(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113164459 B
(45)授权公告日 2024.09.03

(21)申请号 201980078969.1
(22)申请日 2019.09.27
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113164459 A
(43)申请公布日 2021.07.23
(30)优先权数据
62/738600 2018.09.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2019/058240 2019.09.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/065613 EN 2020.04.02
(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路30号

(72)发明人 M·K·阿梅里克斯 陈钢 黄朝峰
B·N·拉福提萨 S·拉瓦拉
E·H·索斯盖特 张炜

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李志强 黄希贵
(51)Int.Cl.
A61K 31/437(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)

(56)对比文件
US 2014275015 A1,2014.09.18

审查员 杨玥

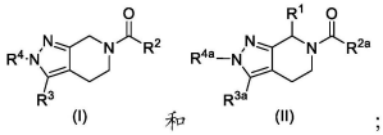
权利要求书56页 说明书428页

(54)发明名称

单酰基甘油脂肪酶调节剂

(57)摘要

本发明提供了式(I)和式(II)的稠合化合物、含有它们的药物组合物、制备它们的方法以及使用它们的方法,使用它们的方法包括用于治疗与MGL调节相关的疾病状态、障碍和病症的方法,诸如与疼痛、精神障碍、神经障碍(包括但不限于重度抑郁症、难治性抑郁症、焦虑性抑郁症、双相障碍)、癌症和眼部病症相关的那些。

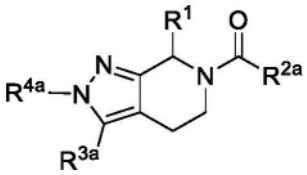


(I) 和 (II) ;

其中R^1、R^2、R^{2a}、R^3、R^{3a}、R^4和R^{4a}在本文中有所定义。

CN 113164459 B

1.一种化合物,所述化合物具有式(II)的结构:

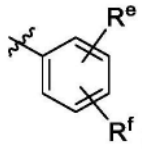


(II)

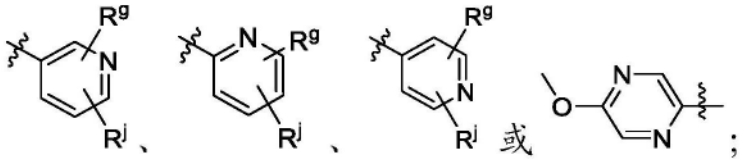
其中

R^1为C_{1-4}烷基;

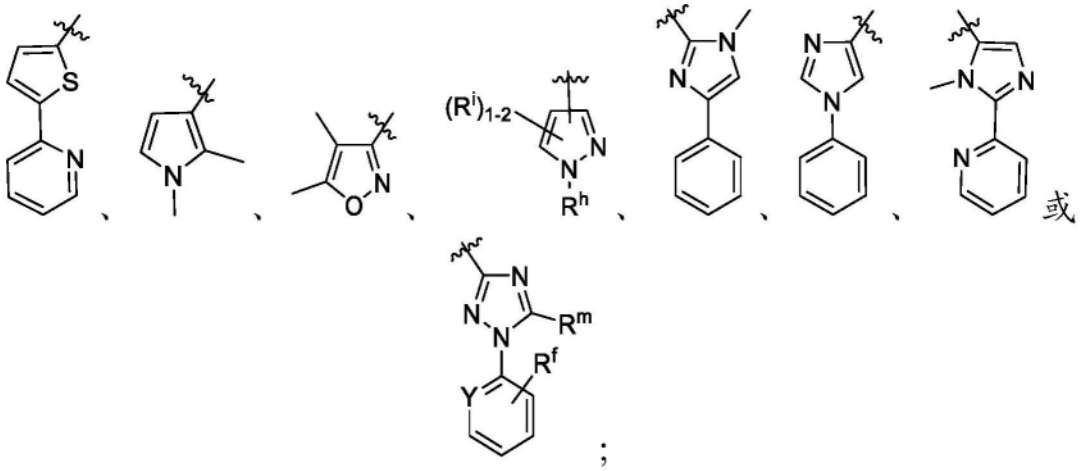
R^{2a}选自:

(a)  ;

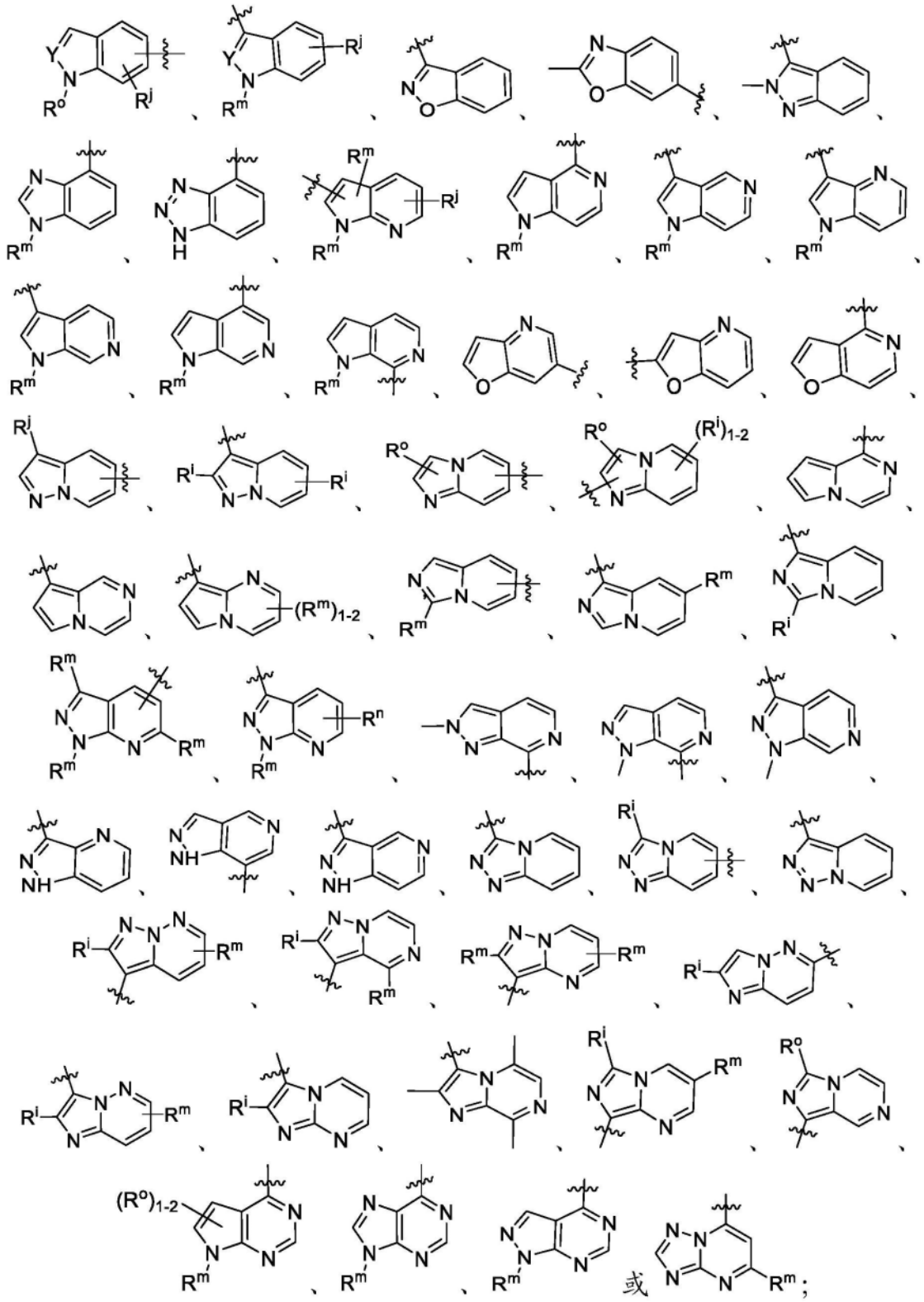
(b)选自以下基团的6元杂芳基:



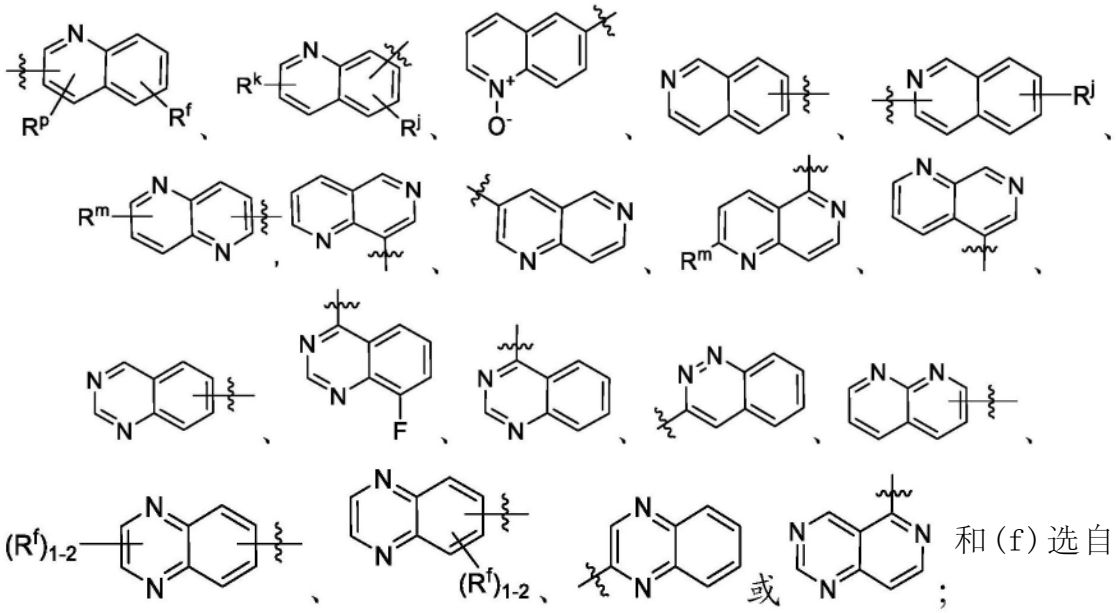
(c)选自以下基团的5元杂芳基:



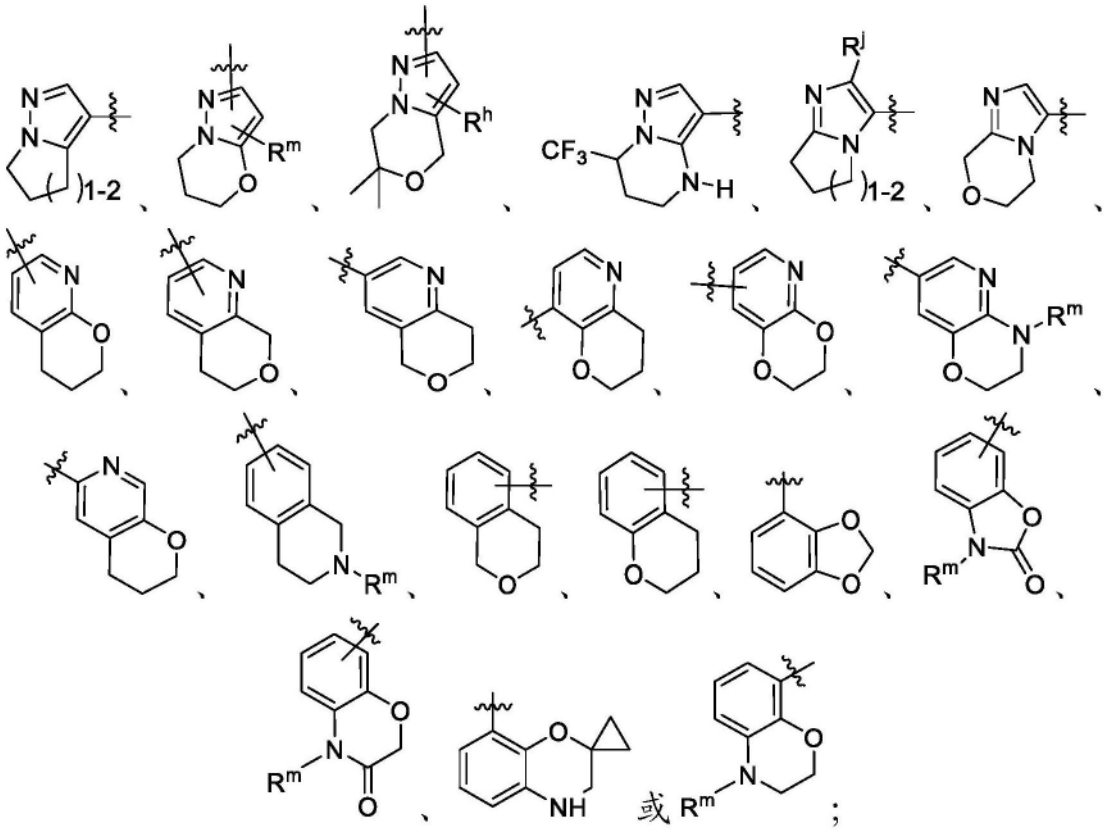
(d)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基:



(e)选自以下基团的稠合6,6-杂芳基：



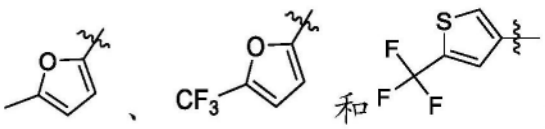
和(f)选自以下基团的杂环烷基：

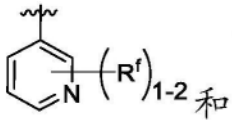
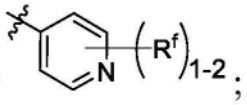


R^{3a}选自：

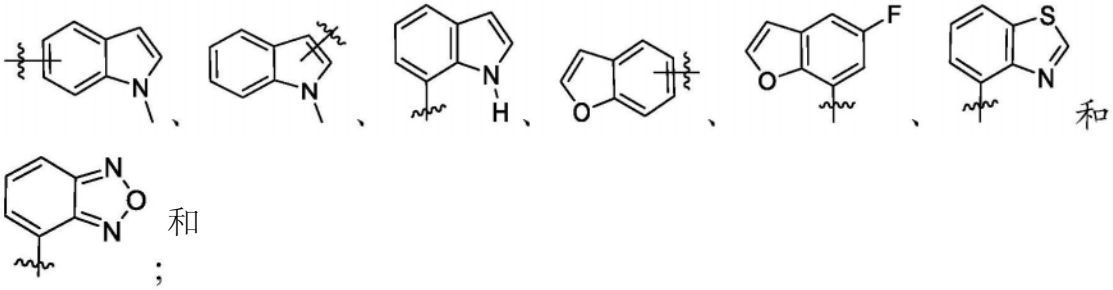
(a)苯基；或被各自独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-6}卤代烷基的一个、两个或三个成员取代的苯基；

(b)选自以下基团的5元杂芳基：

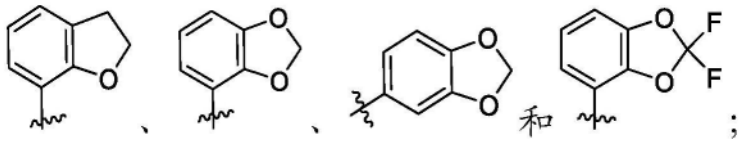


(c)选自以下基团的6元杂芳基：  和  ；

(d)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

 和；

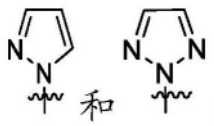
(e)选自以下基团的杂环烷基：

 ；

R^e选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环，其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代；

R^f选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

R^g选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、CH_2OCH_3、CH_2OH、

 ；

R^h选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{3-6}环烷基；

R^i选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基和被独立地选自F和CH_3的一个或两个成员取代的C_{3-6}环烷基；

R^j选自：H、卤素、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

R^k选自：H、卤素、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

R^m为H或C_{1-4}烷基；

R^n选自：H、卤素和OC_{1-4}烷基；

R^o选自：H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

R^p选自：H、C_{1-4}烷基和OC_{1-4}烷基；

Y为CH或N；并且

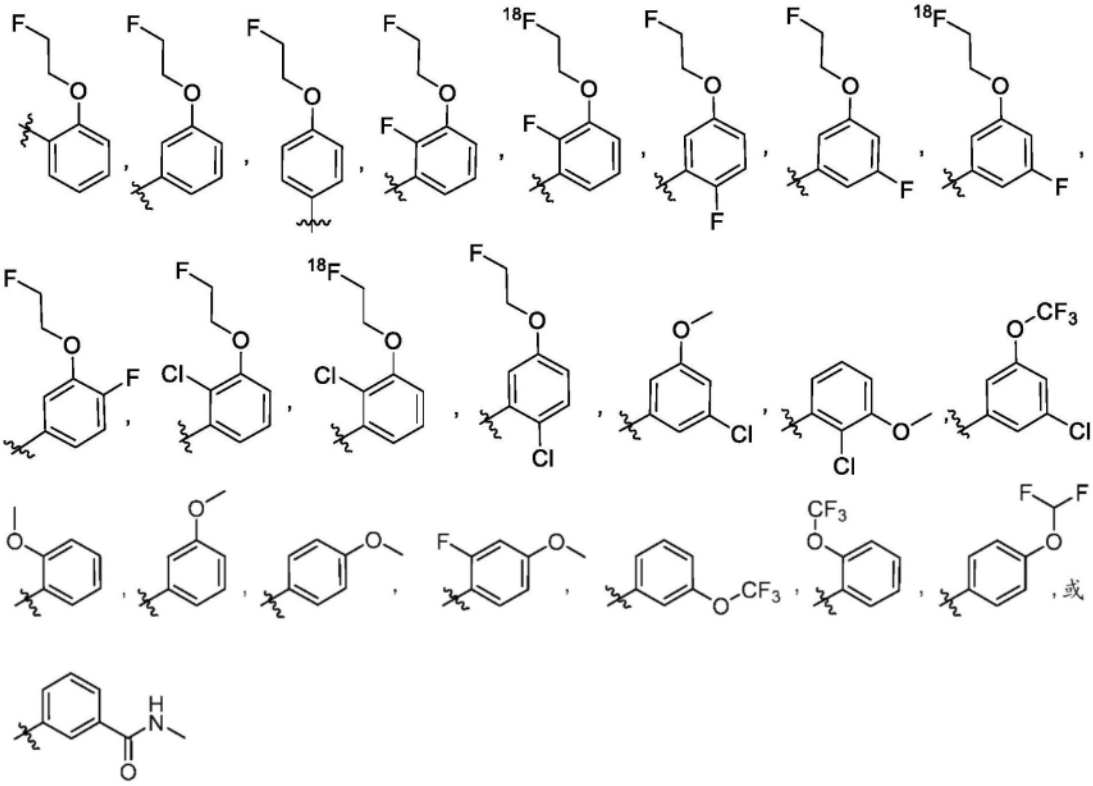
R^{4a}选自：CH_3、CF_2H、CF_3、C_{3-6}环烷基和苯基；

以及其药学上可接受的盐和立体异构体。

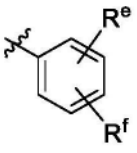
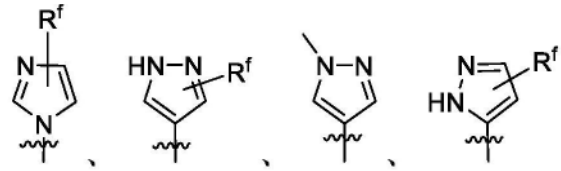
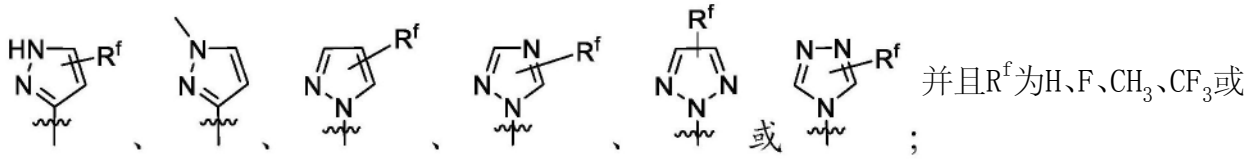
2.根据权利要求1所述的化合物，其中R^1为CH_3或CH_2CH_3。

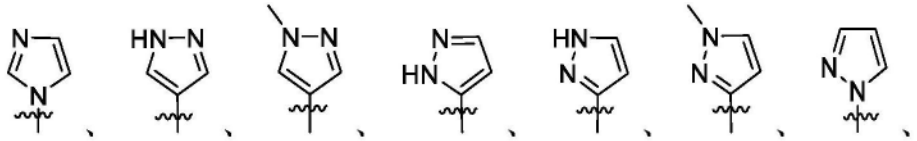
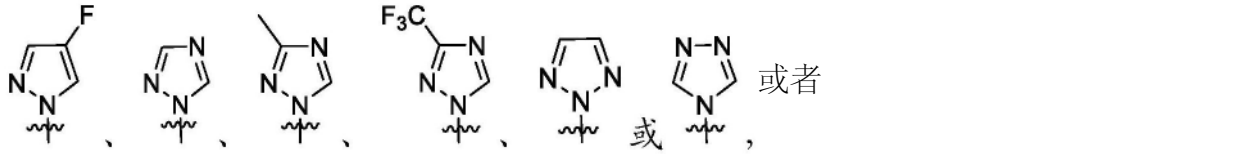
3.根据权利要求1所述的化合物，其中R^{2a}为

(i)

