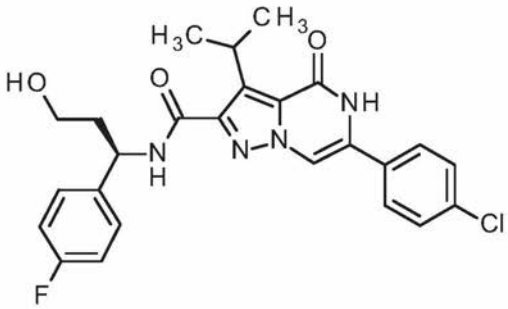
[5354]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-662	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-7-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 34%，纯度 91%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-7-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 498A，60.0 mg，纯度 88%，146 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，31.4 mg，153 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$。
6-663	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-7-氟-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 25%，纯度 91%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-7-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 498A，60.0 mg，纯度 88%，146 µmol)；(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-胺 (22 µl，160 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.31 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$。
6-664	6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-7-氟-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 22%，纯度 91%） 6-(3-氯-4-甲基苯基)-3-环丙基-7-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 498A，60.0 mg，纯度 88%，146 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，29.4 mg，161 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.15 分钟; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$。

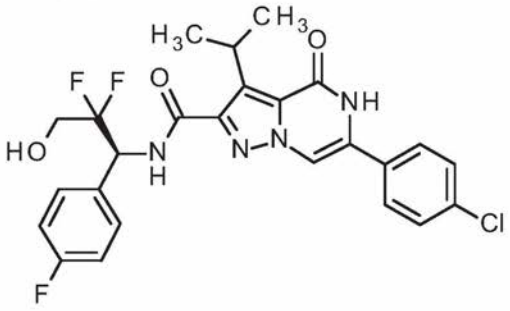
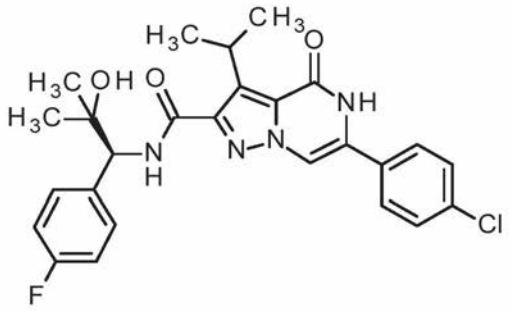
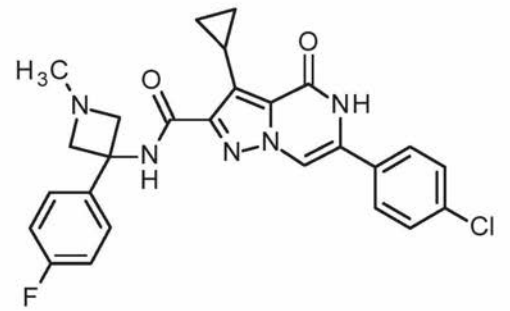
[5355]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-665	6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 62%，纯度 100%） 6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 504A，70.0 mg，184 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，39.9 mg，221 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.42 分钟; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]+。
6-666	6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 37%，纯度 100%） 6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 504A，70.0 mg，184 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，40.5 mg，221 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.05 分钟; MS (ESIneg): m/z = 543 [M-H]-。
6-667	6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 57%，纯度 100%） 6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 504A，70.0 mg，184 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，45.4 mg，221 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.03 分钟; MS (ESIpos): m/z = 567 [M+H]+。

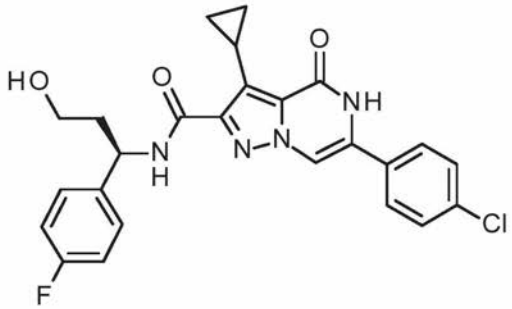
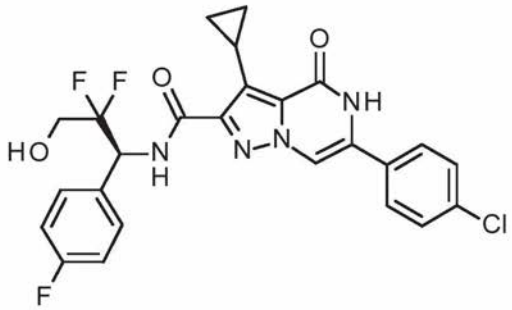
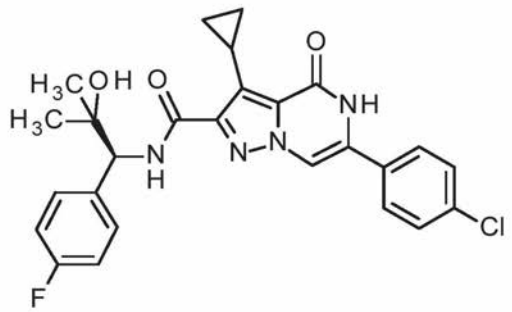
[5356]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-668	6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 61%，纯度 100%） 6-[4-氯-3-(二氟甲基)苯基]-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 504A，70.0 mg，184 µmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (37.4 mg，221 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.88 分钟; MS (ESIpos): m/z = 531 [M+H]+。
6-669	6-(4-氯苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 74%，纯度 95%） 6-(4-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 507A，60.0 mg，181 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，39.1 mg，217 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.40 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 [M+H]+。
6-670	6-(4-氯苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 70%，纯度 100%） 6-(4-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 507A，60.0 mg，181 µmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (36.7 mg，217 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.94 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 [M+H]+。