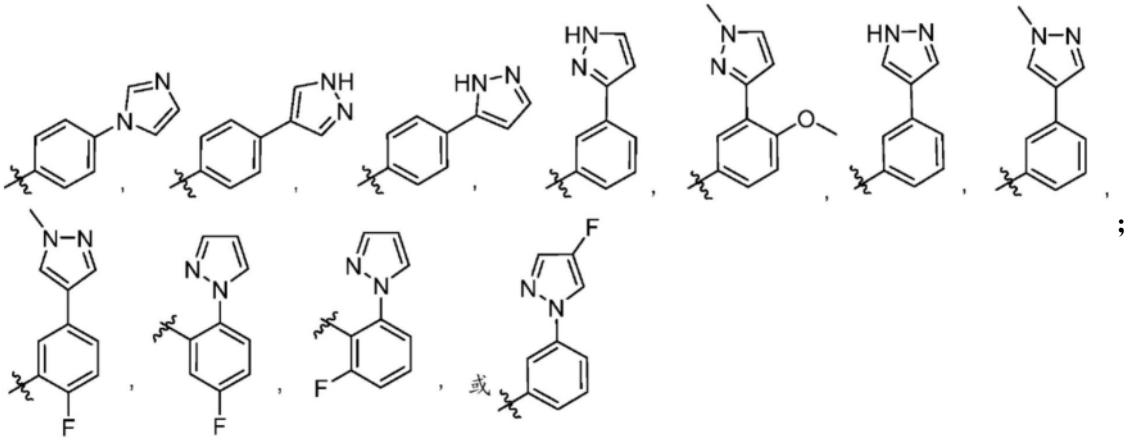


或者

（ii）其中R^{2a}为  ；其中R^e为  、  并且R^f为H、F、CH_3、CF_3或OCH_3，或者

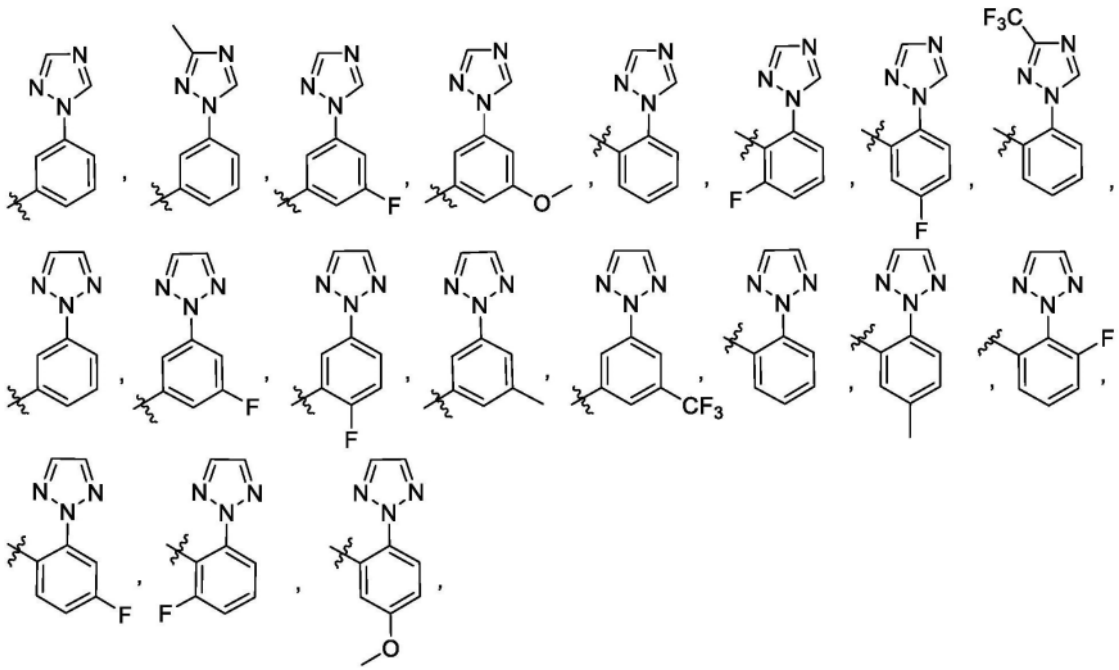
（iii）其中R^e为  、  或者

(iv)其中R^{2a}为

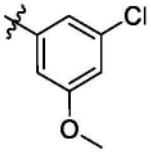
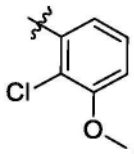
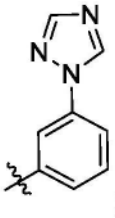


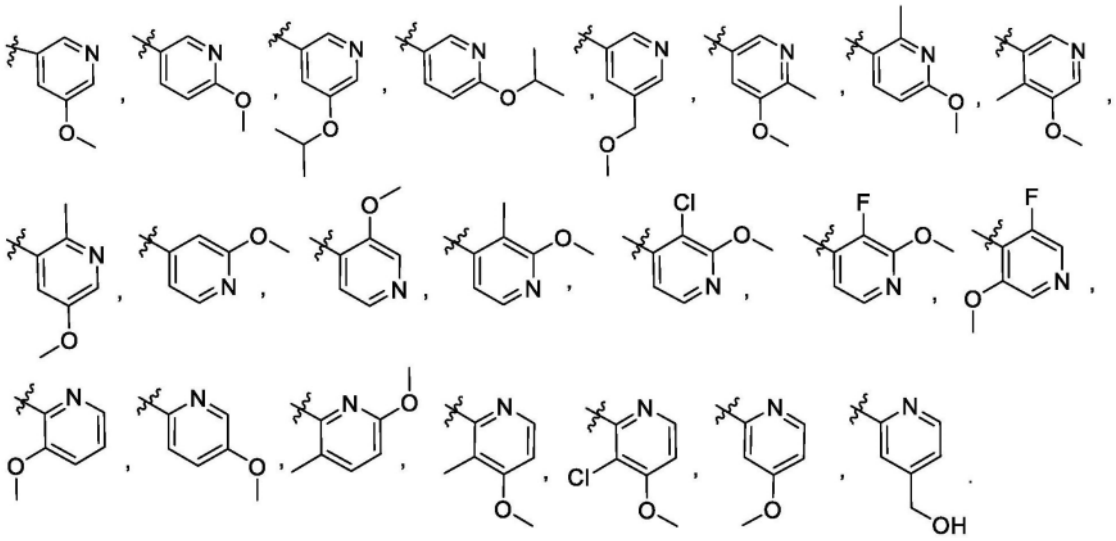
或者

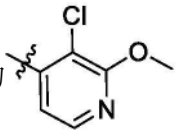
(v)其中R^{2a}为

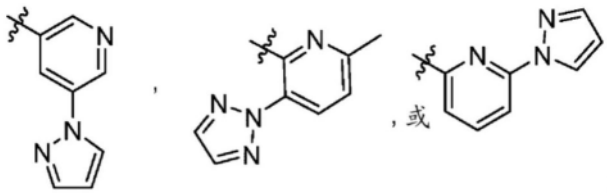


或者

(vi)其中R^{2a}为  、  或  ；或者(vii)其中R^{2a}为

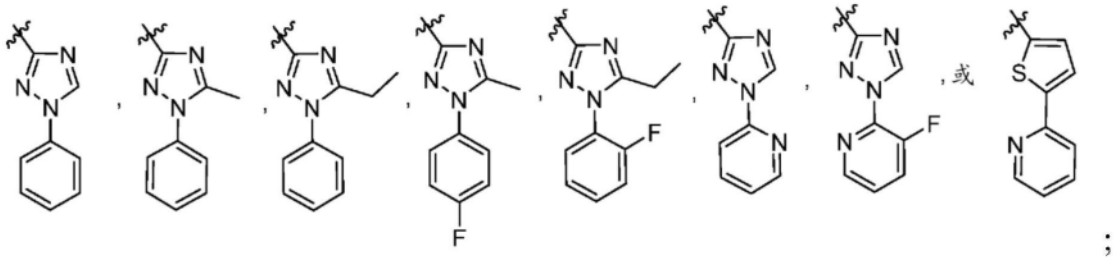


或者(viii)其中R^{2a}为  ；或者



；

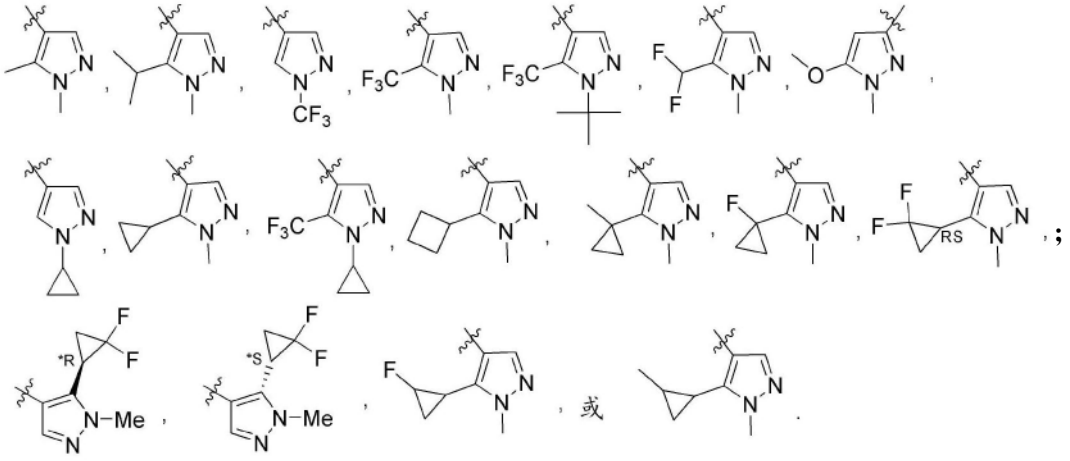
(ix)其中R^{2a}为



；

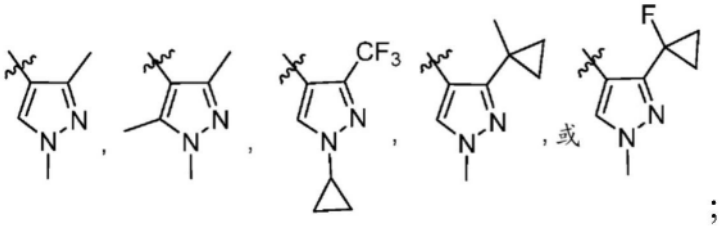
或者

(x)其中R^{2a}为



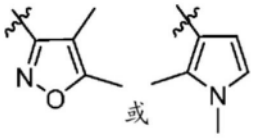
或者

(xi)其中R^{2a}为

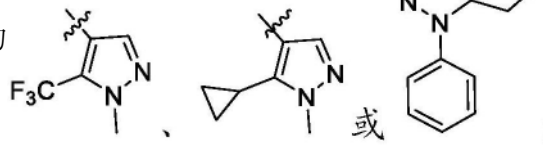


;

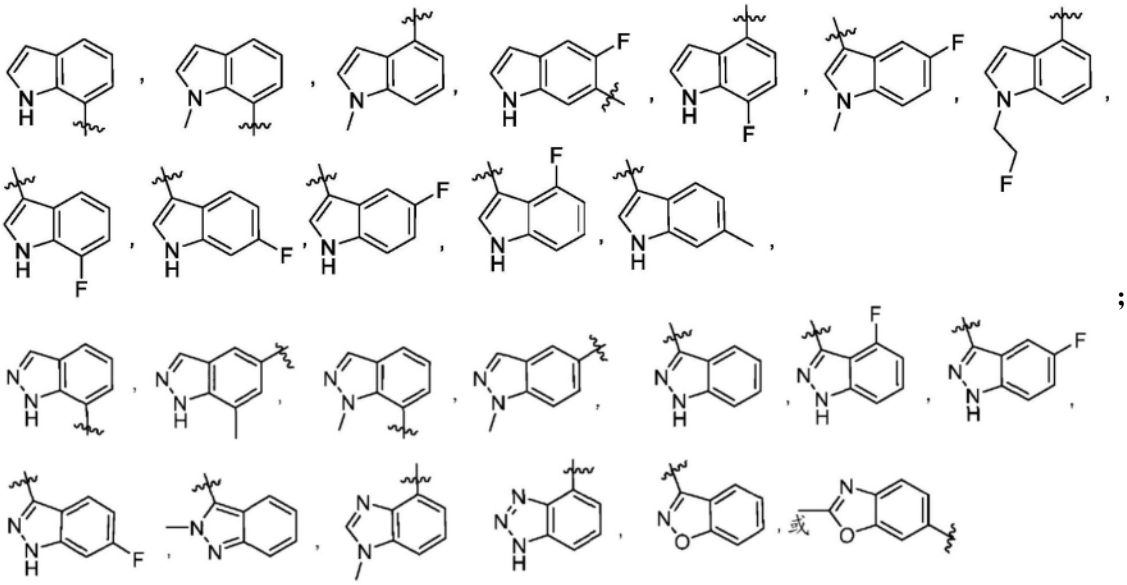
或者

(xii)其中R^{2a}为  或者

;

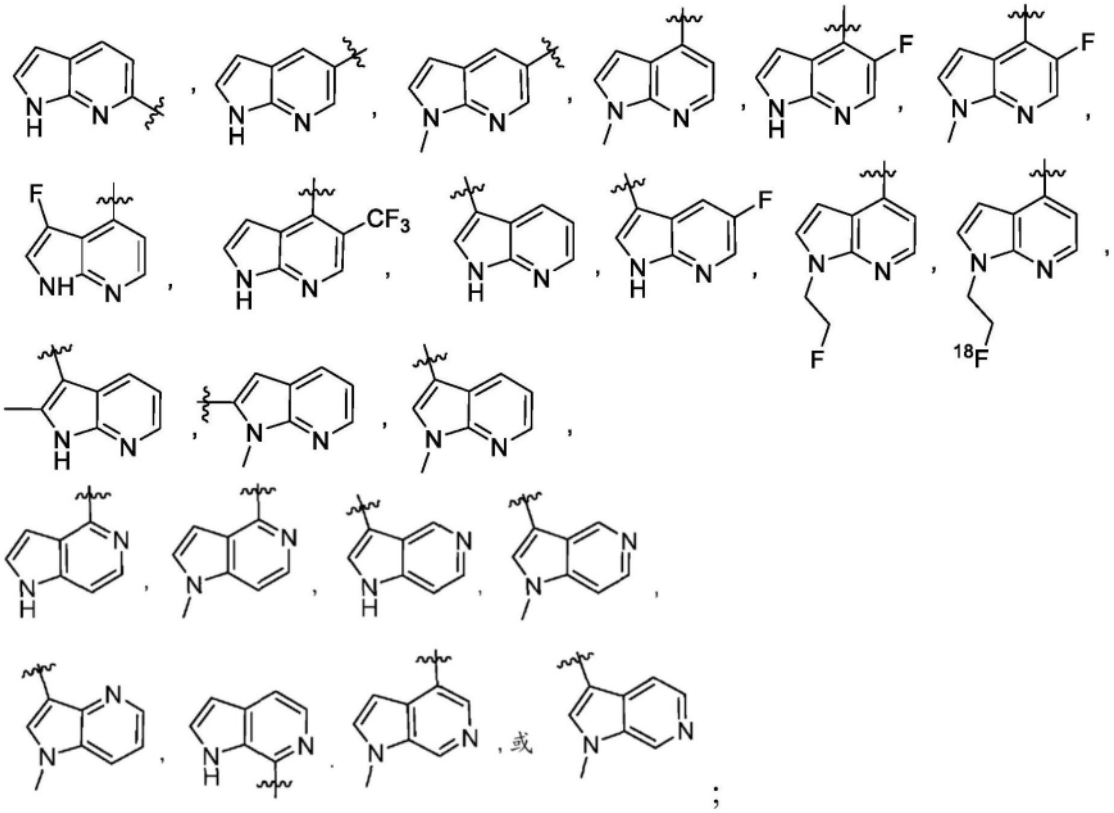
(xiii)其中R^{2a}为  或者(xiv)其中R^{2a}为

;



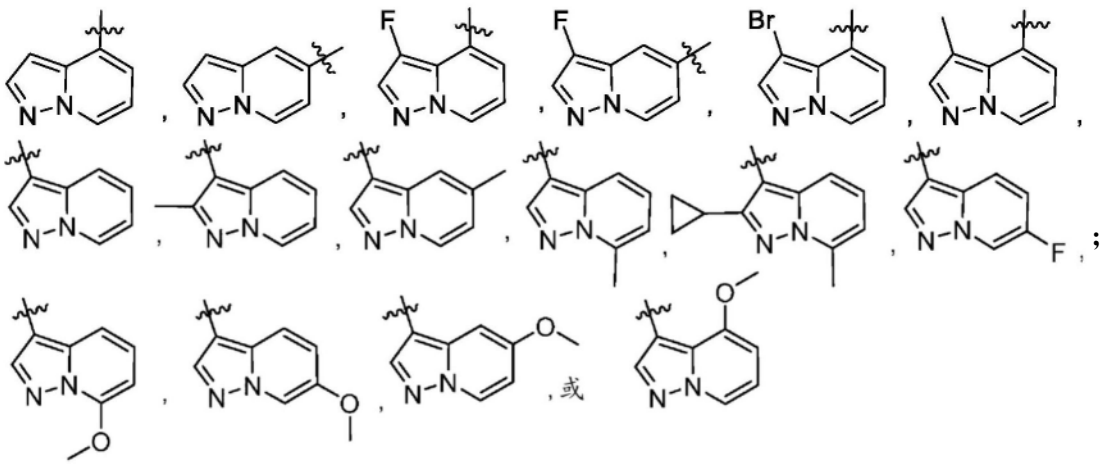
或者

(xv)其中R^{2a}为



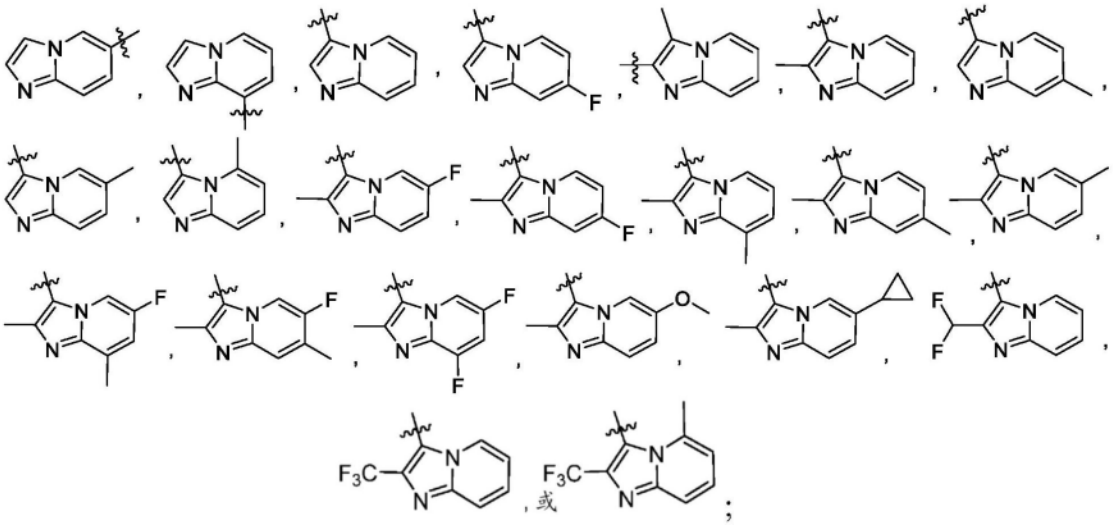
或者

(xvi)其中R^{2a}为

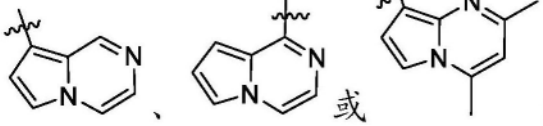


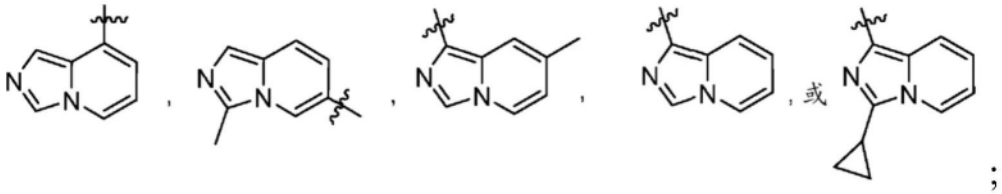
或者

(xvii)其中R^{2a}为



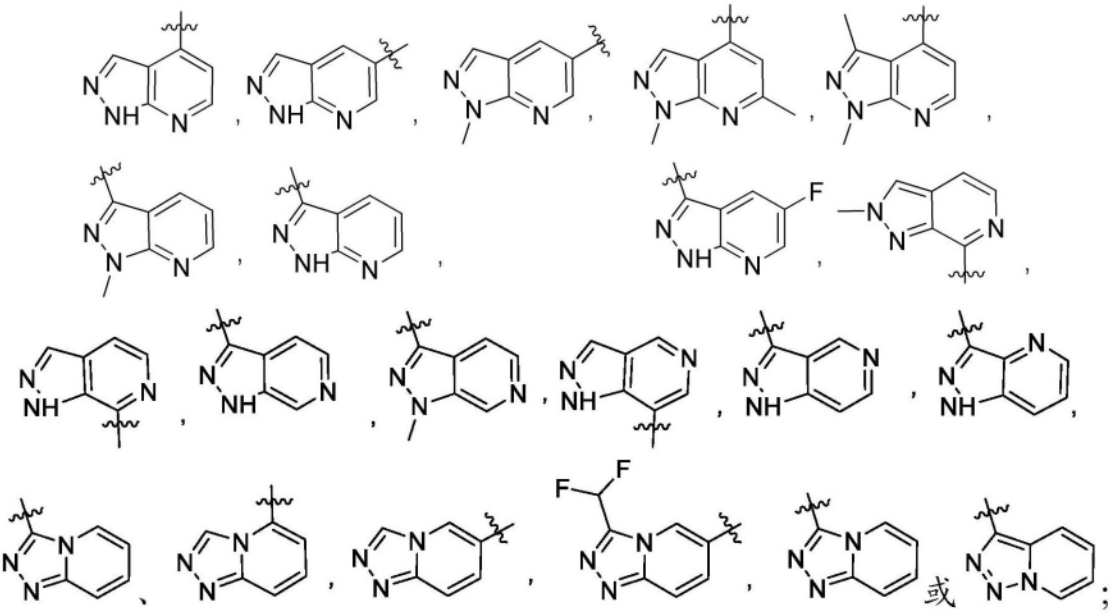
或者

(xviii)其中R^{2a}为  或者(xix)其中R^{2a}为



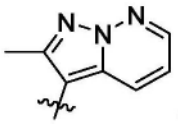
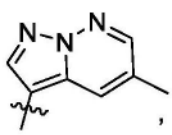
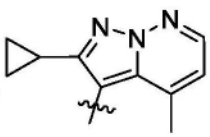
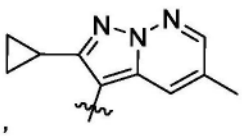
或者

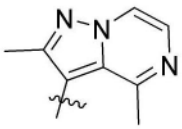
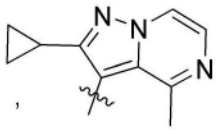
(xx)其中R^{2a}为

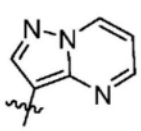
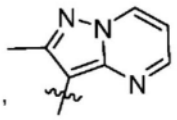
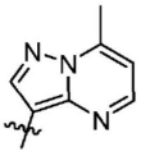
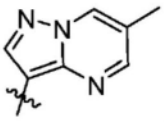


或者

(xxi)其中R^{2a}为

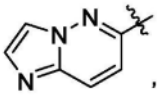
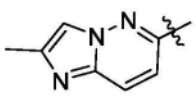
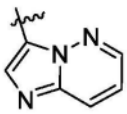
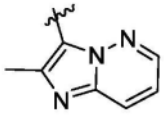
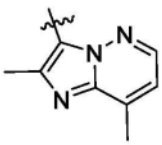
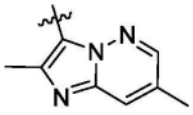

， 
， 
， 
，

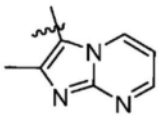
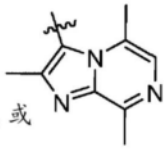