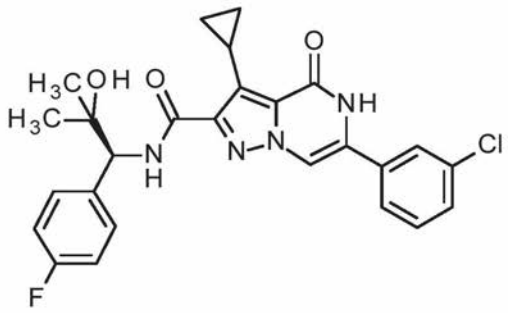
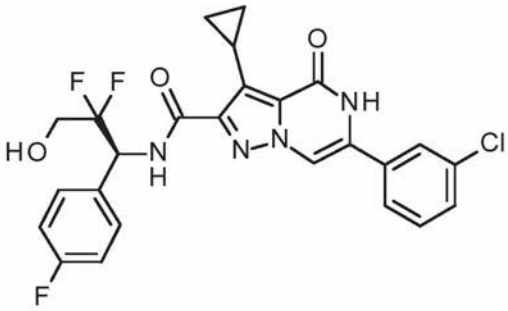
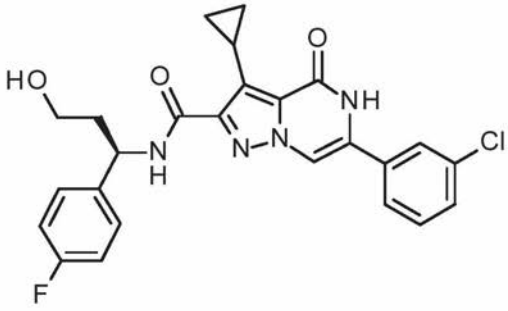
[5357]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-671	6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 75%，纯度 98%） 6-(4-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 507A，60.0 mg，181 μmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，44.5 mg，217 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.08 分钟; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]+。
6-672	6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 73%，纯度 100%） 6-(4-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 507A，60.0 mg，181 μmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，39.8 mg，217 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]+。
6-673	6-(4-氯苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 54%，纯度 98%） 6-(4-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 510A，60.0 mg，182 μmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，39.4 mg，218 μmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.29 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]+。

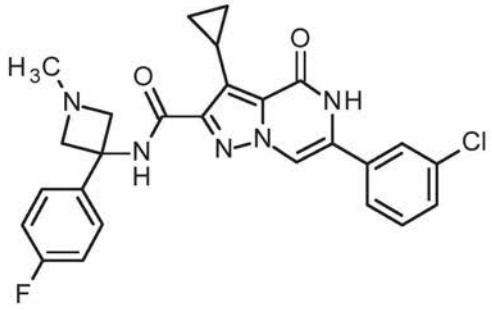
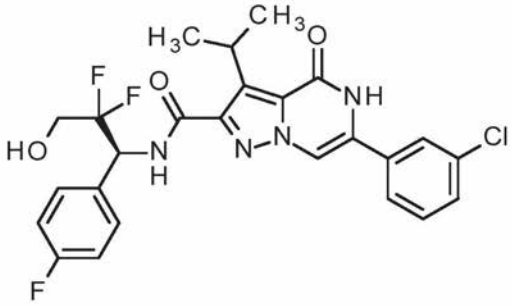
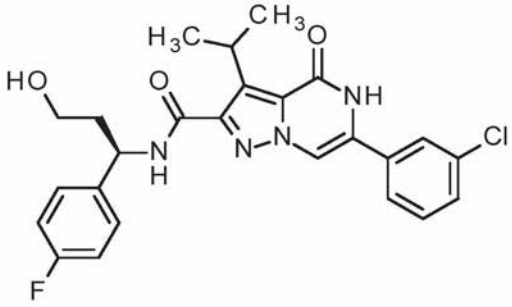
[5358]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-674	6-(4-氯苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 51%，纯度 100%） 6-(4-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 510A，60.0 mg，182 µmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (36.9 mg，218 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 481 [M+H]+。
6-675	6-(4-氯苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 53%，纯度 98%） 6-(4-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 510A，60.0 mg，182 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，44.8 mg，218 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.99 分钟; MS (ESIpos): m/z = 517 [M+H]+。
6-676	6-(4-氯苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 50%，纯度 100%） 6-(4-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 510A，60.0 mg，182 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，40.0 mg，218 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.02 分钟; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]+。

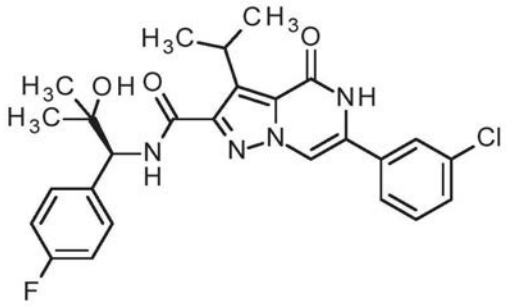
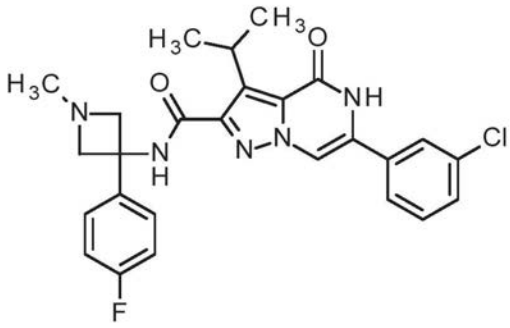
[5359]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-677	6-(3-氯苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 81%，纯度 100%） 6-(3-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 513A，50.0 mg，152 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，33.3 mg，182 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.01 分钟; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]+。
6-678	6-(3-氯苯基)-3-环丙基-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 71%，纯度 100%） 6-(3-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 513A，50.0 mg，152 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，37.3 mg，182 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.00 分钟; MS (ESIpos): m/z = 517 [M+H]+。
6-679	6-(3-氯苯基)-3-环丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 77%，纯度 100%） 6-(3-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 513A，50.0 mg，152 µmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (30.8 mg，182 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.82 分钟; MS (ESIpos): m/z = 481 [M+H]+。

[5360]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-680	6-(3-氯苯基)-3-环丙基-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 99%） 6-(3-氯苯基)-3-环丙基-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 513A，50.0 mg，152 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，32.8 mg，182 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.32 分钟; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]+。
6-681	6-(3-氯苯基)-N-[(1S)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 67%，纯度 100%） 6-(3-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 516A，50.0 mg，151 µmol)；(3S)-3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (中间体 265A，37.1 mg，181 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 1.09 分钟; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]+。
6-682	6-(3-氯苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 81%，纯度 100%） 6-(3-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 516A，50.0 mg，151 µmol)；(3R)-3-氨基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇 (30.6 mg，181 µmol)；[a]	LC-MS [方法 7]: Rt = 0.97 分钟; MS (ESIpos): m/z = 483 [M+H]+。

[5361]

实施例	IUPAC 名称/结构（产率，纯度），原料/偶联剂	分析数据
6-683	6-(3-氯苯基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 69%，纯度 100%） 6-(3-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 516A，50.0 mg，151 µmol)；(1S)-1-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇 (中间体 36A，33.1 mg，181 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 2.12 分钟; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]+。
6-684	6-(3-氯苯基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-基]-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺  （理论值的 48%，纯度 100%） 6-(3-氯苯基)-4-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸 (中间体 516A，50.0 mg，151 µmol)；3-(4-氟苯基)-1-甲基氮杂环丁-3-胺 (中间体 46A，32.6 mg，181 µmol)；[a]	LC-MS [方法 3]: Rt = 1.36 分钟; MS (ESIpos): m/z = 494 [M+H]+。

[5362] 实验部分——生物学试验

[5363] 生物学调查

[5364] 本文所述的实施例测试实验用于说明本发明且本发明不限于所给出的实施例。

[5365] 下列试验可用于说明本发明化合物的商业用途。

[5366] 在选定的生物学试验中对实施例进行了一次或多次测试。当进行多次测试时，数据报告为平均值或中位数，其中

[5367] • 平均值(也称为算术平均值)表示获得的值的总和除以测试的次数。和

[5368] • 中位数表示按升序或降序排列的一组值的中间数。如果数

[5369] 据集中的值数量为奇数，则中位数为中间值。如果数据集中的值数量为偶数，则中位数是两个中间值的算术平均值。

[5370] 将实施例合成一次或多次。当合成不止一次时，来自生物学试验的数据代表利用从一个或多个合成批次的测试获得的数据集计算得出的平均值。

[5371] 本发明化合物的体外活性可以在以下试验中证明。

[5372] 生物学试验

[5373] B-1.用于测定EP3受体活性的细胞体外试验

[5374] 使用重组细胞系来鉴定人和大鼠的EP3受体拮抗剂,以及量化本发明化合物的活性。这些细胞系最初来自仓鼠卵巢上皮细胞(中国仓鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary),CHO K1,ATCC:美国模式培养物保藏所(American Type Culture Collection),Manassas,VA 20108,USA)。该测试细胞系组成性表达人或大鼠EP3受体。将天然$G_{\alpha i}$-偶联的人和大鼠EP3受体与G_{16}稳定地共转染到细胞中,该细胞也被线粒体形式的钙敏感性光蛋白Clytin(人EP3)或Photina(大鼠EP3)稳定转染,所述钙敏感性光蛋白在与辅因子腔肠素(coelenterazine)重构后,在游离钙浓度增加时发光(Nature 1992,358,325-327;Gene 1995,153(2),273-274)。所得的EP3受体细胞对激动剂硫前列酮(sulprostone)刺激重组表达的EP3受体有反应,在细胞内释放钙离子,这可通过所得的光蛋白发光来量化。拮抗剂抑制受体信号传导,导致钙释放和发光减少。使用合适的光度计检测细胞系的生物发光(Trends Pharmacol.Sci.1996,77,235-237)。

[5375] 测试方法步骤:

[5376] 人和大鼠EP3细胞系:

[5377] 在试验前一天,将细胞放置在384孔微量滴定板的培养基(OptiMEM,1%FCS,2mM谷氨酰胺,10mM HEPES,5μg/ml腔肠素)中,并保存在细胞培养箱(湿度96%,5%v/v CO_2,37℃)中。在试验当天,将各种浓度的测试化合物置于微量滴定板的孔中持续10分钟,之后加入EC_{50}浓度的激动剂硫前列酮。立即在光度计中测量所产生的光信号。所有浓度均以四份测量。

[5378]