， 
，


， 
， 
，或 
；

或者

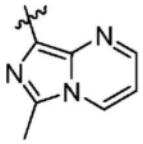
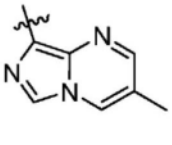
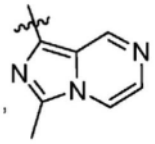
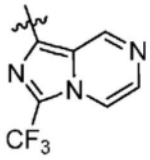
(xxii)其中R^{2a}为


， 
， 
， 
， 
， 
，


，或 
；

或者

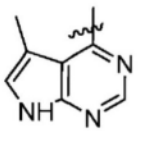
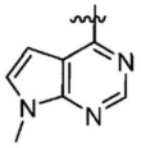
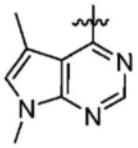
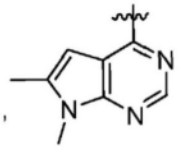
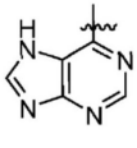
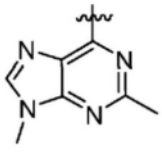
(xxiii)其中R^{2a}为


， 
， 
，或 

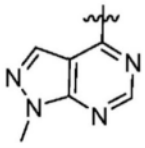
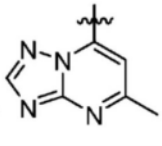
；

或者

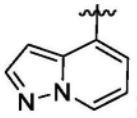
(xxiv)其中R^{2a}为

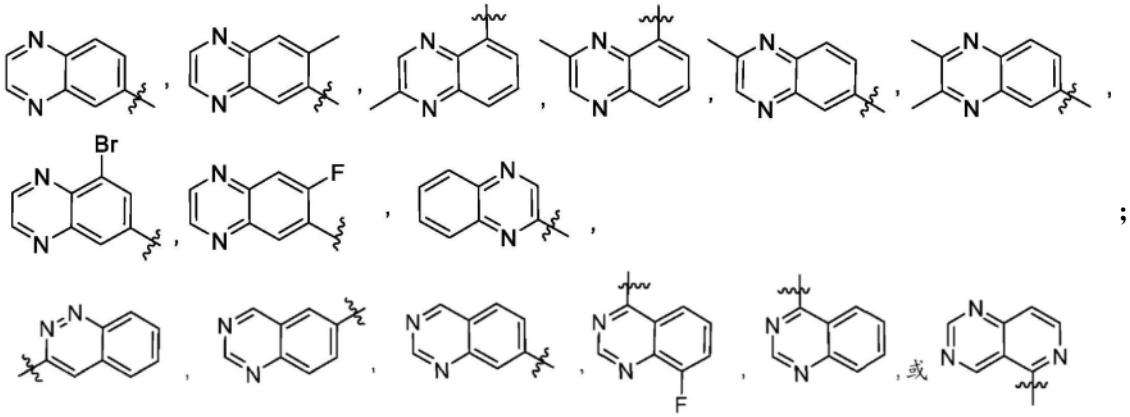

， 
， 
， 
， 
， 
，

；


，或 

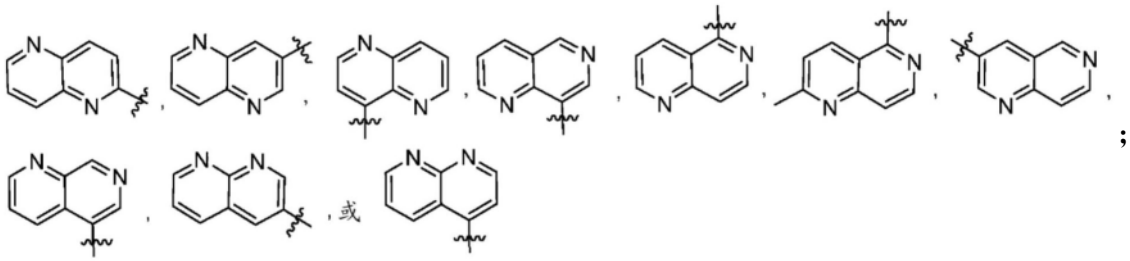
或者

(xxv)其中R^{2a}为  ；或者(xxvi)其中R^{2a}为



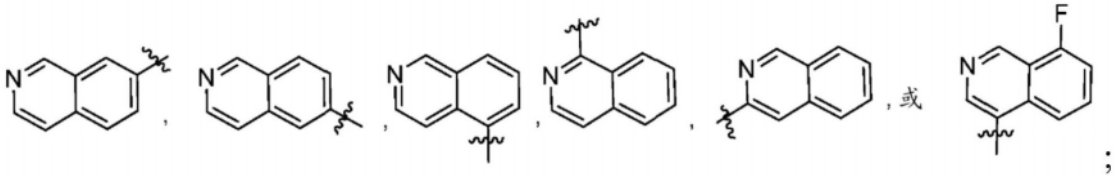
或者

(xxvii)其中R^{2a}为



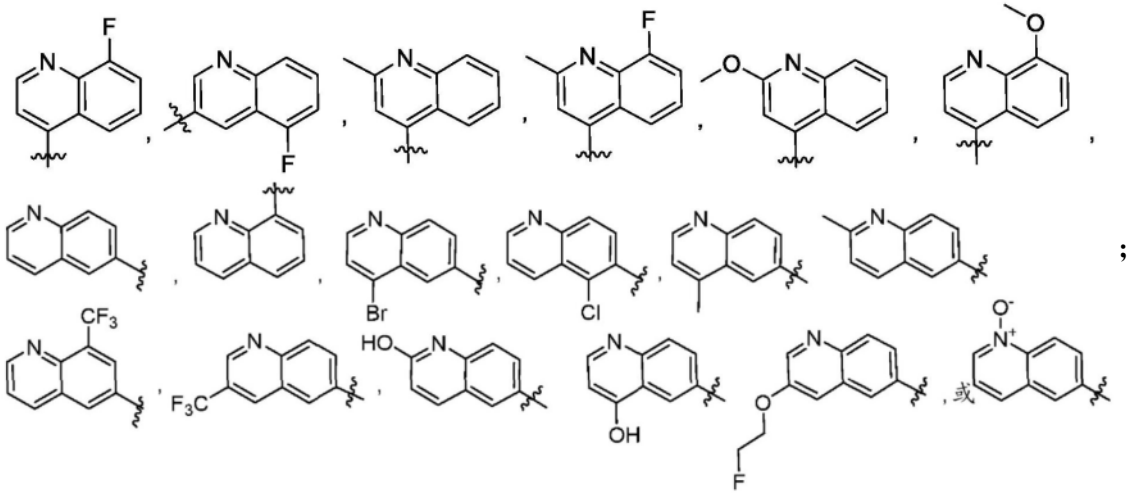
或者

(xxviii)其中R^{2a}为

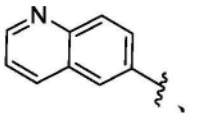
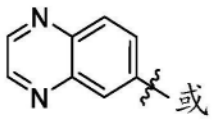
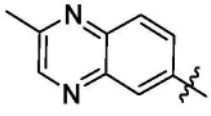


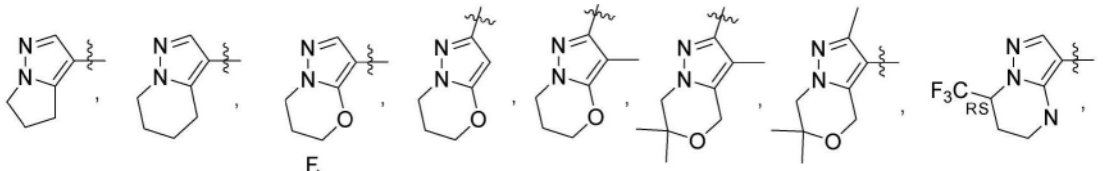
或者

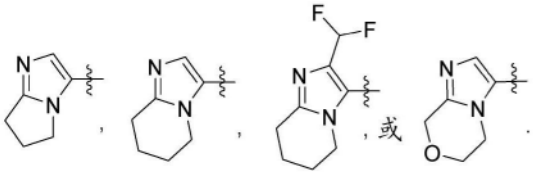
(xxix)其中R^{2a}为



或者

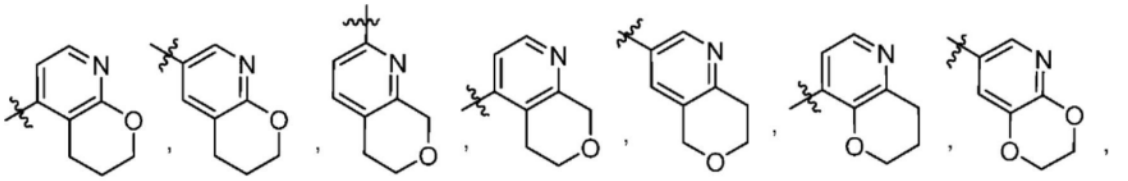
(xxx)其中R^{2a}为  、  或  ；或者(xxxi)其中R^{2a}为

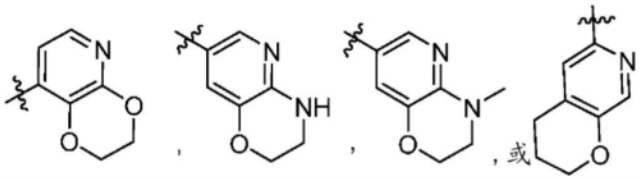
 ；



或者

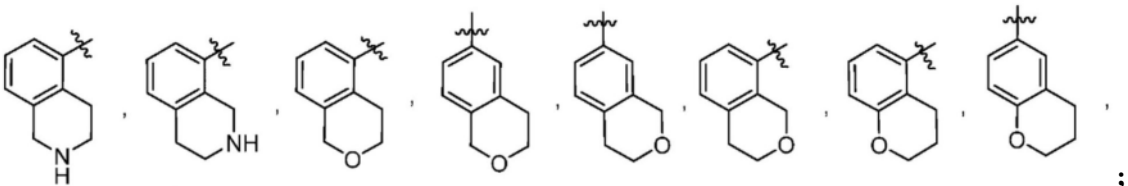
(xxxii)其中R^{2a}为

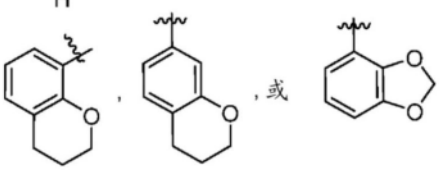
 ；



或者

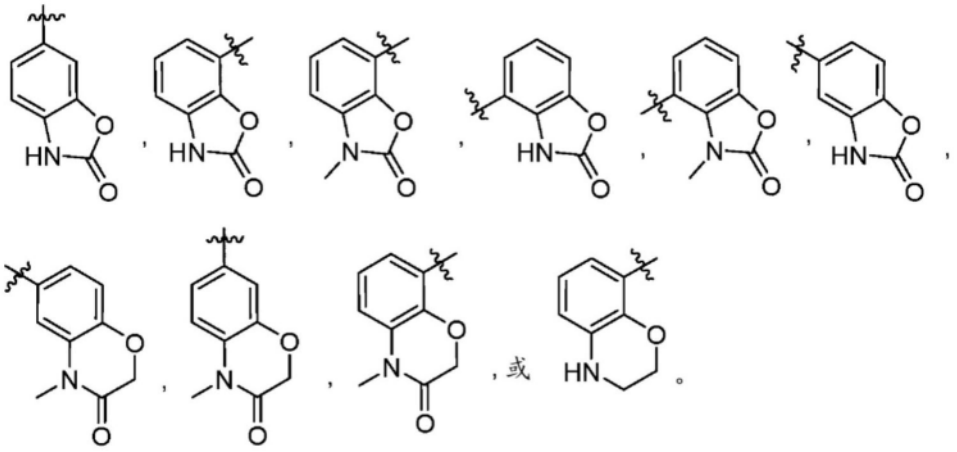
(xxxiii)其中R^{2a}为

 ；



或者

(xxxiv)其中R^{2a}为



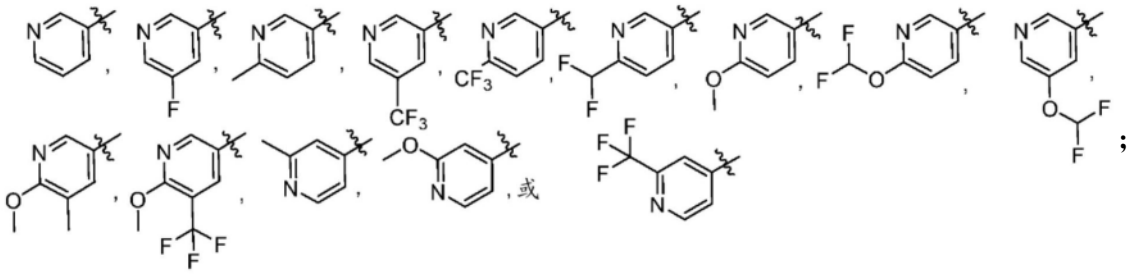
4.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{3a}为:

(i)苯基;或被选自以下的一个成员取代的苯基:F、Cl、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCHF_2$、CF_3、CF_2CH_3、OCF_2H和OCF_3;或者

(ii)其中R^{3a}为被独立地选自以下的两个或三个成员取代的苯基:F、Cl、CH_3、CF_2H、OCF_2H和OCH_3;或者

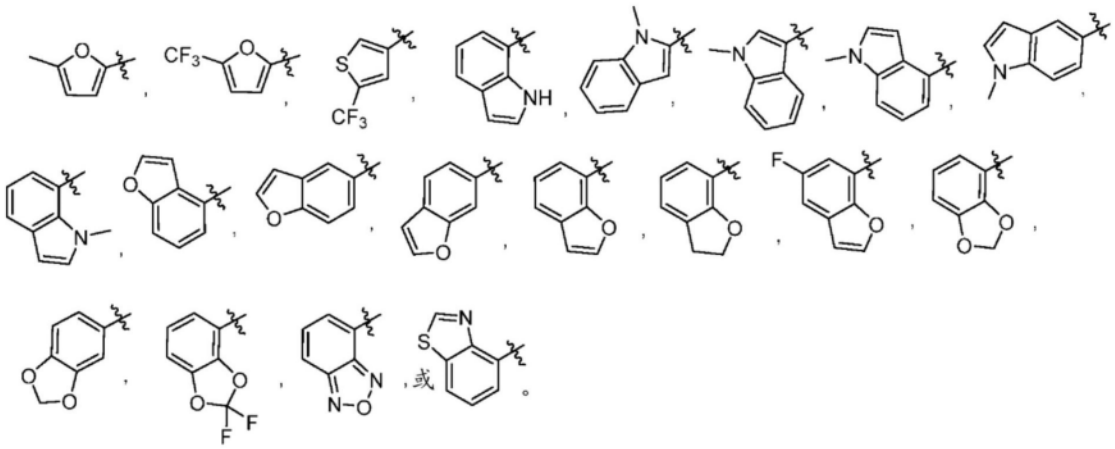
(iii)其中R^{3a}为3,5-二氟苯基、3,5-二氯苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基或3,4,5-三氟苯基;或者

(iv)其中R^{3a}为



或者

(v)其中R^{3a}为



5.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{4a}为

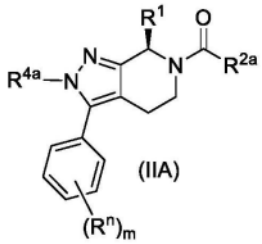
(i)CH_3;或

(ii)其中R^{4a}为CF_3;或

(iii)其中R^{4a}为CF_2H;或

(iv)其中R^{4a}为苯基。

6.根据权利要求1所述的化合物,以及其药学上可接受的盐和立体异构体,所述化合物具有式(IIA)的结构:

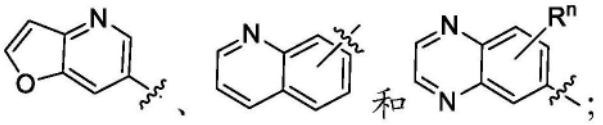


(IIA)

其中

R^1为CH_3;

R^{2a}选自:



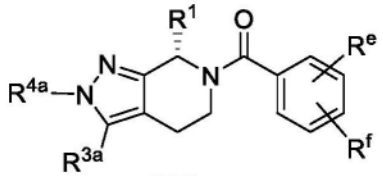
;

R^{4a}为CH_3或苯基;并且

每个R^n独立地选自:H、Cl和F;并且

m为1、2或3。

7.根据权利要求1所述的化合物,以及其药学上可接受的盐和立体异构体,所述化合物具有式(IIB)的结构:



(IIB)

其中

R^1为CH_3或CH_2CH_3;

R^e选自:OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环,其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代;

R^f选自:H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基;

R^{3a}为被独立地选自卤素或C_{1-4}烷基的一个、两个、或三个成员取代的苯基;并且

R^{4a}为CH_3。

8.根据权利要求7所述的化合物,其中

R^1为CH_3;

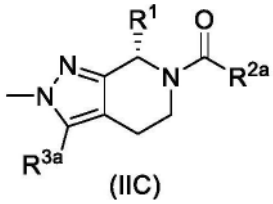
R^e选自:OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环,其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代;

R^f选自:H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基;

R^{3a}为3-氯苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-甲基苯基或3,4,5-三氟苯基;并且

R^{4a}为CH_3。

9.根据权利要求1所述的化合物,以及其药学上可接受的盐和立体异构体,所述化合物具有式(IIC)的结构:

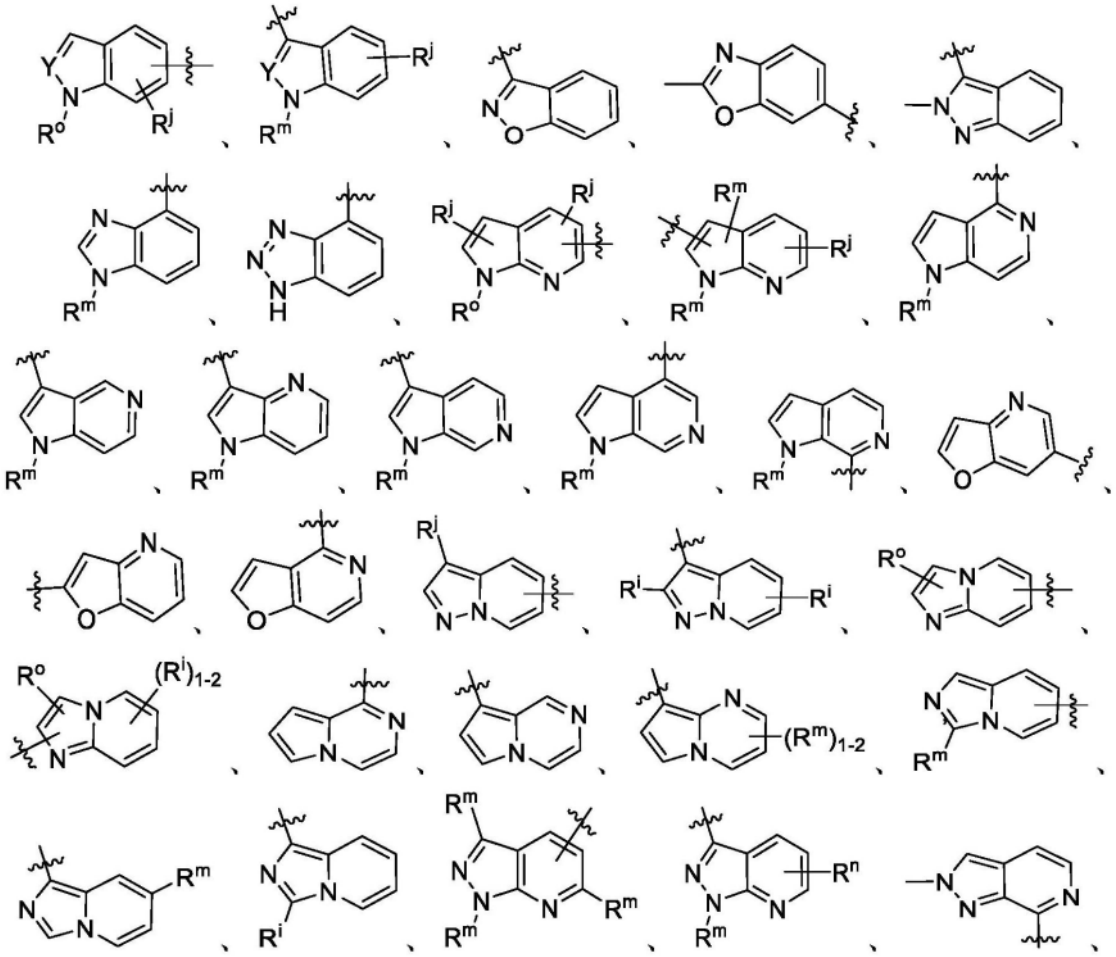


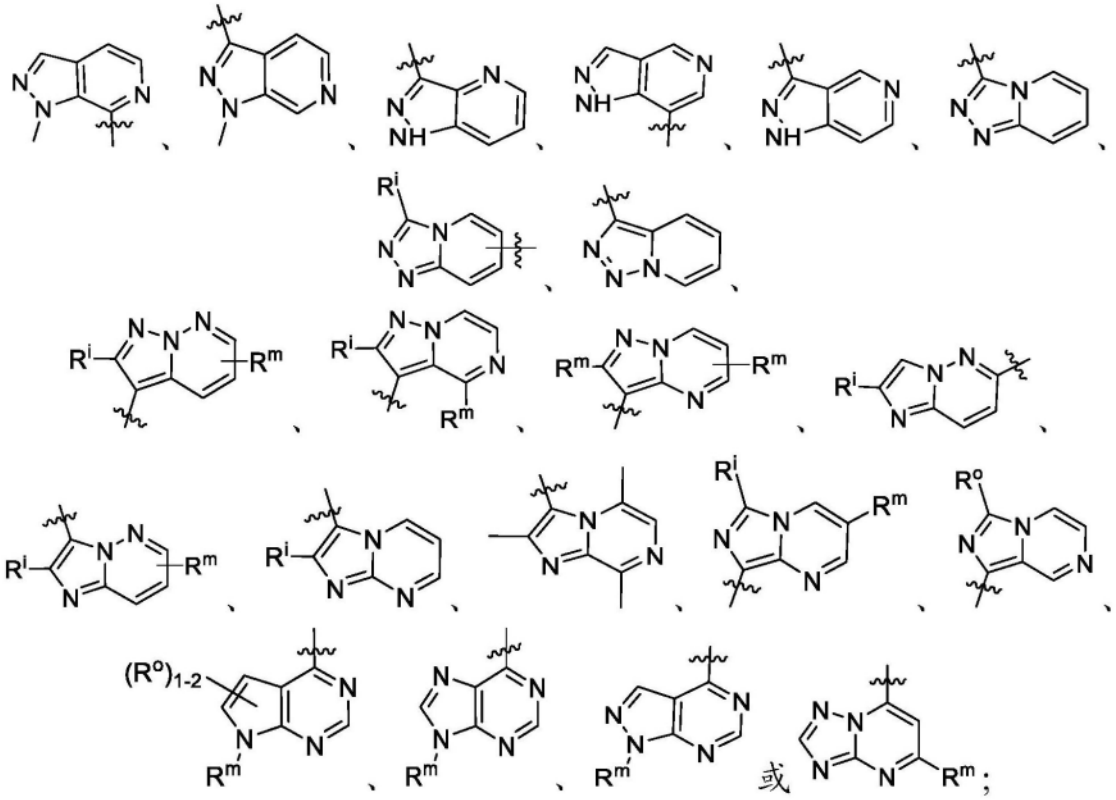
(IIC)

其中

R^1为CH_3;

R^{2a}选自:





R^i选自:H、F、CH_3、CF_3、CF_2H、OCH_3和环丙基;

R^j选自:H、Br、F、CH_3和CF_3;

R^m为H或CH_3;

R^n选自:H、卤素和OCH_3;

R^o选自:H、CH_3、CF_3、CF_2H和CH_2CH_2F;

Y为CH或N;

并且

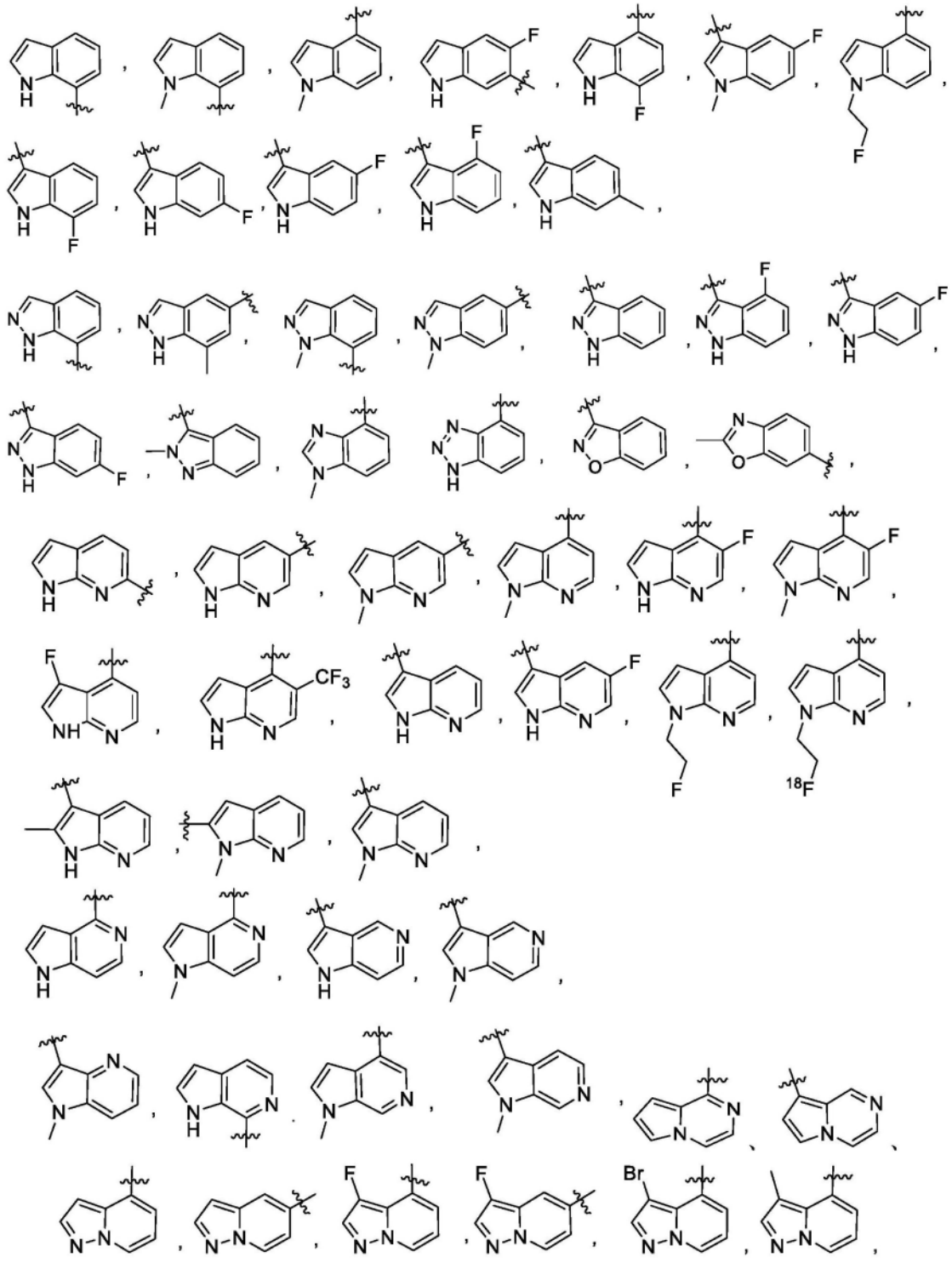
R^{3a}为被各自独立地选自Cl、F、CH_3和OCH_3的一个、两个或三个成员取代的苯基。

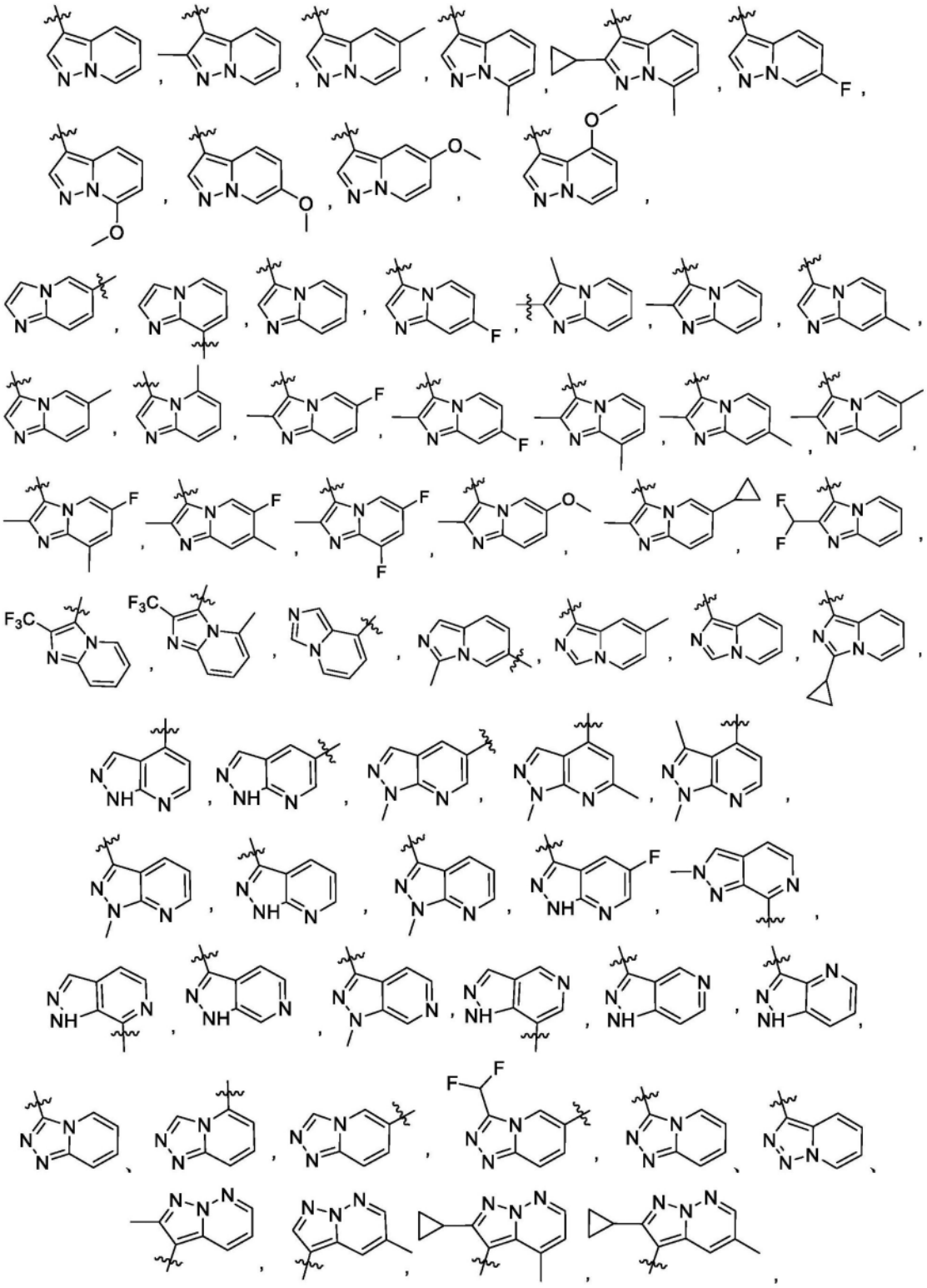
10.根据权利要求9所述的化合物,

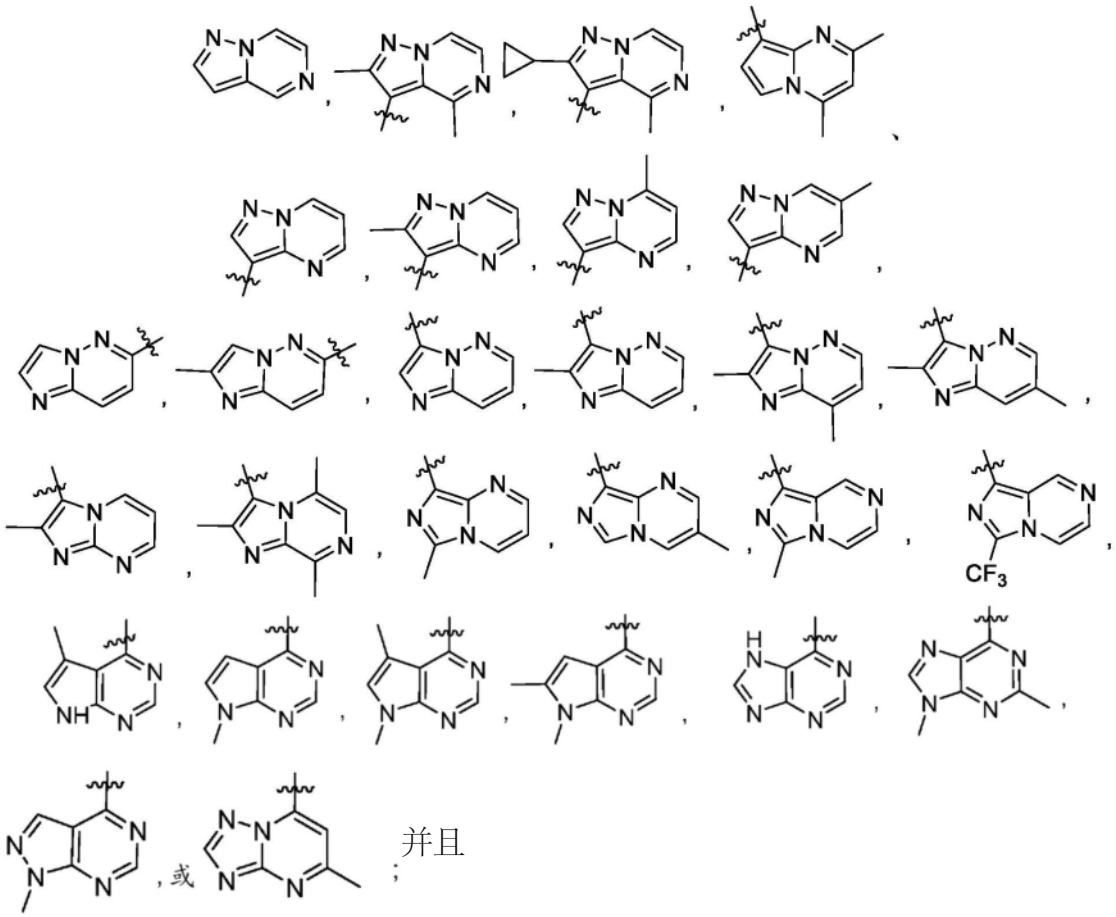
其中

R^1为CH_3;

R^{2a}为



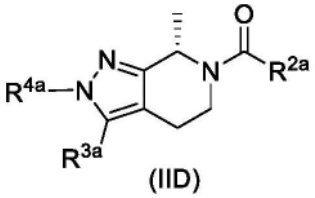




并且

R^3a为3-氯苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二氯苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氯-5-甲氧基苯基或3,4,5-三氟苯基。

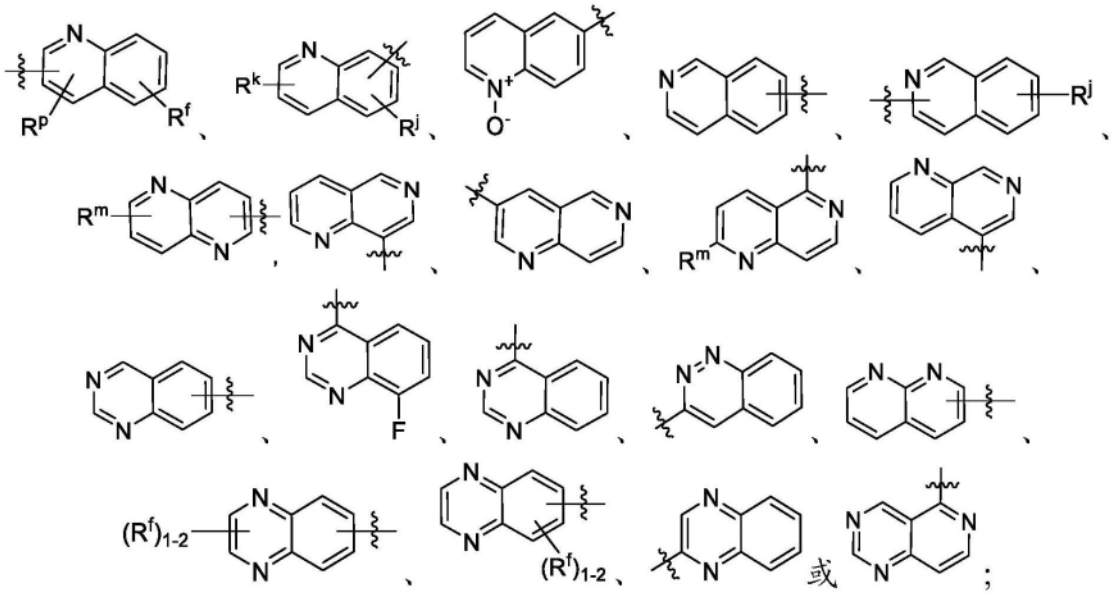
11.根据权利要求1所述的化合物,以及其药学上可接受的盐和立体异构体,所述化合物具有式(IID)的结构:



(IID)

其中

R^2a选自:



R^f选自:H、F和OCH_3;

R^j选自:H、Cl、F和CF_3;

R^k选自:H、Br、CH_3、CF_3、OH和OCH_2CH_2F;

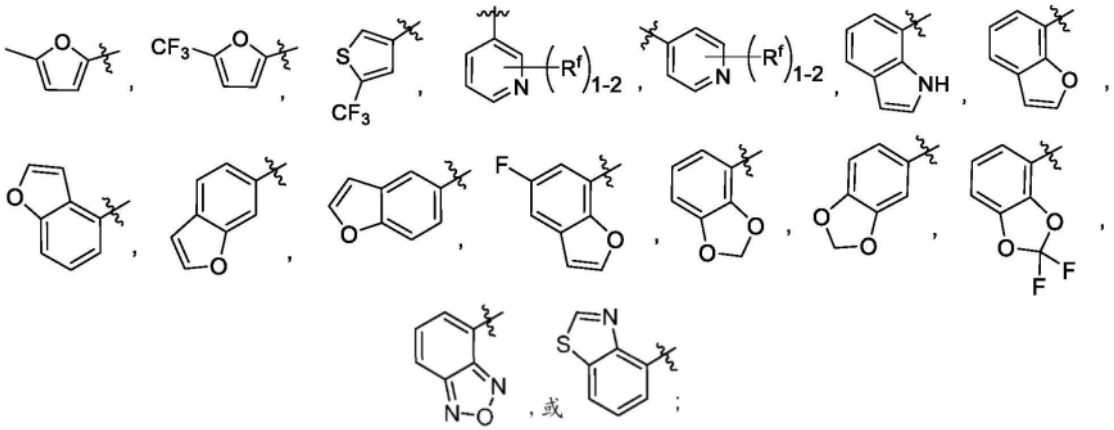
R^m为H或CH_3;并且

R^p选自:H、CH_3和OCH_3;

R^{3a}选自:

(a)苯基;或被各自独立地选自Cl、F、C_{1-4}烷基、CF_3、OC_{1-4}烷基、OCF_3和OCF_2H的一个、两个或三个成员取代的苯基;和

(b)



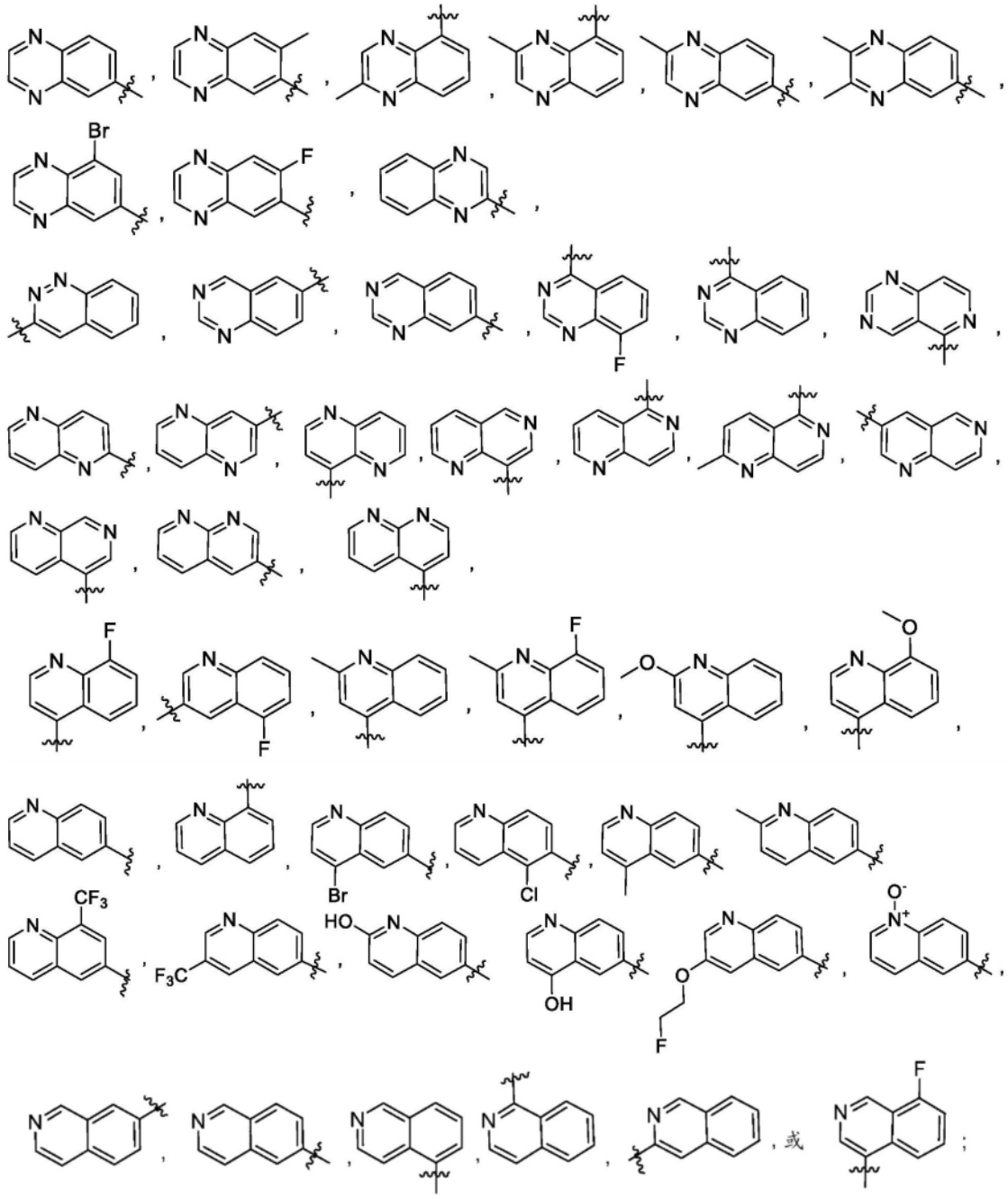
其中R^f为H、F、CH_3、CF_2H、CF_3、OCH_3、OCF_2H;并且

R^{4a}为CH_3或CF_2H。

12.根据权利要求11所述的化合物,

其中

R^{2a}为

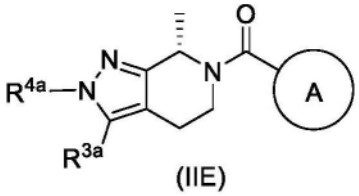


R^{3a}为5-甲基呋喃-2-基、5-(三氟甲基)呋喃-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、5-(三氟甲基)吡啶-3-基、苯基、3-氯苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二氯苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,5-二氟-4-甲基苯基或3,4,5-三氟苯基;并且

R^{4a}为CH_3。

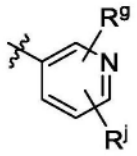
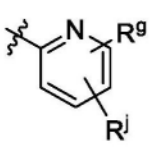
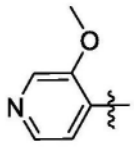
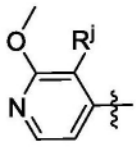
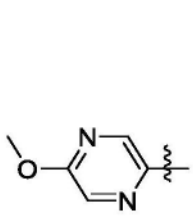
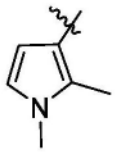
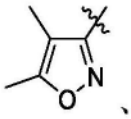
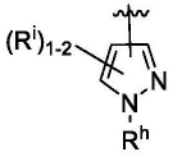
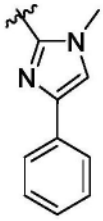
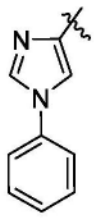
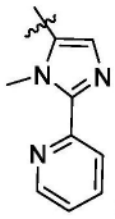
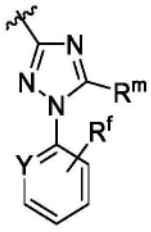
13.根据权利要求1所述的化合物,以及其药学上可接受的盐和立体异构体,

(i)所述化合物具有式(IIE)的结构:



(IIE)

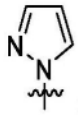
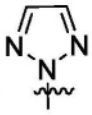
其中

环 选自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  ；

其中

Y为CH或N；

R^f为H或F；

R^g选自：OC_{1-4}烷基、CH_2OCH_3、CH_2OH、  和  ；

R^h选自：C_{1-4}烷基、CF_3和环丙基；

R^i选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、CF_2H、CF_3、OCH_3、环丙基、环丁基和被独立地选自F和CH_3的一个或两个成员取代的环丙基；