实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]
1-1	1.60	1-35	4.25	1-69	2.25	1-103	1.87
1-2	2.50	1-36	2.19	1-70	3.15	1-104	2.26
1-3	0.653	1-37	0.950	1-71	1.45	1-105	1.48
1-4	4.36	1-38	4.09	1-72	6.55	1-106	5.65
1-5	2.70	1-39	0.265	1-73	1.30	1-107	3.97
1-6	1.28	1-40	8.27	1-74	0.920	1-108	2.50
1-7	1.70	1-41	3.70	1-75	8.75	1-109	5.97
1-8	1.36	1-42	$1.15\ E^{-8}$	1-76	0.725	1-110	1.01
1-9	2.37	1-43	1.70	1-77	1.18	1-111	8.80
1-10	0.580	1-44	8.97	1-78	1.06	1-112	3.35
1-11	2.15	1-45	2.85	1-79	0.600	1-113	3.80
1-12	1.67	1-46	$1.37\ E^{-8}$	1-80	6.68	1-114	3.15
1-13	1.15	1-47	4.65	1-81	1.59	1-115	3.40
1-14	0.140	1-48	$7.60\ E^{-8}$	1-82	4.60	1-116	9.55
1-15	1.70	1-49	7.65	1-83	0.523	1-117	1.38
1-16	2.00	1-50	3.53	1-84	1.20	1-118	3.95
1-17	0.575	1-51	4.00	1-85	3.00	1-119	3.30
1-18	1.04	1-52	6.95	1-86	0.715	1-120	0.495
1-19	0.705	1-53	0.820	1-87	2.85	1-121	4.18
1-20	1.09	1-54	3.65	1-88	1.35	1-122	4.13
1-21	1.25	1-55	0.488	1-89	1.03	1-123	3.20
1-22	0.370	1-56	0.985	1-90	0.515	1-124	
1-23	5.55	1-57	4.90	1-91	0.915	1-125	3.35
1-24	7.30	1-58	1.50	1-92	0.625	1-126	5.10
1-25	5.80	1-59	5.90	1-93	3.58	1-127	2.15
1-26	1.40	1-60	2.70	1-94	0.765	1-128	2.90
1-27	2.25	1-61	4.20	1-95	1.70	1-129	7.82
1-28	0.855	1-62	3.60	1-96	2.65	1-130	2.55
1-29	1.55	1-63	0.443	1-97	0.880	1-131	5.45
1-30	4.05	1-64	4.55	1-98	3.45	1-132	4.05
1-31	1.84	1-65		1-99	4.00	1-133	2.80
1-32	1.60	1-66	1.65	1-100	0.965	1-134	5.75
1-33		1-67	0.905	1-101	1.70	1-135	5.80
1-34	4.18	1-68	1.42	1-102	1.35	1-136	5.80

[5379]

实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]
1-137	2.90	1-171	1.03	2-28	0.930	3-7	1.34
1-138	6.85	1-172	0.86	2-29	7.25	3-8	2.90
1-139	7.55	1-173	0.73	2-30	5.45	3-9	1.95
1-140	1.95	1-174		2-31	2.55	3-10	2.75
1-141	1.70	1-175	5.00	2-32	2.80	3-11	2.05
1-142	1.16	1-176	1.67	2-33	1.50	3-12	1.75
1-143	1.50	1-177	5.00	2-34	1.90	3-13	7.15
1-144	3.05	2-1	2.07	2-35	5.30	3-14	1.25
1-145	7.05	2-2	1.18	2-36	2.80	3-15	9.55
1-146	4.50	2-3	1.65	2-37	4.50	3-16	7.20
1-147	2.90	2-4	1.07	2-38	2.05	3-17	1.80
1-148	1.33	2-5	4.00	2-39	3.70	3-18	3.75
1-149	2.33	2-6	8.75	2-40	3.15	3-19	1.55
1-150	7.23	2-7	4.70	2-41	2.15	3-20	8.00
1-151	1.15	2-8	1.20	2-42	7.27	3-21	1.80
1-152	2.10	2-9	3.65	2-43	3.70	3-22	2.35
1-153	5.40	2-10	1.70	2-44	1.30	3-23	3.20
1-154	2.60	2-11	7.15	2-45	6.05	3-24	4.85
1-155	1.50	2-12	4.65	2-46	2.95	3-25	2.40
1-156	3.05	2-13	1.30	2-47	3.27	3-26	4.15
1-157	2.20	2-14	1.25	2-48	3.60	3-27	2.10
1-158	0.983	2-15	9.55	2-49	8.60	3-28	4.30
1-159	2.00	2-16	6.20	2-50	1.15	3-29	4.65
1-160	3.55	2-17	6.50	2-51	2.05	3-30	9.40
1-161	5.70	2-18	2.20	2-52	4.40	3-31	4.45
1-162	0.890	2-19	7.90	2-53	3.70	3-32	5.80
1-163	7.80	2-20	9.75	2-54	7.05	3-33	2.20
1-164	2.90	2-21	4.45	2-55	1.15	3-34	6.05
1-165		2-22	3.85	3-1	0.790	3-35	5.05
1-166	3.15	2-23	1.14	3-2	1.20	3-36	6.55
1-167	2.20	2-24	2.45	3-3	5.40	3-37	2.40
1-168	1.90	2-25	2.90	3-4	2.60	3-38	1.85
1-169	3.35	2-26	2.65	3-5	7.00	3-39	1.80
1-170	2.50	2-27	3.25	3-6	4.75	3-40	7.60

[5380]

实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]
3-41	3.95	3-75	6.45	4-32	6.50	4-66	3.90
3-42	4.90	3-76	4.35	4-33	1.90	4-67	1.55
3-43	3.85	3-77	4.65	4-34	1.09	4-68	3.00
3-44	2.60	4-1	1.75	4-35	1.90	4-69	2.00
3-45	8.75	4-2	2.80	4-36	0.785	4-70	2.40
3-46	3.20	4-3	1.65	4-37	2.00	4-71	2.40
3-47	5.45	4-4	2.45	4-38	1.30	4-72	6.05
3-48	5.50	4-5	7.70	4-39	1.85	4-73	2.35
3-49	1.35	4-6	1.16	4-40	0.850	4-74	6.05
3-50	1.75	4-7	1.14	4-41	0.950	4-75	1.25
3-51	1.85	4-8	4.30	4-42	4.45	4-76	3.15
3-52	2.25	4-9	3.70	4-43	0.840	4-77	0.835
3-53	1.45	4-10	2.00	4-44	1.45	4-78	1.55
3-54	6.95	4-11	0.735	4-45	0.610	4-79	7.60
3-55	7.20	4-12	1.65	4-46	1.05	4-80	1.35
3-56	3.15	4-13	1.45	4-47	3.10	4-81	4.45
3-57	2.95	4-14	2.50	4-48	4.75	4-82	6.25
3-58	2.35	4-15	2.90	4-49	3.95	4-83	2.00
3-59	1.25	4-16	0.500	4-50	8.30	4-84	6.95
3-60	1.85	4-17	2.45	4-51	4.05	5-1	6.78
3-61	2.00	4-18	1.05	4-52	4.05	5-2	1.65
3-62	4.00	4-19	1.75	4-53	1.10	5-3	2.45
3-63	3.90	4-20	2.90	4-54	2.00	5-4	2.50
3-64	4.40	4-21	1.95	4-55	2.75	5-5	6.70
3-65	2.00	4-22	0.815	4-56	4.00	6-1	2.15
3-66	7.45	4-23	1.01	4-57	1.90	6-2	3.85
3-67	2.05	4-24	1.15	4-58	4.30	6-3	7.95
3-68	1.85	4-25	3.25	4-59	0.675	6-4	6.90
3-69	2.50	4-26	2.75	4-60	2.10	6-5	4.85
3-70	5.45	4-27	1.20	4-61	1.80	6-6	2.80
3-71	9.45	4-28	2.15	4-62	2.05	6-7	7.00
3-72	2.10	4-29	1.60	4-63	9.45	6-8	1.05
3-73	2.70	4-30	2.70	4-64	2.55	6-9	5.75
3-74	4.80	4-31	7.40	4-65	1.15	6-10	1.40

[5381]

实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]
6-11	4.65	6-45	2.55	6-79	4.57	6-113	3.40
6-12	3.05	6-46	2.43	6-80	2.20	6-114	3.15
6-13	9.30	6-47	2.17	6-81	2.80	6-115	0.95
6-14	8.25	6-48	5.70	6-82	1.80	6-116	4.85
6-15	2.37	6-49	1.60	6-83	3.55	6-117	3.85
6-16	4.16	6-50	1.30	6-84	5.40	6-118	5.60
6-17	3.75	6-51	2.65	6-85	0.887	6-119	1.09
6-18	1.75	6-52	3.55	6-86	1.95	6-120	0.78
6-19	3.10	6-53	1.95	6-87	0.93	6-121	9.55
6-20	2.70	6-54	3.35	6-88	4.55	6-122	0.88
6-21	5.35	6-55	1.53	6-89	1.90	6-123	5.63
6-22	4.00	6-56	0.740	6-90	8.65	6-124	1.68
6-23	3.10	6-57	1.65	6-91	4.55	6-125	1.21
6-24	2.03	6-58	2.30	6-92	9.45	6-126	7.75
6-25	9.10	6-59	4.20	6-93	12.00	6-127	7.75
6-26	5.00	6-60	9.57	6-94	5.80	6-128	9.25
6-27	2.63	6-61	4.13	6-95	1.73	6-129	5.45
6-28	3.90	6-62	3.13	6-96	0.49	6-130	29.50
6-29	2.27	6-63	7.10	6-97	3.25	6-131	10.10
6-30	2.15	6-64	2.50	6-98	0.68	6-132	7.60
6-31	8.03	6-65	1.55	6-99	1.12	6-133	5.05
6-32	7.50	6-66	5.75	6-100	2.20	6-134	8.60
6-33	8.15	6-67	1.58	6-101	11.20	6-135	2.55
6-34	9.10	6-68	2.35	6-102	0.48	6-136	7.50
6-35	3.40	6-69	4.80	6-103	0.74	6-137	1.40
6-36	1.20	6-70	4.75	6-104	1.25	6-138	6.27
6-37	1.31	6-71	2.85	6-105	0.66	6-139	20.00
6-38	1.45	6-72	7.93	6-106	0.61	6-140	3.45
6-39	6.25	6-73	8.30	6-107	0.83	6-141	2.23
6-40	7.50	6-74	5.77	6-108	1.30	6-142	3.93
6-41	6.03	6-75	8.63	6-109	2.70	6-143	4.35
6-42	4.85	6-76	1.87	6-110	4.00	6-144	3.50
6-43	3.15	6-77	2.28	6-111	2.50	6-145	6.25
6-44	5.30	6-78	2.97	6-112	1.14	6-146	10.00

[5382]