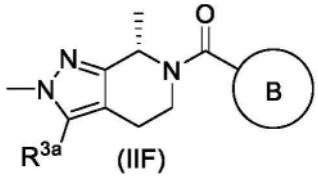
R^j选自：H、Cl、F和CH_3；

R^m为H、CH_3或CH_2CH_3；

R^{3a}选自：苯基、3,3-氯苯基、5-二氟苯基、3-氟-5-甲基苯基、3,4,5-三氟苯基；并且

R^{4a}选自：CH_3、C_{3-6}环烷基和苯基；或者

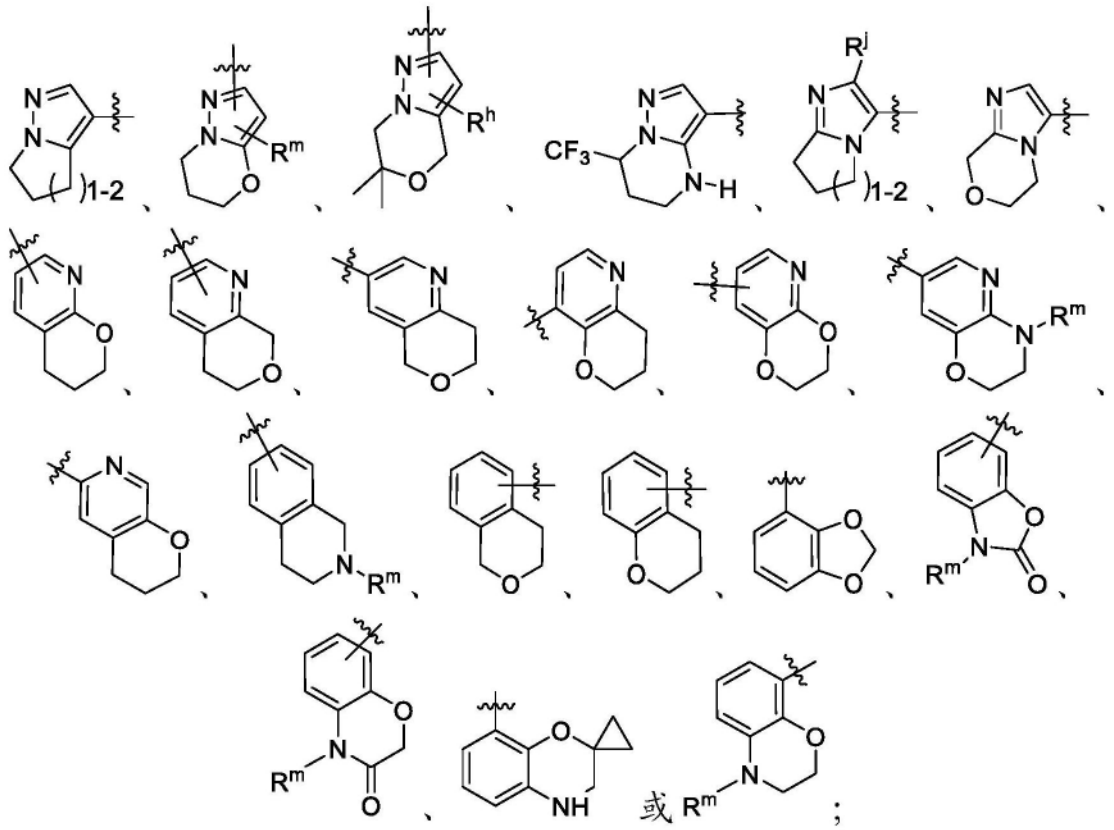
(ii)所述化合物具有式(IIF)的结构：



(IIF)

其中

环 B 选自：



其中

R^h为CH_3；

R^j为H或CF_2H；

R^m为H或CH_3；

R^{3a}为3-氯苯基或3,4,5-三氟苯基。

14.一种化合物,所述化合物选自：

(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮；

(S)-(2,7-二甲基-3-(5-甲基呋喃-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮；

(S)-(2,7-二甲基-3-(吡啶-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮；

WO 2020/065613A1

(S)-(3-(5-氟吡啶-3-基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮；

(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮；

(R)-(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮；

(S)-(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(R)-(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-(羟甲基)吡啶-2-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-异丙氧基吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-异丙氧基吡啶-3-基)甲酮;

(S)-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(S)-6-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲酮;

(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;

(R)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;

(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(R)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(8-溴喹喔啉-6-基)(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(7-乙基-3-(3-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(2-氟乙氧基)苯基]甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;

(S)-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)苯基]甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;

[2-氯-3-(2-氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[2-氯-5-(2-氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮4-异丙基-6-哌嗪-1-基-嘧啶-2-基胺;

(S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吲哚-4-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-(氟-18F)乙基)-1H-吲哚-5-基);

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;

(2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(三氟甲基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-3-基)甲酮;

(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-7-基)甲酮;

(4-溴喹啉-6-基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(5-氯喹啉-6-基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-(三氟甲基)喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(三氟甲基)喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-氟乙氧基)喹啉-6-基)甲酮;

(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-氟喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;

(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(R)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(R)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯-4-甲基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(S)-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-

6-基)(7-氟喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(2-氯-3-甲氧基苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(3-氯-5-甲氧基苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯基)甲酮;

(S)-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(S)-(1-(叔丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲酮;

(S)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲氧基吡啶-3-基)甲酮;

(S)-6-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-

基)(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲唑-7-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-甲基-1H-吲唑-5-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;

(S)-苯并[d]异噁唑-3-基(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-

基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮;

(S)-(2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(R)-(2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(R)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-8-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-1-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-氟喹啉-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹啉-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲氧基喹啉-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-氟-2-甲基喹啉-4-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-3-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,6-萘啶-8-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(S)-(2,7-二甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;和

(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-7-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)-2-氟苯基]甲酮;

[2-氯-3-(2-[18F]氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(S)-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)-5-氟苯基]甲酮;

(3-甲氧基苯基)-[(7S)-7-甲基-2,3-二苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基苯基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基苯基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;

[4-(二氟甲氧基)苯基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氟-4-甲氧基苯基)甲酮;

3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-N-甲基-苯甲酰胺;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-咪唑-1-基苯基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-(1H-吡唑-5-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1H-吡唑-3-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-(1-甲基吡唑-3-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(4-氟吡唑-1-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-5-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-6-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-氟-2-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三唑-2-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-6-(三唑-2-基)苯基]甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲氧基-2-(三唑-2-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-氟-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-3-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异丙氧基-3-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-2-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;

(3-氯-2-甲氧基-4-吡啶基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-吡唑-1-基-3-吡啶基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-

[6-甲基-3-(三唑-2-基)-2-吡啶基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-吡唑-1-基-2-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-1-苯基-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(4-氟苯基)-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(3-氟-2-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(2-吡啶基)-2-噻吩基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲酮;

(1,5-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异丙基-1-甲基吡唑-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲酮;

[5-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(1-环丙基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1-环丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(5-环丁基-1-甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-甲基-5-(1-甲基环丙基)吡唑-4-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(1-氟环丙基)-1-甲基吡唑-4-基]甲酮;

(5-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(5-((R*)-2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(5-((S*)-2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三

氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(顺式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;

((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;

((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-顺式-5-(2-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-基)甲酮;

(S*)-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;

(1,3-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)甲酮;

(1,5-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1-环丙基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-甲基-3-(1-甲基环丙基)吡唑-4-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1-氟环丙基)-1-甲基吡唑-4-基]甲酮;

WO 2020/065613A1

(R)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(S)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

(1,2-二甲基吡咯-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲哚-6-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-1H-吲哚-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1-甲基-吲哚-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-

(4-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基-1H-吲哚-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吲唑-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吲唑-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基苯并咪唑-4-基)甲酮;

1H-苯并三唑-4-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]甲酮;

[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-[18F]氟乙基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-

(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

(2-环丙基-7-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲酮;

[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

(6,8-二氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[2-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-

[5-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基-甲酮;

(2,4-二甲基吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基-甲酮;

(3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(1,6-二甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(1,3-二甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-

(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)甲酮;

[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)甲酮;

(2-环丙基-4-甲基-吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(2-环丙基-5-甲基-吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(2-环丙基-4-甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-

咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲酮;

(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(2,7-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2,5,8-三甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;

[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;

(5,7-二甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

WO 2020/065613A1

(6,7-二甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7H-嘌呤-6-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基喹喔啉-5-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基喹喔啉-5-基)甲酮;

(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹喔啉-2-基-甲酮;

噌啉-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-6-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-7-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-氟喹唑啉-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-4-基-甲酮;

(2-氘代喹喔啉-6-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,5-萘啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,6-萘啶-5-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-1,6-萘啶-5-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,6-萘啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,7-萘啶-5-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,8-萘啶-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,8-萘啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(邻甲苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(4-乙氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(3-异丙氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2,4-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2,3-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(4-氯-3-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2-氯-4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(3,4-二氯苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-3-(4-氯-2,3-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(2,3,4-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-氧化喹啉-1-鎓-6-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-羟基-6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-羟基-6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(6-甲基-3-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2-甲氧基-4-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-[5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-3-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(1H-吲哚-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(苯并呋喃-6-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(苯并呋喃-5-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(苯并呋喃-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(5-氟苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(1,3-苯并噻唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异喹啉基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-异喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-3-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-

(8-氟-4-异喹啉基)甲酮;

(4-溴-6-喹啉基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲基-6-喹啉基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-甲氧基-4-喹啉基)甲酮;

5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;

6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2,6,6-三甲基-4,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3,6,6-三甲基-4,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)甲酮;

((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)(7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;WO 2020/065613A1

6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;

[2-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

6,8-二氢-5H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

6,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

6,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)甲酮;

3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-c]吡啶-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-5-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-7-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-6-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-8-基-甲酮;

色满-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

色满-5-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

色满-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

色满-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;

4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮;

5-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;

7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;

6-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;

WO 2020/065613A1

7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮;

7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-甲基-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

[(7S)-2,7-8-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-甲基-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;

[(7S)-3-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;

[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;

色满-7-基-[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;

[(7S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基-4-苯基-咪唑-2-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-苯基咪唑-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-2-(2-吡啶基)咪唑-4-基]甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氟-6-吡唑-1-基-苯基)甲酮;

WO 2020/065613A1

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-螺[3,4-二氢-1,4-苯并噁嗪-2,1'-环丙烷]-8-基-甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(9-甲基嘌呤-6-基)甲酮;

[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;

(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;

色满-7-基-[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

色满-7-基-[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;

(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

外消旋-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;

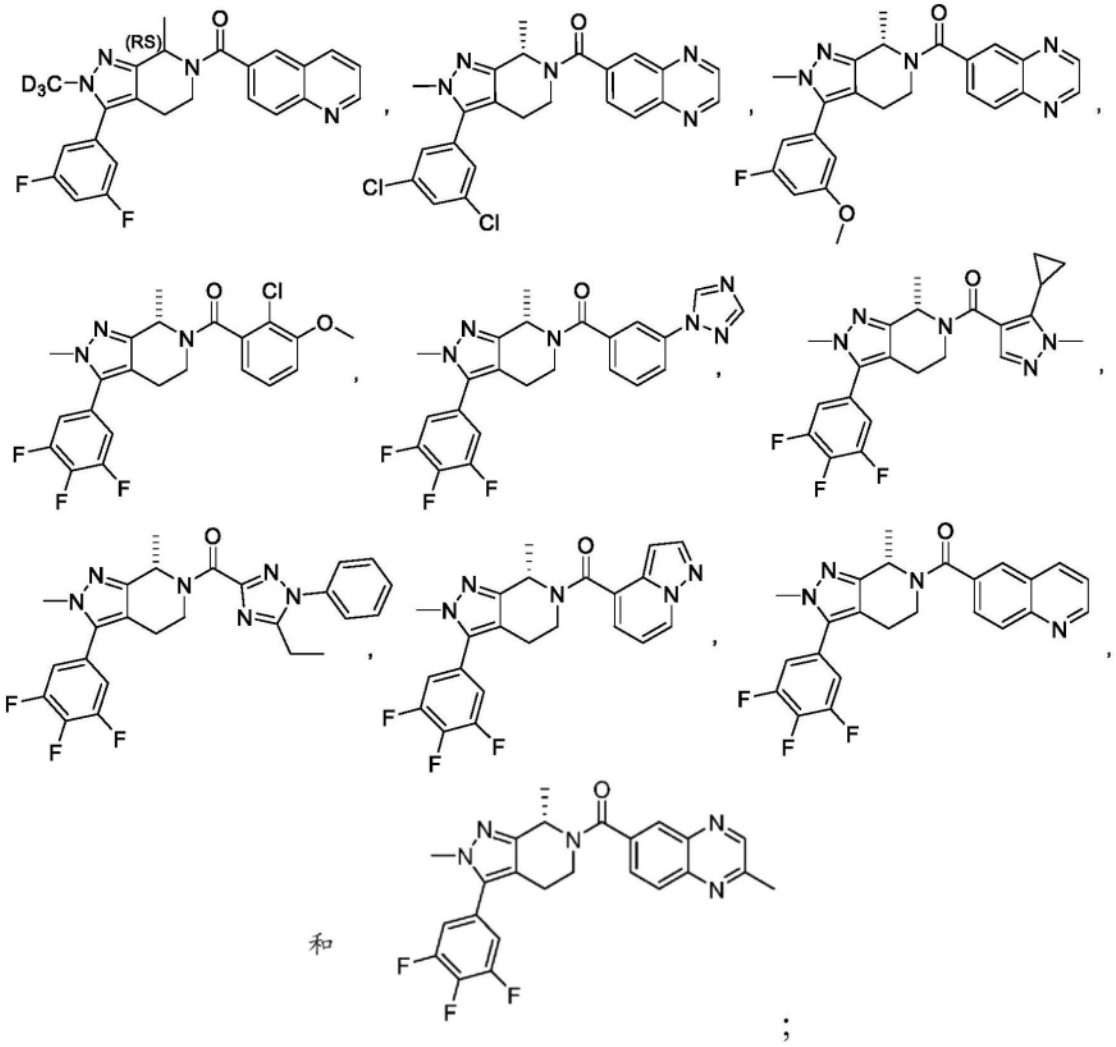
(R*)-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;

((S)-(1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;和

环丙基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

以及其药学上可接受的盐和立体异构体。

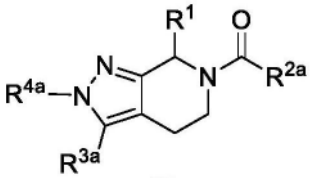
15.一种化合物,所述化合物选自:



以及药学上可接受的盐和立体异构体。

16.一种药物组合物,所述药物组合物包含:

(A)治疗有效量的至少一种式(II)的化合物:

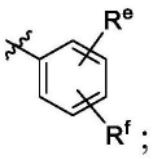


(II)

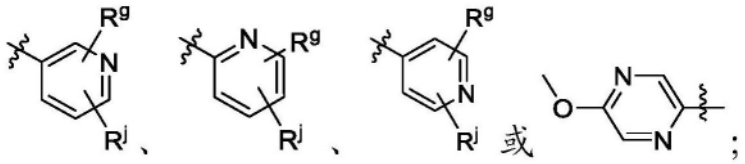
其中

R^1为C_{1-4}烷基;

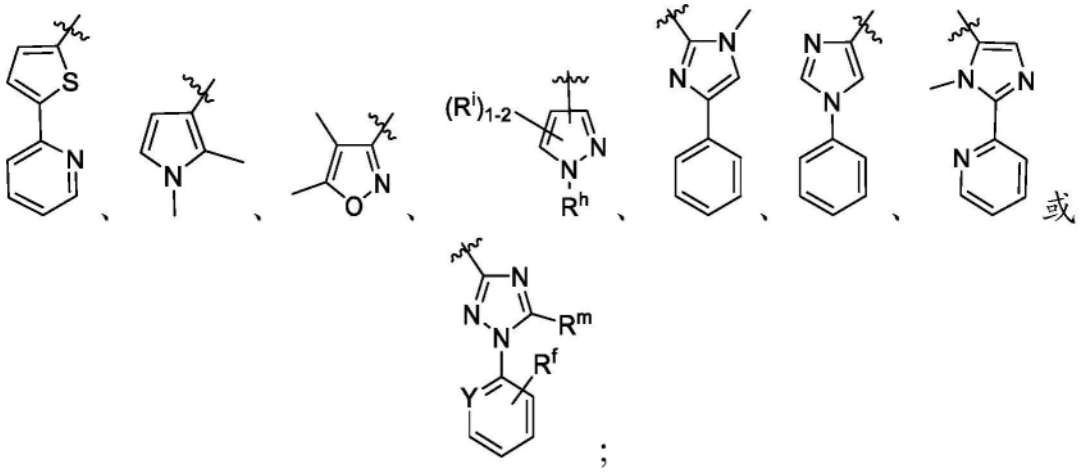
R^{2a}选自:

(a)  ;

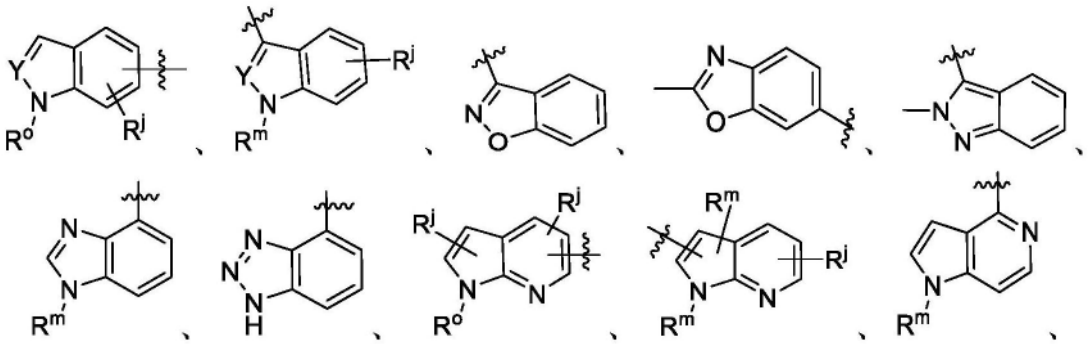
(b)选自以下基团的6元杂芳基:

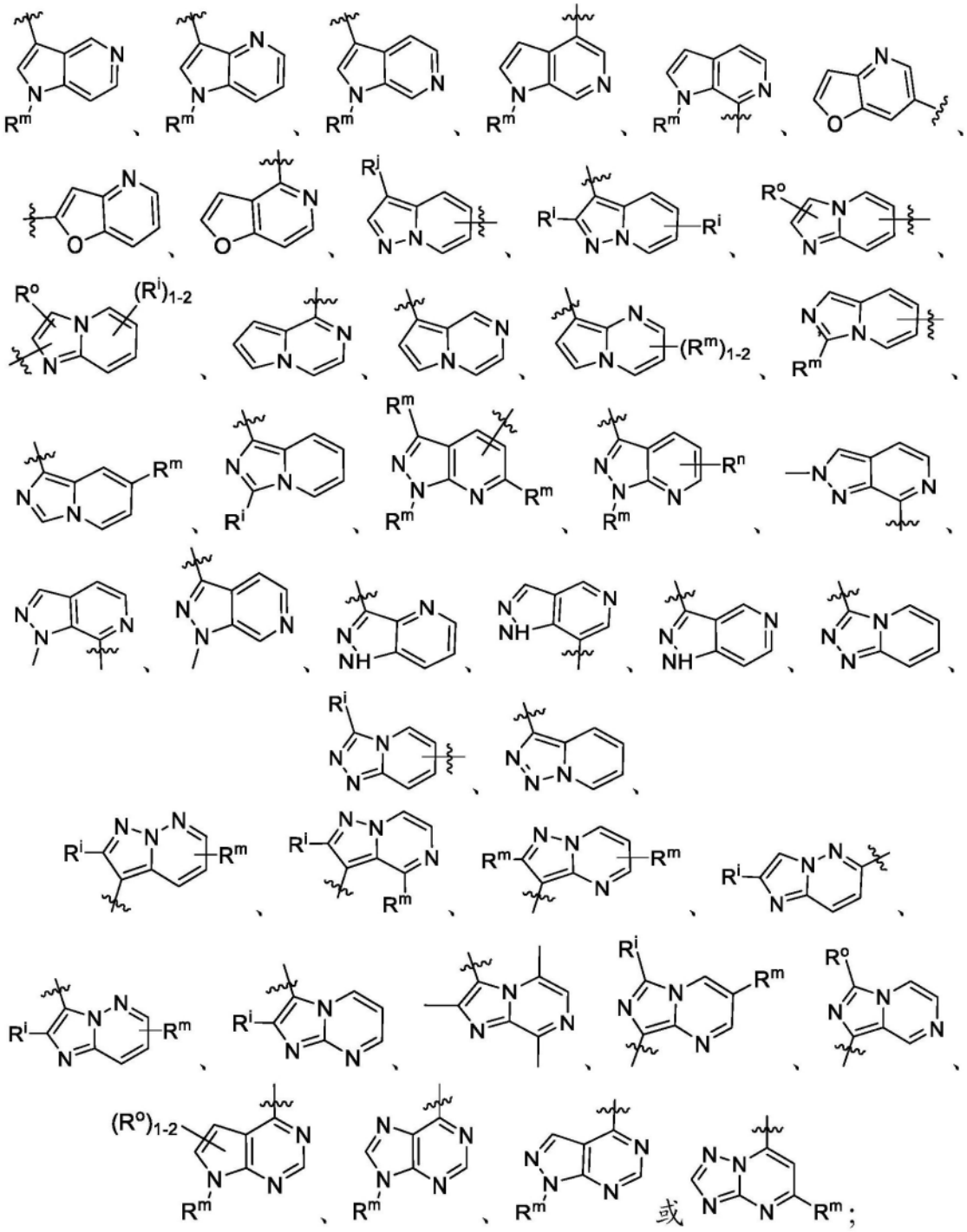


(c)选自以下基团的5元杂芳基：

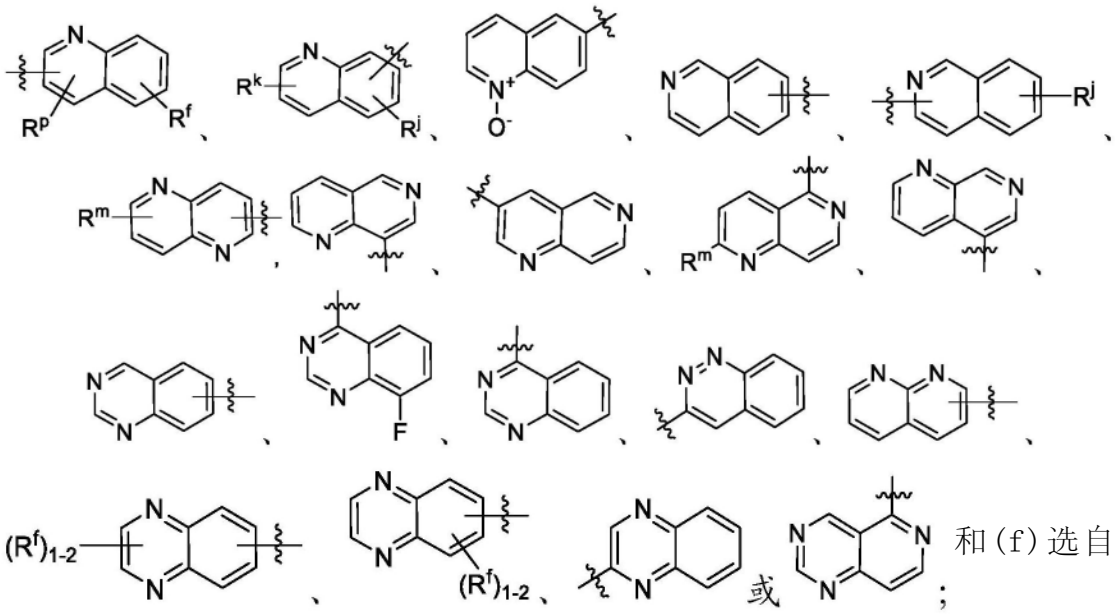


(d)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

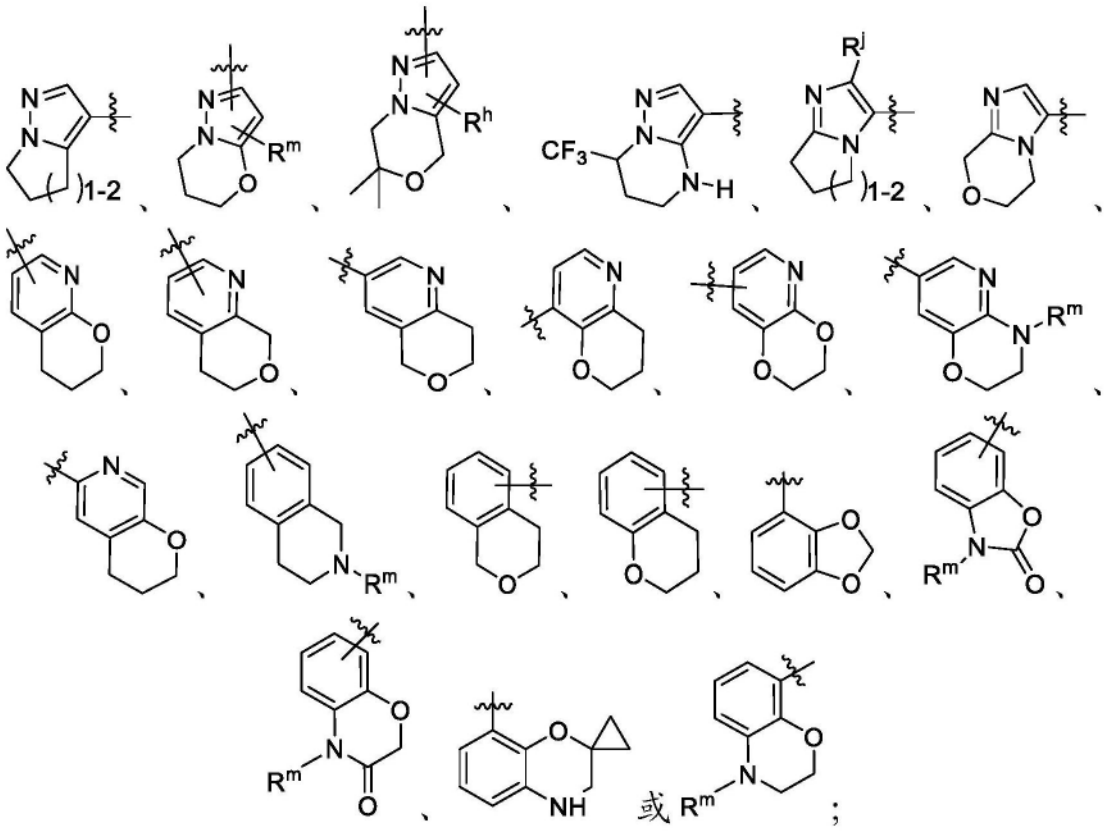




(e)选自以下基团的稠合6,6-杂芳基：



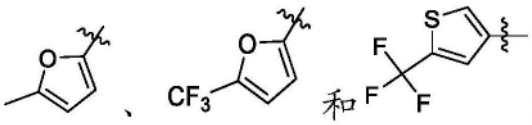
和(f)选自以下基团的杂环烷基：

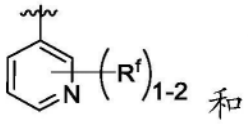
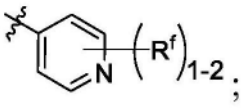


R^{3a}选自：

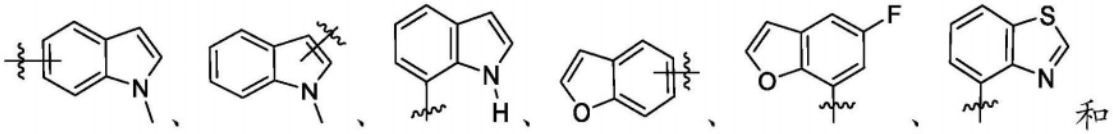
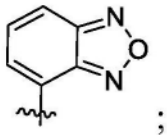
(a)苯基；或被各自独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-6}卤代烷基的一个、两个或三个成员取代的苯基；

(b)选自以下基团的5元杂芳基：

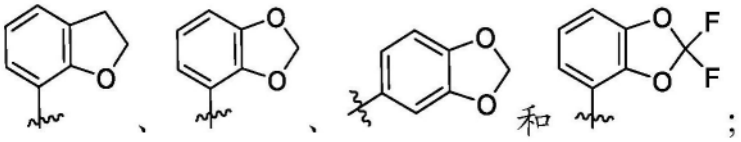


(c)选自以下基团的6元杂芳基：  和  ；

(d)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

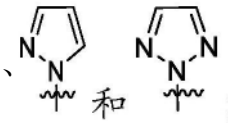
 和  ；

(e)选自以下基团的杂环烷基：

 ；

R^e选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环，其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代；

R^f选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

R^g选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、CH_2OCH_3、CH_2OH、  ；

R^h选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{3-6}环烷基；

R^i选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基和被独立地选自F和CH_3的一个或两个成员取代的C_{3-6}环烷基；

R^j选自：H、卤素、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

R^k选自：H、卤素、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

R^m为H或C_{1-4}烷基；

R^n选自：H、卤素和OC_{1-4}烷基；

R^o选自：H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

R^p选自：H、C_{1-4}烷基和OC_{1-4}烷基；

Y为CH或N；并且

R^{4a}选自：CH_3、CF_2H、CF_3、C_{3-6}环烷基和苯基；

以及式(II)的化合物的药学上可接受的盐和立体异构体；和

(B)至少一种药学上可接受的赋形剂。

17.一种药物组合物，所述药物组合物包含：

(i)治疗有效量的至少一种根据权利要求14所述的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂；或者

(ii)治疗有效量的至少一种根据权利要求15所述的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

单酰基甘油脂肪酶调节剂

技术领域

[0001] 本发明涉及具有单酰基甘油脂肪酶(MGL)调节特性的某些稠合化学实体、包含这些化学实体的药物组合物、用于制备这些化学实体的化学方法以及它们在受试者(特别是在人类)中治疗与MGL受体活性相关的疾病、障碍或病症的用途。

背景技术

[0002] 自从民间医药用于治疗目的以来,一直在使用大麻和Δ^9-四氢大麻酚的类似物。内源性大麻素系统由两种G蛋白偶联受体,即1型大麻素受体(CB1)(Matsuda等人,Nature,1990年,第346卷,第561-564页)和2型大麻素受体(CB2)(Munro等人,Nature,1993年,第365卷,第61-65页)组成。CB1受体是大脑中表达的最丰富的G蛋白偶联受体之一(Herkenam等人,Proc.Nat.Acad.Sci.,1990年,第87卷第5期,第1932-1936页)。CB1也在肝脏、胃肠道、胰腺、脂肪组织和骨骼肌中在外周表达(Di Marzo等人,Curr Opin Lipidol,2007年,第18卷,第129-140页)。CB2主要在免疫细胞诸如单核细胞中表达(Pacher等人,Amer JPhysiol,2008年,第294卷,第H1133-H1134页)并且在某些条件(炎症)下在大脑中(Benito等人,Brit J Pharmacol,2008年,第153卷,第277-285页)以及在骨骼肌(Cavuoto等人,Biochem Biophys Res Commun,2007年,第364卷,第105-110页)和心肌(Hajrasouliha等人,Eur JPharmacol,2008年,第579卷,第246-252页)中表达。

[0003] 在1992年,发现N-花生四烯酰乙醇胺(AEA或花生四烯乙醇胺)是大麻素受体的内源性配体(Devane等人,Science,1992年,第258卷,第1946-1949页)。随后,2-花生四烯酰甘油(2-AG)也被鉴定为大麻素受体的额外内源性配体(Mechoulam等人,Biochem Pharmacol,1995年,第50卷,第83-90页;Sugiura等人,Biochem Biophys Res Commun,1995年,第215卷,第89-97页)。据报道,2-AG的浓度为大鼠脑中花生四烯乙醇胺的浓度的至少100倍(Buczynski和Parsons,Brit J Pharmacol,2010年,第160卷第3期,第423-442页)。因此,相比于花生四烯乙醇胺,2-AG在大脑内源性大麻素系统中可能发挥更重要的生理作用(Sugiura等人,Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids,2002年2月-3月,第66卷第2-3期,第173-192页)。内源性大麻素2-AG是CB1和CB2受体的完全激动剂,而花生四烯乙醇胺是这两种受体的部分激动剂(Suguira等人,Prog Lipid Res,2006年,第45卷第5期,第405-446页)。与许多经典的神经递质不同,内源性大麻素通过逆行机制发出信号。它们根据需要在突触后神经元中合成,然后在与突触前大麻素受体结合后快速降解(Ahn等人,Chem Rev.,2008年,第108卷第5期,第1687-1707页)。单酰基甘油脂肪酶(MGLL,也称为MAG脂肪酶和MGL)是负责2-AG在中枢神经系统(Mechoulam等人,Biochem Pharmacol,1995年,第50卷,第83-90页;Sugiura等人,Biochem Biophys Res Commun,1995年,第215卷,第89-97页;Long等人,Nat Chem Biol.,2009年1月;第5卷第1期,第37-44页;Schlosburg等人,Nat Neurosci.,2010年9月,第13卷第9期,第1113-1119页)和外周组织(Long等人,Chem Biol.,2009年7月31日,第16卷第7期,第744-753页)中降解为花生四烯酸和甘油的丝氨酸水解酶。花生四烯乙醇胺被脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)水解(Piomelli,Nat Rev Neurosci,2003年,

第4卷,第873-884页)。MGL既以可溶性形式存在又以膜结合形式存在(Dinh等人,Proc Natl Acad Sci U S A.,2002年8月6日,第99卷第16期,第10819-10824页)。在大脑中,MGL位于与高CB1受体密度相关的区域内的突触前神经元(Straiker等人,Mol Pharmacol.,2009年12月,第76卷第6期,第1220-1227页)和星形胶质细胞中(Walter等人,J Neurosci.,2004年9月15日,第24卷第37期,第8068-8074页)。与野生型对照相比,MGL表达的基因消融引起大脑2-AG水平增加10倍而不影响花生四烯乙醇胺浓度(Schlosburg等人,Nat Neurosci.,2010年9月,第13卷第9期,第1113-1119页)。

[0004] 因此,MGL调节提供了一个令人关注的用于增强大麻素系统的策略。该方法的主要优点是,只调节有效产生内源性大麻素的大脑区域,从而潜在地最大程度减少与外源性CB1激动剂相关的副作用。在动物中通过共价抑制剂所致MGL的药理学失活增加了大脑和外周组织中的2-AG含量,并且已发现会产生依赖于CB1和/或CB2受体的镇痛、抗焦虑和抗炎效果(Long等人,Nat Chem Biol,2009年1月,第5卷第1期,第37-44页;Ghosh等人,Life Sci.,2013年3月19日,第92卷第8-9期,第498-505页;Bedse等人,Biol Psychiatry.,2017年10月1日,第82卷第7期,第488-499页;Bernal-Chico等人,Glia.,2015年1月,第63卷第1期,第163-176页;Patel等人,Neurosci Biobehav Rev.,2017年5月,第76卷第Pt A期,第56-66页;Betse等人,Transl Psychiatry,2018年4月26日,第8卷第1期,第92页)。除了MGL在终止2-AG信号传导方面的作用之外,MGL调节(包括MGL抑制)还促进对神经炎症的CB1/2非依赖性效应(Nomura等人,Science,2011年11月11日,第334卷第6057期,第809-813页;MGL调节(包括MGL抑制)导致创伤性脑损伤动物模型中促炎性前列腺素信号传导减少(Katz等人,J Neurotrauma.,2015年3月1日,第32卷第5期,第297-306页;Zhang等人,J Cereb Blood Flow Metab.,2015年3月31日,第35卷第4期,第706页),神经退行性疾病包括阿尔茨海默病(Piro等人,Cell Rep.,2012年6月28日,第1卷第6期,第617-623页;Wenzel等人,Life Sci.,2018年8月15日,第207卷,第314-322页;Chen等人,Cell Rep.,2012年11月29日,第2卷第5期,第1329-1339页)、帕金森氏病(Nomura等人,Science,2011年11月11日,第334卷第6057期,第809-813页;Pasquarelli等人,Neurochem Int.,2017年11月,第110卷第14-24页)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(Pasquarelli等人,Neuropharmacology,2017年9月15日,第124卷,第157-169页)、多发性硬化症(Hernadez-Torres等人,Angew Chem Int Ed Engl.,2014年12月8日,第53卷第50期,第13765-13770页;Bernal-Chico等人,Glia.,2015年1月,第63卷第1期,第163-176页)、亨廷顿氏舞蹈病(Covey等人,Neuropsychopharmacology,2018年,第43卷,第2056-2063页)、图雷特综合症和癫痫持续状态(Terrone等人,Epilepsia.,2018年1月,第59卷第1期,第79-91页;von Ruden等人,Neurobiol Dis.,2015年5月,第77卷,第238-245页)。

[0005] 因此,通过增强大麻素系统并减弱促炎级联反应,MGL调节(包括MGL抑制)为一大批复杂疾病的治疗提供了引人注目的治疗方法。重要的是,动物中的MGL调节(包括MGL抑制)不产生用Δ^9-四氢大麻酚和其他CB1激动剂观察到的全面神经行为效应(Tuo等人,J Med Chem.,2017年1月12日,第60卷第1期,第4-46页;Mulvihill等人,Life Sci.,2013年3月19日,第92卷第8-9期,第492-497页)。

[0006] 内源性大麻素低活性是治疗抑郁症、焦虑症和创伤后应激障碍的风险因素。人类使用大麻的数千年历史,以及人类用内源性大麻素拮抗剂利莫那班治疗的短暂时期为该假

设提供了支持。患有重度抑郁症的个体中2-AG水平有所降低(Hill等人,Pharmacopsychiatry,2008年3月,第41卷第2期,第48-53页;Hill等人,Psychoneuroendocrinology,2009年9月,第34卷第8期,第1257-1262页)。低循环2-AG水平预测抑郁发病率(Hauer等人,Rev Neurosci.,2012年,第23卷第5-6期,第681-690页)。已在患有创伤后应激障碍(PTSD)的患者中发现循环2-AG减少(Hill等人,Psychoneuroendocrinology,2013年,第38卷第12期,第2952-2961页)。暴露于长期应激源的健康志愿者表现出循环2-AG水平逐渐降低,这与正面情绪量度开始减少相关联(Yi等人,Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,2016年,第67卷第3期,第92-97页)。CB1受体反向激动剂/拮抗剂利莫那班由于严重抑郁症和自杀意念的高发生率已从市场上召回(Christensen等人,The Lancet,2007年,第370卷,第1706-1713页)。因此,MGL调节剂潜在地可用于治疗心境障碍、焦虑症和PTSD。

[0007] 大麻素受体激动剂在临床上用于治疗疼痛、痉挛、呕吐和厌食症(Di Marzo等人,Annu Rev Med.,2006年,第57卷,第553-574页;Ligresti等人,Curr Opin Chem Biol,2009年6月,第13卷第3期,第321-331页)。因此,MGL调节剂(包括MGL抑制剂)也可潜在地用于这些适应症。MGL在有毒化学品疼痛、炎性疼痛、热疼痛和神经性疼痛的动物模型中发挥CB1依赖性镇痛效应(Guindon等人,Br J Pharmacol.,2011年8月,第163卷第7期,第1464-1478页;Kinsey等人,J Pharmacol Exp Ther.,2009年9月;第330卷第3期,第902-910页;Long等人,Nat Chem Biol.,2009年1月,第5卷第1期,第37-44页)。MGL阻断减少了经受慢性压迫性神经损伤的小鼠中的机械性和丙酮诱导的冷触诱发痛(Kinsey等人,J Pharmacol Exp Ther.,2009年9月,第330卷第3期,第902-910页)。MGL抑制产生耐受性、便秘和拟大麻素副作用减弱的阿片节约事件(Wilkerson等人,J Pharmacol Exp Ther.,2016年4月,第357卷第1期,第145-156页)。MGL阻断在炎性肠病模型中是保护性的(Alhouayek等人,FASEB J.,2011年8月,第25卷第8期,第2711-2721页)。MGL抑制还逆转化学疗法诱发的神经病变的小鼠模型中由紫杉醇诱发的伤害性感受行为和促炎标志物(Curry等人,J Pharmacol Exp Ther.,2018年7月,第366卷第1期,第169-18页)。MGL抑制剂还潜在地可用于治疗膀胱的慢性炎性病症如间质性膀胱炎(Chinnadurai等人,Med Hypotheses,2019年10月,131:109321)。

[0008] 对2-AG水解的抑制产生抗增殖活性并降低前列腺癌细胞侵入性(Nithipatikom等人,Cancer Res.,2004年12月15日,第64卷第24期,第8826-8830页;Nithipatikom等人,Biochem Biophys Res Commun.,2005年7月15日,第332卷第4期,第1028-1033页;Nithipatikom等人,Prostaglandins Other Lipid Mediat.,2011年2月,第94卷第1-2期,第34-43页)。MGL在攻击性人癌细胞和原发性肿瘤中上调,其中MGL具有提供游离脂肪酸的脂解来源以合成促进癌症攻击性的致癌信号传导脂质的独特作用。因此,除了MGL在介导的内源性大麻素信号传导中的生理作用之外,癌症中的MGL在调节用于在恶性人癌细胞中合成原致癌基因信号传导脂质的脂肪酸前体池方面起到独特的作用。

[0009] MGL阻断显示鼩鼱呕吐的氯化锂模型中的止吐和抗恶心效果(Sticht等人,Br J Pharmacol.,2012年4月,第165卷第8期,第2425-2435页)。

[0010] MGL调节剂(包括MGL抑制剂)可能够在调节对阿片类药物的药物依赖性方面具有效用。MGL阻断降低小鼠中纳络酮催促的吗啡戒断症状的强度。MGL阻断还减弱吗啡依赖性

小鼠中的自然戒断体征(Ramesh等人,J Pharmacol Exp Ther.,2011年10月,第339卷第1期,第173-185页)。

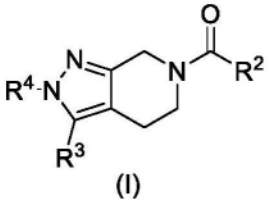
[0011] MGL调节剂也潜在地可用于治疗眼部病症,包括但不限于青光眼和由于眼内压升高引起的疾病状态(Miller等人,Pharmaceuticals,2018年,第11卷,第50页)。

发明内容

[0012] 本发明的实施方案涉及化学实体、含有化学实体的药物组合物、制备和纯化化学实体的方法以及使用化学实体治疗与MGL调节相关的疾病、障碍和病症的方法。本发明的附加实施方案是使用本发明的至少一种化学实体治疗患有或诊断有与MGL调节相关的疾病、障碍或病症的受试者的方法。

[0013] 由以下具体实施方式和通过实施本发明,本发明的附加实施方案、特征和优点将显而易见。

[0014] 本发明的实施方案是式(I)的化合物,

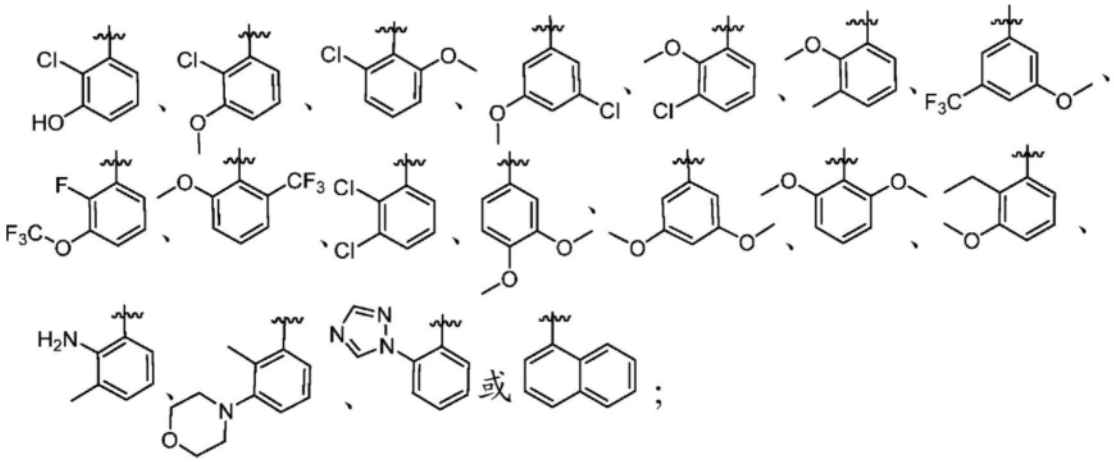
[0015] 

(I)

[0016] 其中:

[0017] R^2选自:

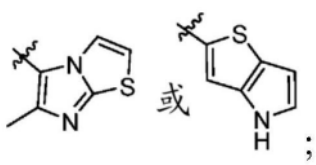
[0018] (a)

[0019] 