实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]
6-147	5.60	6-181	5.55	6-215	2.70	6-249	3.00
6-148	8.40	6-182	9.00	6-216	5.20	6-250	6.30
6-149	2.08	6-183	3.00	6-217	1.95	6-251	1.07
6-150	1.02	6-184	3.65	6-218	1.95	6-252	0.84
6-151	36.00	6-185	2.35	6-219	1.15	6-253	4.75
6-152	4.75	6-186	5.35	6-220	1.18	6-254	2.30
6-153	4.70	6-187	1.45	6-221	0.73	6-255	0.95
6-154	1.85	6-188	2.35	6-222	1.11	6-256	1.10
6-155	2.80	6-189	1.35	6-223	1.25	6-257	3.30
6-156	1.30	6-190	2.25	6-224	2.00	6-258	0.82
6-157	0.92	6-191	0.97	6-225	7.40	6-259	0.64
6-158	1.55	6-192	3.03	6-226	0.70	6-260	0.82
6-159	2.30	6-193	4.05	6-227	6.67	6-261	2.70
6-160	0.99	6-194	2.55	6-228	1.10	6-262	2.80
6-161	2.30	6-195	1.55	6-229	3.37	6-263	2.25
6-162	9.55	6-196	0.29	6-230	1.60	6-264	2.25
6-163	2.30	6-197	3.65	6-231	3.25	6-265	1.07
6-164	1.04	6-198		6-232	2.05	6-266	2.85
6-165	9.75	6-199	10.50	6-233	0.37	6-267	0.32
6-166	8.35	6-200	2.30	6-234	8.67	6-268	8.80
6-167	8.65	6-201	3.05	6-235		6-269	1.75
6-168		6-202	0.97	6-236	8.75	6-270	2.67
6-169	4.05	6-203	1.50	6-237	1.90	6-271	0.87
6-170	2.10	6-204	8.15	6-238	1.40	6-272	1.22
6-171	2.30	6-205	8.55	6-239	3.10	6-273	1.10
6-172	1.70	6-206	3.10	6-240		6-274	1.30
6-173	2.45	6-207	4.35	6-241	9.50	6-275	2.85
6-174	1.02	6-208	5.10	6-242		6-276	0.91
6-175	4.85	6-209	1.13	6-243	2.00	6-277	4.10
6-176	4.00	6-210	1.45	6-244	5.55	6-278	4.50
6-177	0.67	6-211	1.18	6-245	1.35	6-279	0.49
6-178	2.15	6-212	8.15	6-246	5.80	6-280	1.50
6-179	2.00	6-213	3.15	6-247	6.00	6-281	2.05
6-180	0.84	6-214	1.35	6-248	2.45	6-282	1.60

[5383]

实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]
6-283	0.41	6-317	0.93	6-351	7.00	6-385	1.30
6-284	1.80	6-318	3.20	6-352	2.50	6-386	3.10
6-285	3.35	6-319	1.17	6-353	3.73	6-387	2.85
6-286	2.65	6-320	1.35	6-354	4.50	6-388	6.05
6-287	1.35	6-321	1.70	6-355	5.80	6-389	3.10
6-288	0.78	6-322	3.03	6-356	4.35	6-390	8.50
6-289	1.20	6-323	3.30	6-357	1.95	6-391	3.30
6-290	3.40	6-324	0.97	6-358	2.45	6-392	4.40
6-291	5.60	6-325	0.65	6-359	1.60	6-393	0.85
6-292	2.05	6-326	2.70	6-360	6.13	6-394	6.65
6-293	5.70	6-327	0.48	6-361	6.90	6-395	6.60
6-294	9.95	6-328	9.30	6-362	27.00	6-396	3.05
6-295	2.30	6-329	5.45	6-363	46.00	6-397	3.45
6-296	1.60	6-330	9.30	6-364	6.45	6-398	3.45
6-297	1.15	6-331	4.85	6-365	3.15	6-399	9.10
6-298	2.85	6-332	2.00	6-366	2.20	6-400	3.65
6-299	4.40	6-333	4.00	6-367	0.69	6-401	3.20
6-300	3.30	6-334	4.45	6-368	0.87	6-402	0.82
6-301	1.40	6-335	1.80	6-369	3.05	6-403	0.69
6-302	2.95	6-336	3.45	6-370		6-404	5.95
6-303	2.90	6-337	1.50	6-371	2.70	6-405	4.70
6-304	0.65	6-338	0.94	6-372	0.90	6-406	23.50
6-305	2.95	6-339	7.15	6-373	2.10	6-407	1.03
6-306	1.37	6-340	1.02	6-374	1.00	6-408	1.03
6-307	1.65	6-341	0.99	6-375	1.07	6-409	7.12
6-308	2.55	6-342	1.07	6-376	5.07	6-410	5.18
6-309	1.13	6-343	0.28	6-377	1.60	6-411	32.50
6-310	0.91	6-344	0.99	6-378	2.10	6-412	1.43
6-311	1.05	6-345	1.55	6-379	1.80	6-413	3.43
6-312	1.30	6-346	8.30	6-380	1.30	6-414	5.55
6-313	1.65	6-347	3.50	6-381	1.52	6-415	1.05
6-314	0.85	6-348	3.55	6-382	0.78	6-416	2.80
6-315	2.00	6-349	0.88	6-383	1.60	6-417	1.85
6-316	0.74	6-350	0.78	6-384	3.40	6-418	2.18

[5384]

实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]
6-419	1.50	6-453	1.13	6-487	0.67	6-521	2.23
6-420		6-454	4.75	6-488	0.57	6-522	16.90
6-421	1.49	6-455	2.85	6-489	0.41	6-523	10.90
6-422	0.70	6-456	5.95	6-490	0.43	6-524	7.00
6-423	0.62	6-457	4.65	6-491	0.58	6-525	7.80
6-424	0.68	6-458	2.15	6-492	1.80	6-526	9.43
6-425	0.52	6-459	5.60	6-493	2.98	6-527	3.37
6-426	0.82	6-460	1.70	6-494	5.40	6-528	4.25
6-427	5.15	6-461	1.65	6-495	0.61	6-529	1.11
6-428	0.81	6-462	1.20	6-496	1.20	6-530	0.81
6-429	1.09	6-463	0.75	6-497	4.37	6-531	5.50
6-430	1.90	6-464	3.60	6-498	7.13	6-532	8.90
6-431	0.49	6-465	1.75	6-499	13.00	6-533	5.55
6-432	1.10	6-466	5.40	6-500	6.75	6-534	8.20
6-433	0.76	6-467	2.35	6-501	5.70	6-535	4.20
6-434	1.95	6-468	4.45	6-502	2.75	6-536	3.80
6-435	0.26	6-469	3.35	6-503	4.70	6-537	1.63
6-436	0.84	6-470	3.55	6-504	1.35	6-538	2.77
6-437	0.77	6-471	1.80	6-505	1.03	6-539	3.30
6-438	0.55	6-472	1.16	6-506	5.45	6-540	0.85
6-439	1.00	6-473	3.30	6-507	2.55	6-541	0.97
6-440	1.05	6-474	1.63	6-508	6.15	6-542	10.50
6-441	1.45	6-475	2.58	6-509	1.08	6-543	3.30
6-442	5.25	6-476	5.30	6-510	8.53	6-544	1.65
6-443	2.45	6-477	0.44	6-511	0.59	6-545	0.77
6-444	3.23	6-478	1.20	6-512	0.95	6-546	3.13
6-445	7.10	6-479	2.30	6-513	7.10	6-547	7.80
6-446	8.05	6-480	3.05	6-514	9.25	6-548	8.10
6-447	4.55	6-481	0.57	6-515	3.00	6-549	1.10
6-448	3.05	6-482	0.48	6-516	4.40	6-550	0.84
6-449	2.30	6-483	1.01	6-517	4.20	6-551	1.70
6-450	12.00	6-484	1.80	6-518	1.70	6-552	2.55
6-451	5.35	6-485	3.40	6-519	6.90	6-553	2.80
6-452	6.20	6-486	2.10	6-520	3.15	6-554	7.25

[5385]

实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]	实施例	EP3 CHO mtCLY ANTAG IC_{50} [nmol/L]
6-555	3.35	6-589	2.55	6-623	3.15	6-657	1.40
6-556	2.15	6-590	1.20	6-624	6.70	6-658	7.00
6-557	4.30	6-591	1.30	6-625	9.95	6-659	8.55
6-558	1.15	6-592	1.85	6-626	1.02	6-660	3.00
6-559	6.07	6-593	8.43	6-627	0.58	6-661	1.43
6-560	1.60	6-594	0.46	6-628	6.65	6-662	6.10
6-561	1.10	6-595	3.10	6-629	3.10	6-663	3.85
6-562	1.85	6-596	2.80	6-630	5.10	6-664	5.25
6-563	2.90	6-597	1.15	6-631	8.55	6-665	3.10
6-564	4.05	6-598	2.35	6-632	6.30	6-666	1.40
6-565	2.05	6-599	2.10	6-633	3.50	6-667	6.00
6-566	2.25	6-600	2.30	6-634	3.70	6-668	1.09
6-567	2.50	6-601	4.25	6-635	4.05	6-669	4.00
6-568	1.05	6-602	5.65	6-636	7.63	6-670	2.00
6-569	1.45	6-603	9.33	6-637	3.60	6-671	1.55
6-570	1.30	6-604	1.85	6-638	1.36	6-672	1.70
6-571	1.50	6-605	3.80	6-639	0.74	6-673	3.30
6-572	2.80	6-606	2.30	6-640	9.40	6-674	0.79
6-573	1.25	6-607	2.95	6-641	7.50	6-675	1.50
6-574	1.50	6-608	1.90	6-642	1.15	6-676	3.55
6-575	1.95	6-609	1.50	6-643	1.95	6-677	0.45
6-576	3.75	6-610	6.35	6-644	6.55	6-678	5.20
6-577	2.70	6-611	2.73	6-645	6.00	6-679	1.09
6-578	2.30	6-612	9.30	6-646	5.40	6-680	19.0
6-579	0.86	6-613	3.67	6-647	3.03	6-681	5.25
6-580	1.25	6-614	0.82	6-648	2.77	6-682	1.09
6-581	1.60	6-615	0.69	6-649	9.97	6-683	1.06
6-582	2.65	6-616	0.78	6-650	1.55	6-684	3.35
6-583	0.63	6-617	7.65	6-651	1.00		
6-584	7.40	6-618	1.00	6-652	10.00		
6-585	3.00	6-619	1.15	6-653	27.50		
6-586	1.35	6-620	1.50	6-653	12.80		
6-587	0.83	6-621	1.15	6-655	9.35		
6-588	5.60	6-622	1.25	6-656	1.40		