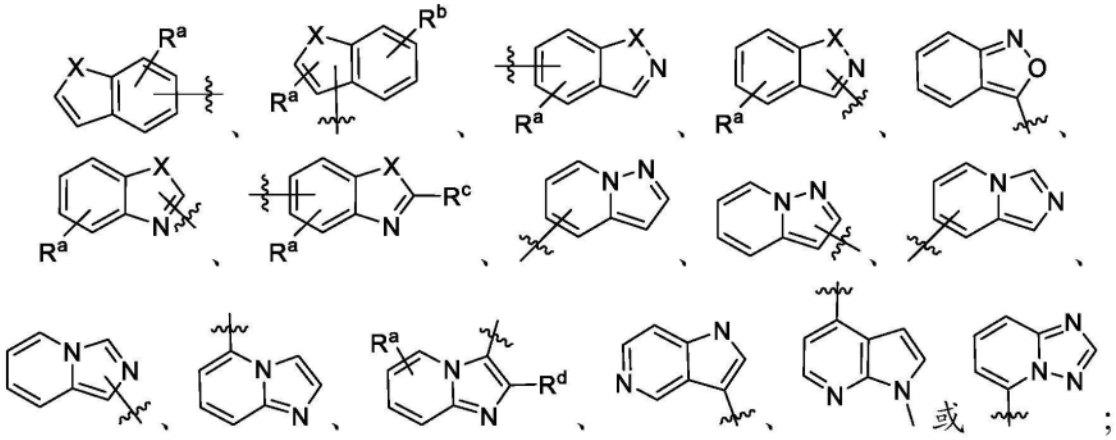
[0020] (b)被OC_{1-4}卤代烷基取代的吡啶基;

[0021] (c)各自被各自独立地选自H、Cl、C_{1-4}烷基、环丙基和苯基的一个或两个成员取代的吡唑或1H-1,2,4-三唑;

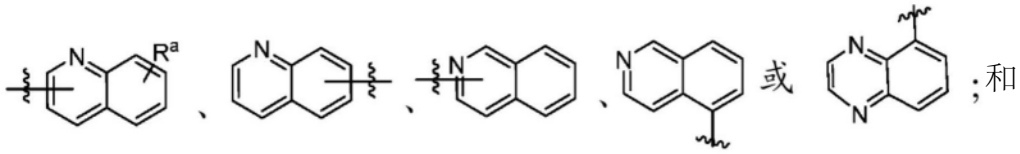
[0022] (d)

[0023] 

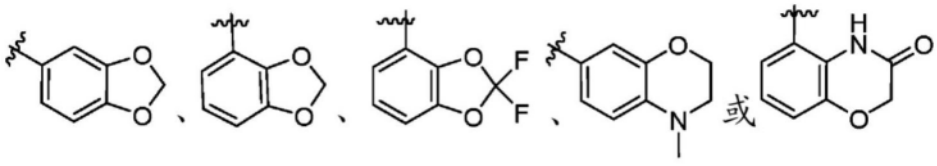
[0024] (e)

[0025] 

[0026] (f)

[0027] 

[0028] (g)

[0029] 

[0030] 其中X选自:O、S、NH和NCH_3;

[0031] R^a为H或卤素;

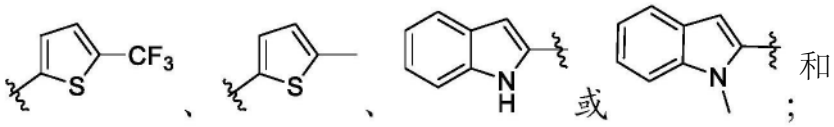
[0032] R^b选自:H、卤素和CH_3;

[0033] R^c为H或CF_3;并且

[0034] R^d为H或CH_3;

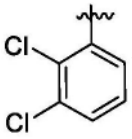
[0035] R^3选自:

[0036] (h)苯基;或独立地被选自卤素和OC_{1-4}卤代烷基的一个或两个成员取代的苯基;

[0037] (i) 

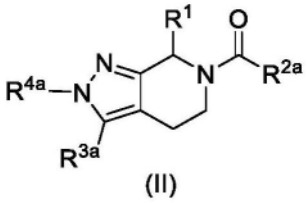
[0038] (j)C_{3-4}环烷基;并且

[0039] R^4选自:C_{1-4}烷基;

[0040] 前提条件是当R^2为  时,则R^3为环丙基;以及

[0041] 其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

[0042] 本发明的实施方案还为式(II)的化合物,

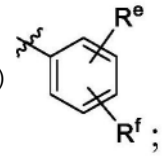
[0043] 

(II)

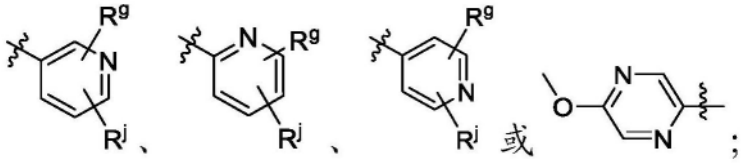
[0044] 其中

[0045] R^1为C_{1-4}烷基；

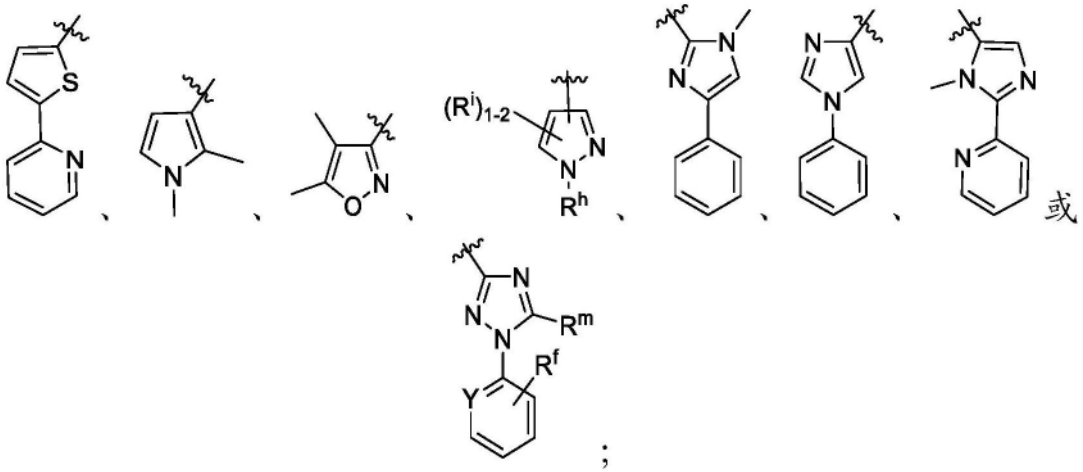
[0046] R^{2a}选自：

[0047] (a)  ；

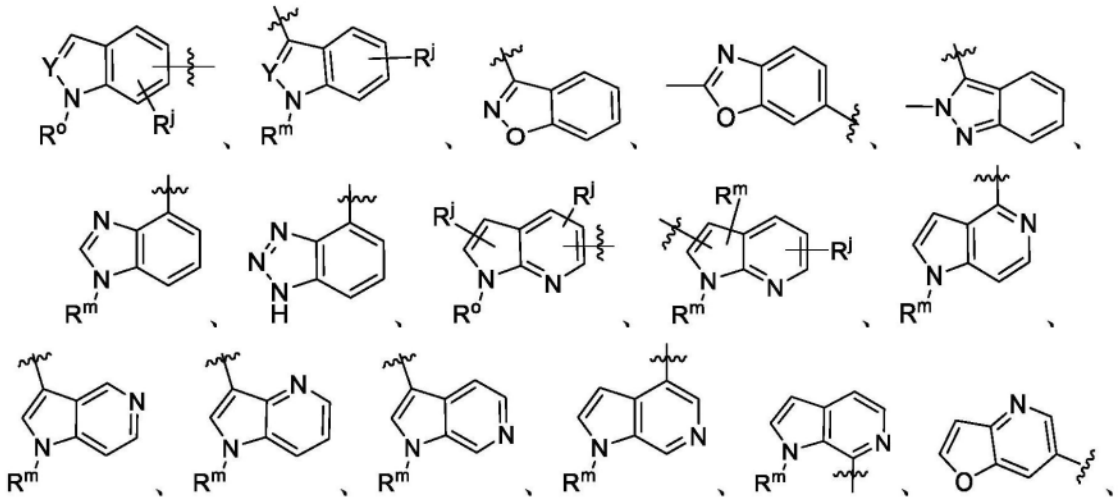
[0048] (b)选自以下基团的6元杂芳基：

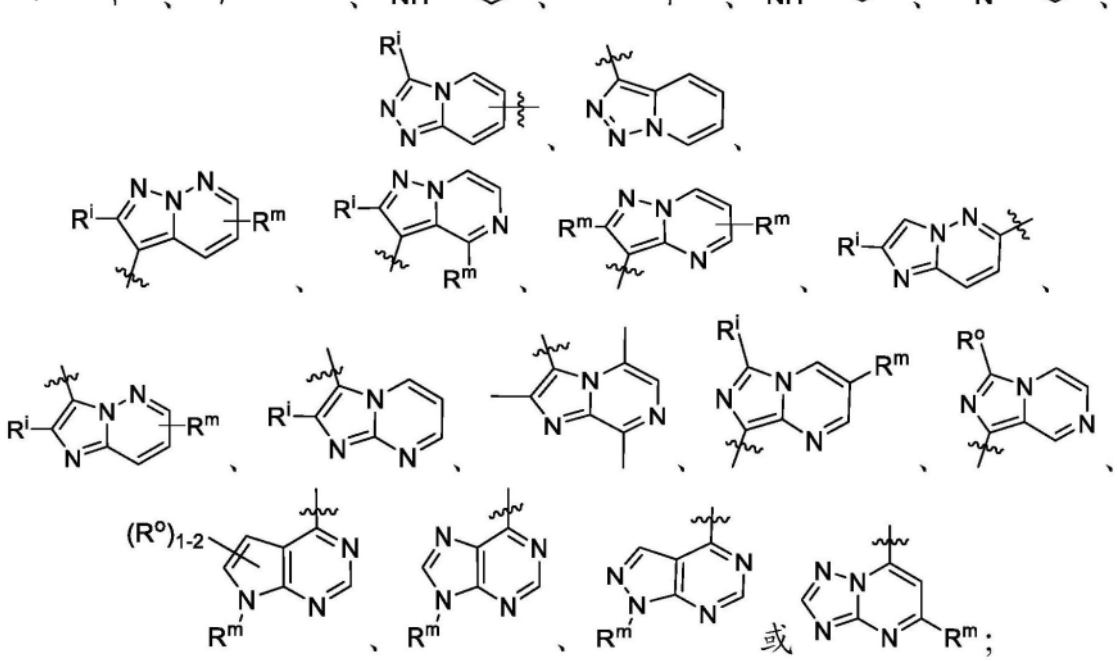
[0049]  ；

[0050] (c)选自以下基团的5元杂芳基：

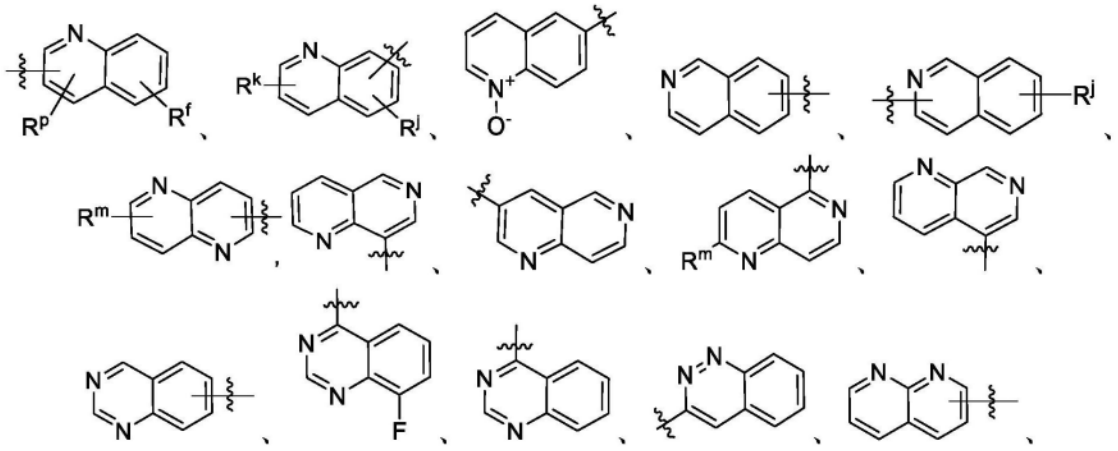
[0051]  ；

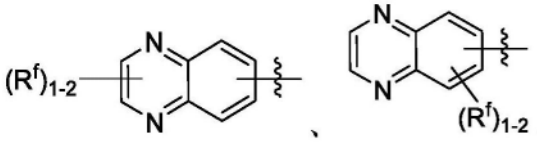
[0052] (d)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

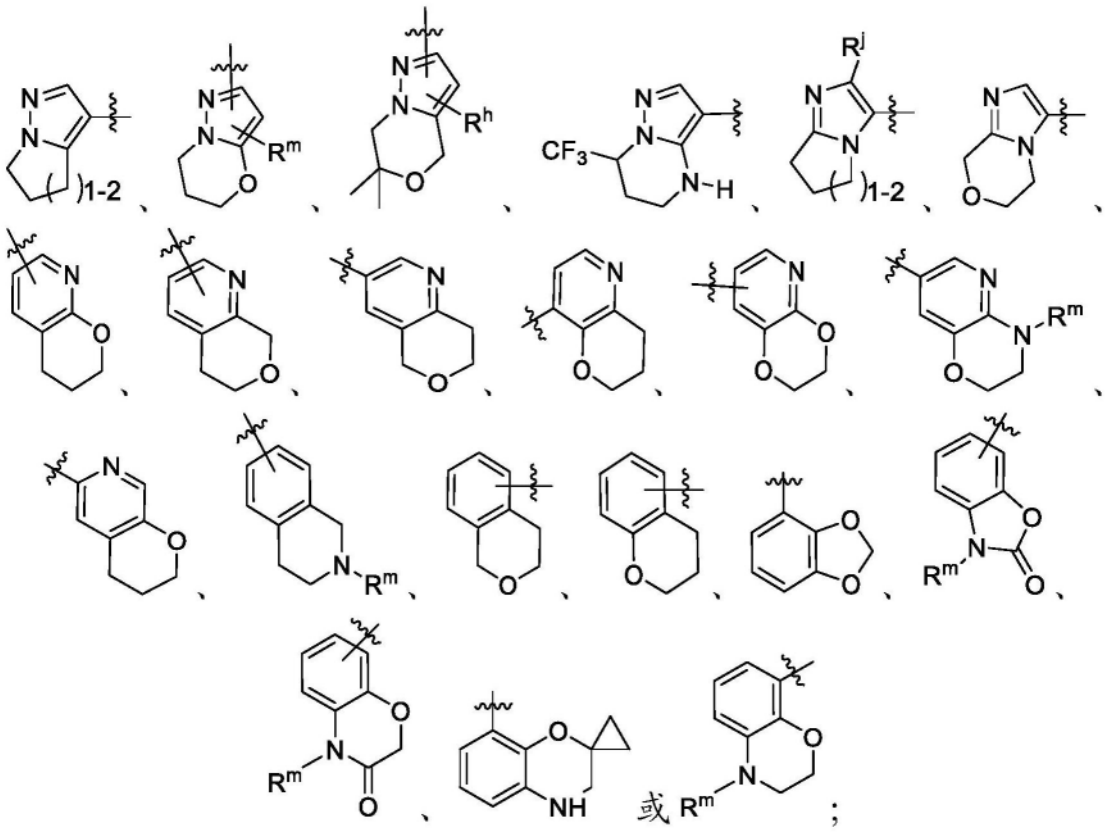
[0053] 

[0054] 

[0055] (e)选自以下基团的稠合6,6-杂芳基：

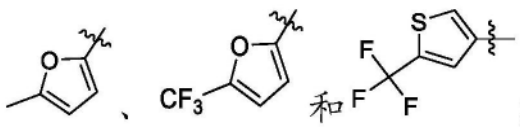
[0056] 

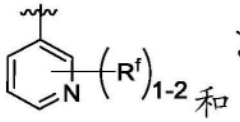
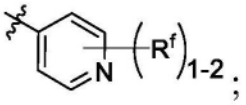
[0057]  和(f)选自以下基团的杂环烷基：

[0058] 

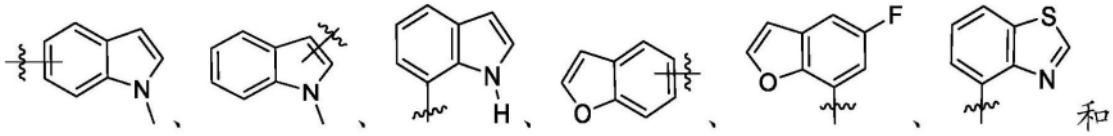
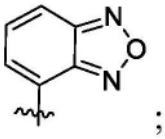
[0059] R^{3a}选自：

[0060] (g)苯基；或被各自独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-6}卤代烷基的一个、两个或三个成员取代的苯基；

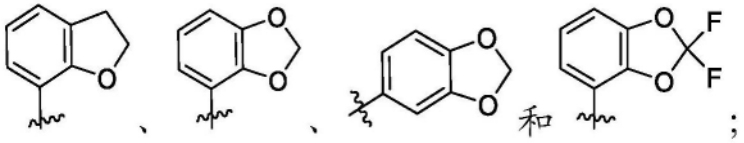
[0061] (h)选自以下基团的5元杂芳基： 

[0062] (i)选自以下基团的6元杂芳基：  和  ；

[0063] (j)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

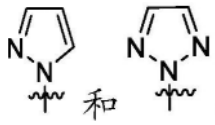
[0064]  和  和；

[0065] (k)选自以下基团的杂环烷基：

[0066]  ；

[0067] R^e选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环，其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代；

[0068] R^f选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

[0069] R^g选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、CH_2OCH_3、CH_2OH、  ；

[0070] R^h选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{3-6}环烷基；

[0071] R^i选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基和被独立地选自F和CH_3的一个或两个成员取代的C_{3-6}环烷基；

[0072] R^j选自：H、卤素、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0073] R^k选自：H、卤素、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

[0074] R^m为H或C_{1-4}烷基；

[0075] R^n选自：H、卤素和OC_{1-4}烷基；

[0076] R^o选自：H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0077] R^p选自：H、C_{1-4}烷基和OC_{1-4}烷基；

[0078] Y为CH或N；并且

[0079] R^{4a}选自：CH_3、CF_2H、CF_3、C_{3-6}环烷基和苯基；

[0080] 以及其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

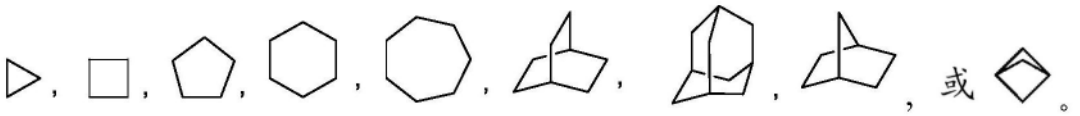
具体实施方式

[0081] 如本文所用，术语“包括”、“含有”和“包含”是以其开放的、非限制性的意思使用。

[0082] 除非在具体使用实例中具体说明，否则术语“烷基”是指链中具有1至8个碳原子的直链或支链烷基基团。烷基基团的示例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基以及根据本领域的普通技

能和本文提供的教导会被认为与前述示例中的任何一者等同的基团。“C_1-C_4烷基”是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。

[0083] 术语“环烷基”指每个碳环具有3至12个环原子的饱和或部分饱和的单环、稠合多环或螺多环的碳环。环烷基基团的示例性示例包括以适当键合部分的形式出现的下述实体：

[0084] 

[0085] 术语“卤素”或“卤代基”表示氯、氟、溴或碘。

[0086] 术语“卤代烷基”指链中具有1至6个碳原子的直链或支链的烷基基团，其任选地用卤素取代氢。如本文所用的术语“C_1-C_4卤代烷基”是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团，其任选地用卤素取代氢。“卤代烷基”基团的示例包括三氟甲基(CF_3)、二氟甲基(CF_2H)、一氟甲基(CH_2F)、五氟乙基(CF_2CF_3)、四氟乙基($CHFCF_3$)、一氟乙基(CH_2CH_2F)、三氟乙基(CH_2CF_3)、四氟三氟甲基乙基($CF(CF_3)_2$)以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导会被认为与前述示例中的任何一者等同的基团。

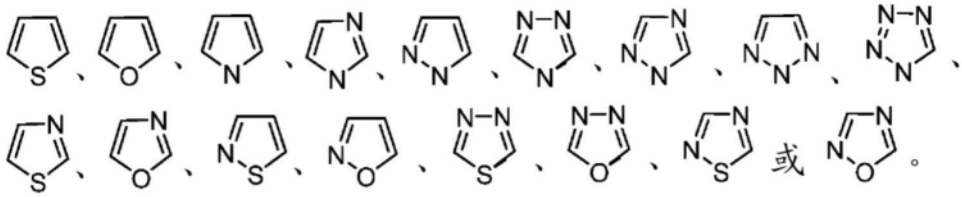
[0087] 术语“芳基”是指每个环(芳基基团中的碳原子为sp2杂交的)具有6个原子的单环芳族碳环(环原子全部为碳的环结构)。

[0088] 术语“苯基”代表以下部分：

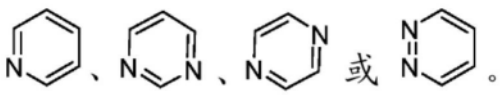
[0089]

[0090] 如本文所用，术语“杂芳基”是指包含5至14个环原子的芳族单环或多环环系，其中环原子中的1至4个环原子独立地为O、N或S，并且其余的环原子为碳原子。在一个实施方案中，杂芳基基团具有5至10个环原子。在另一个实施方案中，杂芳基基团为单环并具有5或6个环原子。在另一个实施方案中，杂芳基基团为单环并具有5或6个环原子和至少一个氮环原子。杂芳基基团经由环碳原子接合，并且杂芳基的任何氮原子可任选地被氧化成对应的N-氧化物。术语“杂芳基”也涵盖如上定义的已稠合至苯环的杂芳基基团。

[0091] 如本文所用，术语“5元杂芳基”是指如上定义的具有5个环原子的杂芳基基团。例示性5元杂芳基的非限制性示例包括：

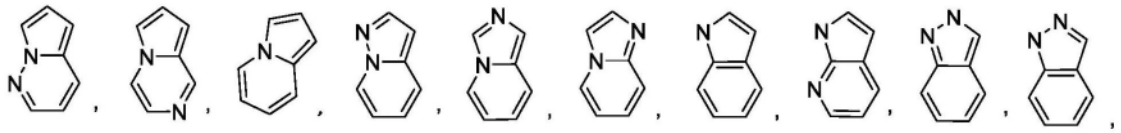
[0092] 