[5386] B-2:体外抑制人血小板聚集

[5387] 血液采集

[5388] 通过使用20G multifly set(Sarstedt,Nümbrecht,Germany)的肘前静脉穿刺将来自健康捐献者的人血收集到含有3.8%(w/v)柠檬酸钠(1/10v/v)的塑料管(Sarstedt 9NC/10ml monovettes)中,所述健康捐献者在研究以前至少7天内拒绝服用过任何药物。轻轻混合管以防止凝固。

[5389] 富血小板血浆(PRP)和贫血小板血浆(PPP)的制备

[5390] 在室温下,将血液以140g离心20分钟,并立即将上清液PRP收集到Falcon管中。将PRP进一步离心(11.000rpm,1分钟)以产生贫血小板血浆(PPP)。

[5391] 血小板聚集的测量

[5392] 根据Born的方法(J.Physiol.1963,168,178-195),使用APACT凝集计(Rolf Greiner BioChemicals,Flacht,Germany),通过光学比浊法(light transmittance aggregometry)分析血小板聚集。

[5393] 将178μl PRP与溶于2μl DMSO中的各种浓度的测试化合物在聚集比色皿中在37℃下培养5分钟。加入2μl硫前列酮,并在37℃下培养2分钟。通过添加20μl胶原蛋白开始聚集。使用以下浓度的激动剂:硫前列酮0.02μM-2.5μM(Sigma-Aldrich)、胶原蛋白0.05-0.6μg/ml(**Horm®**,Nycomed)。

[5394] 反应之后,监测PRP等分试样相对于PPP对照组的光透射变化。记录透光率持续5分钟,并将最大聚集值用于IC_{50}计算。

[5395] 统计分析

[5396] 使用GrapPad Prism(S型剂量响应)计算IC_{50}。所有值均以平均值±SEM表示,n表示献血者的数量。

[5397] B-3:EP3结合试验,使用闪烁亲近测定技术鉴定PGE2结合抑制剂

[5398] 在合适的96孔透明底板上,向感兴趣的化合物(在DMSO中,2μl,典型的最终浓度最高达20μM)中,加入在反应缓冲液(50mM Tris/HCl,pH 7.5;10mM MgCl2;1mM EDTA)中且总体积为152μl的以下试剂:

[5399] [3H]前列腺素E2([5,6,8,11,12,14,15-3H(N)],最终浓度为1.5nM;

[5400] EP3前列腺素受体膜制剂(2mg/ml),和

[5401] PVT-WGA珠,最终浓度为2.5mg/ml。

[5402] 将混合物在室温下培养2小时。在配备3H-SPA程序的合适的酶标仪中监测闪烁。将值用于绘制剂量反应曲线,并计算测试化合物的EC_{50}值。

[5403] B-4.测定小鼠激光诱导的血栓形成的影响(体内)

[5404] 该研究旨在研究测试物质对由动脉粥样硬化小鼠微血管的激光损伤诱导的血栓形成、稳定性和消退的功效。

[5405] 动物

[5406] 从6周龄开始向雄性ApoE-/-小鼠(Charles River)喂养致动脉粥样硬化饮食(Ssniff S0602-S170,20.85%脂肪,0.15%胆固醇,19.5%酪蛋白)至少3个月。测试化合物治疗是在麻醉前经管饲法口服对清醒动物或者在损伤前经静脉内对麻醉的动物进行。

[5407] 血栓诱导

[5408] 对于口服治疗,在麻醉之前通过管饲法以适当的制剂对动物剂量给药。对于静脉内治疗,将静脉导管植入到颈静脉中,用于在损伤操作之前进行推注(bolus)或输注药物递

送。通过腹膜内注射可他敏(Ketamin)(65mg/kg)和赛拉嗪(Xylazin)(15mg/kg)麻醉小鼠。打开阴囊并切除睾丸后,将提睾肌暴露,注意保持小鼠循环中的血液供应。使用不锈钢丝环(Unimed 30.065,直径0.4mm)将倒置的提睾肌袋铺展在器官浴中,所述器官浴恒定地灌输有温度维持在37℃的Dulbecco磷酸盐缓冲液。将组织制备物放置在透明的macrolon塑料台上用于活体显微镜检查(Leica AS LMD,水浸物镜Leica 506155 HC APO/L40x/0.80)。通过数码相机(Basler PCO.EDGE 5.5)采集视频图像,用于识别适合于血管壁损伤的小动脉(直径50-100μm,无分叉段)。

[5409] 将耦合到活体显微镜的光路中的显微解剖UV激光器(波长355nm,Cell Surgeon,LLS Rowiak,Hannover,Germany)用于血管壁的2阶段损伤:(1)内皮沿着长度约150μm的线性脱离。(2)介质局部伤害的点状深度损伤。将所产生的血栓形成在5分钟内可视化并记录。损伤操作将在相同血管的上游段上重复至少两次。

[5410] 统计分析

[5411] 使用用于半自动血管和血栓检测的定制软件(Zeta,Fraunhofer-InstitutFür Angewandte Informationstechnik FIT,St.Augustin,Germany)以10秒间隔通过图像的形态分析来量化血栓形成的视频序列。计算血栓面积和狭窄程度以生成血栓随时间变化的曲线。主要的推导结果是血管腔闭塞超过75%的时间。计算每只动物至少三次重复损伤的平均值。在静脉内测试的情况下,将治疗效果与相同动物中的基线对照损伤进行比较(用于重复测量的t检验)。在口服治疗的情况下,将血栓形成与媒介物治疗的动物进行比较(用于独立测量的ANOVA和t检验)。将测试最少5只动物以获得足够的统计能力。