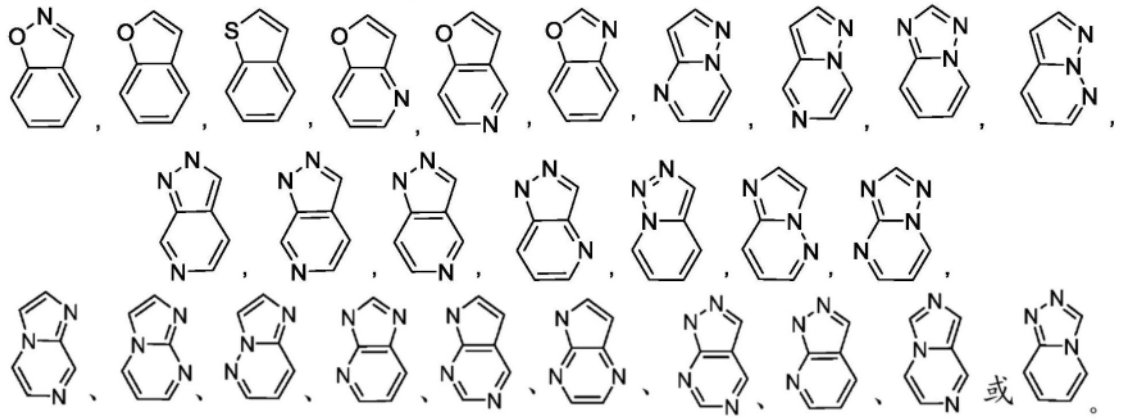
[0093] 如本文所用，术语“6元杂芳基”是指如上定义的具有6个环原子的杂芳基基团。例示性6元杂芳基的非限制性示例包括：

[0094] 

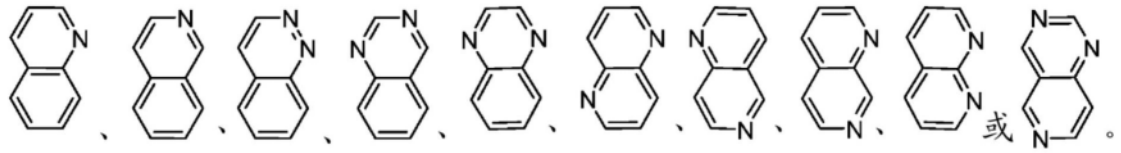
[0095] 如本文所用，术语“5,6-稠合双环杂芳基或6,5-稠合双环杂芳基”是指如上定义的具有9个环原子的杂芳基基团。例示性5,6-稠合双环杂芳基或6,5-稠合双环杂芳基的非限

制性示例包括：

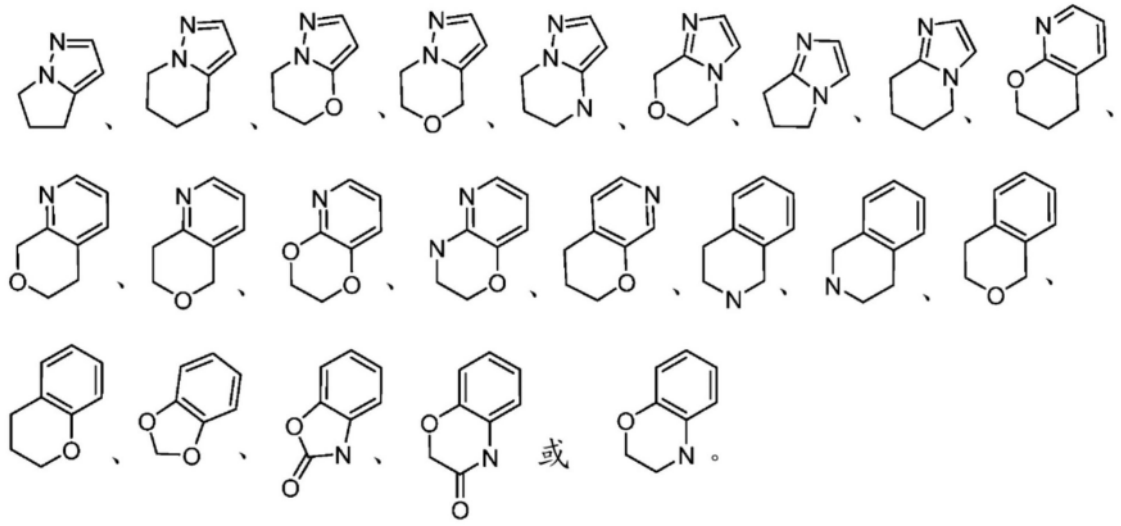
[0096] 

[0097] 

[0098] 如本文所用，术语“6,6-稠合双环杂芳基”是指如上定义的具有9个环原子的杂芳基基团。例示性6,6-稠合双环杂芳基的非限制性示例包括：

[0099] 

[0100] 如本文所用，术语“杂环烷基”是指非芳族的环系，环原子中的1至4个环原子独立地为O、N或S，并且其余的环原子为碳原子，其可任选地稠合至另一个环(芳族或杂芳族的)。例示性6,6-稠合双环杂芳基的非限制性示例包括：

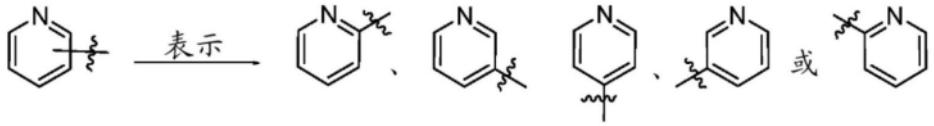
[0101] 

[0102] 本领域技术人员将认识到，上文列出或举例说明的杂芳基、环烷基、芳基基团并非穷举性的，并且还可选择在这些限定术语范围内的其他物质。

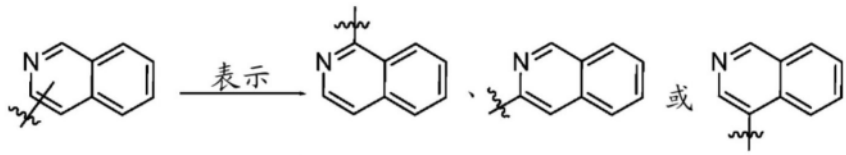
[0103] 术语“取代的”是指指定的基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未取代的”是

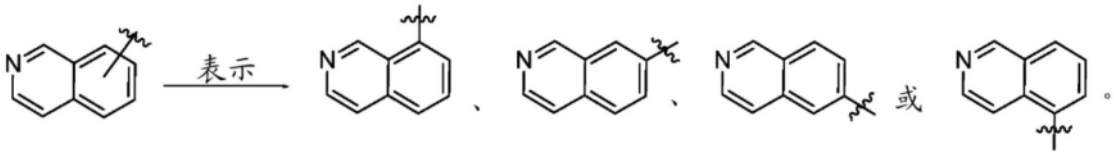
指指定的基团不带有取代基。术语“任选地取代的”是指特定的基团是未取代的或者被一个或多个取代基取代。如果术语“取代的”用于描述结构体系,则指取代在该体系上任何化合价允许的位置处发生。

[0104] 术语“可变连接点”意指允许基团连接在结构中的多于一个另选位置处。连接总是代替环原子中的一个环原子上的氢原子。换句话讲,键合的所有排列由单个示意图表示,如以下例证所示。



[0105]





[0106] 本领域的技术人员将认识到,如果给定环存在多于一个此类取代基,则每个取代基的键合独立于所有其他取代基。上文列出或举例说明的基团并非穷举性的。

[0107] 术语“取代的”是指指定的基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未取代的”是指指定的基团不带有取代基。术语“任选地取代的”是指特定的基团是未取代的或者被一个或多个取代基取代。如果术语“取代的”用于描述结构体系,则指取代在该体系上任何化合价允许的位置处发生。

[0108] 本文给出的任何式旨在表示具有该结构式所示的结构的化合物以及某些变型或形式。具体地,本文给出的任何式的化合物可具有不对称中心,因此以不同的对映体形式存在。具有通式的化合物的所有光学异构体和立体异构体以及它们的混合物均被认为是在此类式的范围内。本发明的化合物可具有一个或多个非对称中心;因此,此类化合物可作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为它们的混合物制备。因此,本文给出的任何式旨在表示外消旋体、其对映体形式中的一种或多种形式、其非对映体形式中的一种或多种形式、以及它们的混合物。另外,本文给出的任何式旨在还意指此类化合物的水合物、溶剂化物和多晶型物中的任一者、以及它们的混合物,即使此类形式未明确列出。

[0109] 在立构中心处的术语“R”指明该立构中心仅具有R-构型,如本领域中所定义;同样,术语“S”意指立构中心仅具有S-构型。如本文所用,术语“RS”是指以R-和S-构型的混合物存在的立构中心。

[0110] 含有未划有立体键标号的一个立构中心的化合物是2种对映体的混合物。含有均未划有立体键标号的2个立构中心的化合物为4种非对映体的混合物。具有均标记“RS”且划有立体键标号的2个立构中心的化合物为具有如所划的相对立体化学的2成分混合物。未划有立体键标号的未标记立构中心为R-构型和S-构型的混合物。对于划有立体键标号的未标记立构中心,绝对立体化学性是如所叙述的。

[0111] 本文中对化合物的提及代表着对以下任何一者的提及:(a)这种化合物的实际述

及的形式,和(b)这种化合物在提到化合物时所考虑的该化合物所处介质中的任何形式。例如,本文中对诸如R-COOH的化合物的提及涵盖对例如以下任何一者的提及:R-COOH(s)、R-COOH(sol)和R-COO-(sol)。在此示例中,R-COOH(s)是指固体化合物,其例如可以为片剂或某些其他固体药物组合物或制剂的形式;R-COOH(sol)是指化合物在溶剂中的未离解形式;而R-COO-(sol)是指化合物在溶剂中的离解形式,诸如化合物在含水环境中的离解形式,无论此类离解形式是衍生自R-COOH、其盐还是衍生自在所考虑介质中经解离后产生R-COO-的任何其他实体。在另一个示例中,诸如"使实体暴露于式R-COOH的化合物"的表述是指使该实体暴露于化合物R-COOH在发生该暴露的介质中所存在的一种或多种形式。在又一个示例中,诸如"使实体与式R-COOH的化合物反应"之类的表述是指使(a)这种实体(为这种实体在发生该反应的介质中所存在的一种或多种化学相关形式)与(b)化合物R-COOH在发生该反应的介质中所存在的一种或多种化学相关形式反应。就这一点而言,如果该实体例如处于含水环境中,则应理解化合物R-COOH是在该相同介质中,因此该实体正被暴露于诸如R-COOH(aq)和/或R-COO-(aq)之类的物质,其中下标"(aq)"根据其在化学和生物化学中的常规含义代表"含水"。在这些命名示例中选择了羧酸官能团;然而,此选择并非意图进行限定,而仅为举例说明。应当理解,可用其他官能团提供类似的示例,这些官能团包括但不限于羟基、碱性氮成员(如在胺中的那些)和任何其他在含有该化合物的介质中按照已知方式进行相互作用或转化的基团。此类相互作用和转化包括但不限于解离、缔合、互变异构、溶剂分解包括水解、溶剂化包括水合、质子化和去质子化。就这一点本文不提供进一步的示例,因为在给定介质中的这些相互作用和转化为本领域任何普通技术人员所知。

[0112] 本文给定的任何式还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出式所描绘的结构,不同的是一个或多个原子被呈富集形式的具有选定的原子量或质量数的原子所代替。可以超过天然丰度的形式掺入本发明的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,诸如分别为^{2}H(或化学符号D)、^{3}H(或化学符号T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl和^{125}I。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(优选用^{14}C)、反应动力学研究(例如用^{2}H或^{3}H)、检测或成像技术[如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT)],包括药物或底物的组织分布测定法,或者可用于患者的放射治疗。具体地,^{18}F或^{11}C标记的化合物对于PET或SPECT研究可能是尤其优选的。此外,用较重的同位素诸如氘(即^{2}H或D)进行置换可以提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势,例如体内半衰期延长或需要的剂量减少。同位素标记的本发明的化合物通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂以执行下文描述的"方案"中或"实施例和制备"中所公开的程序来制备。

[0113] 当提及本文给出的任何式时,对于指定的变量,从可能的种类的列表中选择具体的部分并非意图限定此类变量在其他地方出现时要选择相同的种类。换句话讲,除非另外指明,否则当变量不止一次出现时,从指定列表中选择该种类与对式别处的同一变量选择该种类无关。

[0114] 术语C_{n-m}烷基是指无论是直链还是支链的脂族链,链中碳成员的总数N满足$n \leq N \leq m$,并且$m>n$。

[0115] 当相同的多个取代基被指派给多个基团时,指派给此类基团中的每一个基团的具体单独的取代基指派意在相对于指派给其余基团的具体单独的取代基独立地选取。以举例

的方式,但并非作为限制,如果基团Q和R中的每一者可为H或F,则对Q的H或F的选择独立于对R的H或F的选择来进行,因此除非另有明确说明,否则对Q的指派的选择不确定或决定对R的指派的选择,或反之,对R的指派的选择不确定或决定对Q的指派的选择。就这一点而言,例示性的权利要求表述将理解为"Q和R中的每一者独立地为H或F",或者"Q和R中的每一者独立地选自H和F"。

[0116] 除非另外指明,否则在说明书和权利要求中对特定化合物的描述或命名旨在包括其单独的对映体和混合物,所述混合物为外消旋混合物或其它混合物。立体化学的测定方法和立体异构体的分离方法是本领域熟知的。

[0117] 在另一个示例中,本文通过提及已知会形成两性离子的化合物而涵盖两性离子化合物,即使它未被明确以其两性离子形式提到。诸如一种或多种两性离子及其同义词两性离子化合物之类的术语是IUPAC认可的标准名称,这些名称是众所周知的,并且是经定义的科学名称的标准集的一部分。在这点上,两性离子这个名称被生物学关联化学实体数据库(Chemical Entities of Biological Inerest,ChEBI)的分子实体词典分配CHEBI:27369这个名称标识。众所周知,两性离子或两性离子化合物是具有相反符号的形式单位电荷的中性化合物。有时,这些化合物用术语"内盐"来称谓。其它的资料称这些化合物为"偶极离子",不过这个术语被另外的其它资料认为是误称。举个具体的示例,氨基乙酸(即甘氨酸这种氨基酸)具有式H_2NCH_2COOH,在一些介质中(在这个情况中是在中性介质中)以两性离子$^+H_3NCH_2COO^-$的形式存在。两性离子、两性离子化合物、内盐和偶极离子这些术语按其已知和确立的含义落入本发明的范围内,如本领域技术人员在任何情况下均如此理解的。由于不必命名本领域普通技术人员会认识到的每一个实施方案,因此本文中没有明确给出与本发明化合物相关的两性离子化合物的结构。但是,其为本发明实施方案的一部分。在这点上,本文中没有提供更多的示例,因为在给定介质中导致产生给定化合物的各种形式的相互作用和转化是本领域任何普通技术人员已知的。

[0118] 当提及本文给出的任何式时,对于指定的变量,从可能的种类的列表中选择具体的部分并非意图限定所述变量在其他地方出现时要选择相同的种类。换句话讲,除非另外指明,否则当变量不止一次出现时,从指定列表中选择该种类与对式别处的同一变量选择该种类无关。

[0119] 就取代基术语的第一示例而言,如果取代基$S^1_{实施例}$为S_1和S_2中的一者,并且取代基$S^2_{实施例}$为S_3和S_4中的一者,则这些指派是指根据以下选择所产生的本发明的实施方案:$S^1_{实施例}$为S_1并且$S^2_{实施例}$为S_3;$S^1_{实施例}$为S_1并且$S^2_{实施例}$为S_4;$S^1_{实施例}$为S_2并且$S^2_{实施例}$为S_3;$S^1_{实施例}$为S_2并且$S^2_{实施例}$为S_4;以及此类选择中每一者的等同指派。因此为简明起见,本文使用较短的术语"$S^1_{实施例}$为是S_1和S_2中的一者,且$S^2_{实施例}$为S_3和S_4中的一者",但并非限制性的。上述以通用术语陈述的关于取代基术语的第一示例,是旨在举例说明本文描述的不同取代基指派。

[0120] 此外,当对任何成员或取代基给出多于一种指派时,本发明的实施方案包括可从所列举的指派独立选取而作出的多种分组,及其等同物。就取代基术语的第二示例而言,如果其在本文中描述取代基$S_{实施例}$为S_1、S_2和S_3中的一者,则该列举是指以下本发明的实施方案:$S_{实施例}$为S_1;$S_{实施例}$为S_2;$S_{实施例}$为S_3;$S_{实施例}$为S_1和S_2中的一者;$S_{实施例}$为S_1和S_3中的一者;$S_{实施例}$为S_2和S_3中的一者;S实施例为S_1、S_2和S_3中的一者;以及$S_{实施例}$为这些选择中每一者的任何等同指派。因此为简明起见,本文使用较短的术语"$S_{实施例}$为S_1、S_2和S_3中的一者",但并非限制性的。

上述以通称方式陈述的关于取代基术语的第二个示例,是旨在举例说明本文描述的多个取代基指派。

[0121] 术语“C_i-C_j”(j>i),当在本文中应用于一组取代基时,意在指这样的本发明实施方案:从i到j(包括i和j在内)的碳成员数目中的各个和每一个数目都是独立实现的。以举例的方式,术语C_1-C_3独立地指具有一个碳成员的实施方案(C_1)、具有两个碳成员的实施方案(C_2)和具有三个碳成员的实施方案(C_3)。

[0122] “药学上可接受的盐”旨在表示由式(I)表示的化合物(以及式(II)的化合物)的酸或碱的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话讲在生物学上适于施用给受试者。一般参见以下文献:S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.,1977年,第66卷,第1-19页;和《Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection,and Use》,Stahl和Wermuth编辑,苏黎世Wiley-VCH和VHCA出版社,2002年。优选的药学上可接受的盐是那些药理学有效且适于与患者组织接触而不会有不当毒性、刺激或过敏反应的盐。

[0123] 式(I)的化合物(以及式(II)的化合物)可具有足够酸性的基团、足够碱性的基团或同时具有这两种类型的官能团,从而可与多种无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸反应,以形成药学上可接受的盐。

[0124] 药学上可接受的盐的示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、已酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、已炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0125] 式(I)的化合物(以及式(II)的化合物)可含有至少一种具有碱性特征的氮,因此期望的药学上可接受的盐可通过本领域可用的任何合适方法制备,例如,用下述酸处理游离碱:无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等;或者有机酸,诸如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、延胡索酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖苷酸(诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、α-羟基酸(诸如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(诸如天冬氨酸或谷氨酸)、芳族酸(诸如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(诸如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸)、诸如本文作为示例给出的那些酸的任何相容混合物,以及视为等同物的任何其他酸及其混合物。

[0126] 式(I)的化合物(以及式(II)的化合物)可含有羧酸部分,期望的药学上可接受的盐可通过任何合适的方法制备,例如用诸如以下的无机碱或有机碱处理游离酸:胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、诸如本文作为示例给出的那些碱的任何相容混合物,以及本领域普通技术人员视为等同物或可接受替代物的任何其他碱及其混合物。合适的盐的例示性示例包括衍生自下述物质的有机盐:氨基酸(诸如甘氨酸和精氨酸)、氨、碳酸盐、碳酸氢盐、伯胺、仲胺、叔胺和环胺(诸如苄胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、N-甲基葡糖胺和氨基丁三醇),以及衍生自下列物质的无机盐:钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝

和锂。

[0127] 本发明的化合物,包括本发明的其药学上可接受的盐,无论是单独的还是组合的(统称为“活性剂”)可用作本发明方法中的MGL调节剂。用于调节MGL的此类方法包括使用治疗有效量的本发明的至少一种化学实体。

[0128] 在一些实施方案中,MGL调节剂是抑制剂并用于诊断有或患有与MGL受体活性相关的疾病、障碍或病症(诸如本文所述的那些)的受试者。症状或疾病状态旨在包括在“疾病、障碍或病症”的范围内。

[0129] 因此,本发明涉及使用本文所述的活性剂治疗诊断有或患有与MGL受体活性相关的疾病、障碍或病症的受试者的方法。本文所用的术语“治疗”意在指将本发明的活性剂或组合物施用给受试者,目的是通过调节MGL受体活性实现治疗或预防有益效果。治疗包括逆转、改善、减轻与MGL调节相关的疾病、障碍或病症或者此类疾病、障碍或病症的一种或多种症状,抑制其进展,减轻其严重程度,或者加以预防。术语“受试者”是指需要此类治疗的哺乳类患者,例如人。

[0130] 术语“组合物”是指包括治疗有效量的规定成分的产品,以及直接或间接地由规定量的规定成分的组合产生的任何产品。

[0131] 术语“MGL抑制剂”旨在涵盖与MGL相互作用以显著降低或消除其催化活性,从而增加其底物浓度的化合物。术语“MGL调节的”用来指受MGL酶调节影响的病症,包括受MGL酶抑制影响的病症。本公开涉及通过向有需要的受试者施用治疗有效量的MGL调节剂来治疗、改善和/或预防与疼痛(包括炎性疼痛)相关的疾病、病症或障碍以及精神障碍、神经障碍、癌症和眼部病症的方法。

[0132] 术语“调节剂”包括抑制剂和激活剂两者,其中“抑制剂”是指会降低、预防、去活、减敏或下调MGL表达或活性的化合物,而“激活剂”是指会提高、激活、促进、致敏或上调MGL表达或活性的化合物。

[0133] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“影响”或“受影响的”(当涉及疾病、病症或障碍时,是受MGL抑制影响的)包括所述疾病、病症或障碍的一种或多种症状或临床表现的频率和/或严重程度的降低;并且/或者包括预防疾病、病症或障碍的发展或者所述疾病、病症或障碍的一种或多种症状或临床表现的发展。

[0134] 在根据本发明的治疗方法中,将治疗有效量的根据本发明的至少一种活性剂施用给患有或被诊断为具有此类疾病、障碍或病症的受试者。“治疗有效量”是指足以总体上在需要对指定疾病、障碍或病症进行此类治疗的受试者中产生期望的治疗或预防有益效果的量或剂量。本发明的活性剂的有效量或剂量可通过诸如建模、剂量递增研究或临床试验的常规方法探知,并且通过考虑常规因素来探知,例如施用或药物递送的方式或途径,试剂的药代动力学,疾病、障碍或病症的严重程度和病程,受试者之前进行或现在进行的疗法,受试者的健康状况和对药物的响应,以及主治医师的判断。对于70kg的人,合适剂量的例示性范围是以单剂量单位或多剂量单位(例如,BID、TID、QID或根据疗法的需要)计,约1mg/天至1000mg/天。

[0135] 一旦受试者的疾病、障碍或病症出现改善,就可将剂量调整为预防性或维持性的治疗。例如,施用的剂量或频次或者这两方面可根据症状而降低到能维持期望的治疗或预防作用的水平。当然,如果症状已减轻到适当的水平,可停止治疗。然而,受试者可能因症状

的任何复发而需要长期的间歇性治疗。

[0136] 此外,还设想本发明化合物单独地,与本发明的一种或多种其他化合物组合,或与附加活性成分组合用于治疗下文所述的病症。附加活性成分可单独与本发明的至少一种化合物共同施用,与本发明的活性剂共同施用,或者与此类试剂一起包括在根据本发明的药物组合物中。在一个例示性的实施方案中,附加活性成分是已知或发现有效治疗与MGL调节相关的病症、障碍或疾病的那些活性成分,诸如另一种MGL抑制剂或者对与该特定病症、障碍或疾病相关的另一个靶有活性的化合物。该组合可有助于提高功效(例如,通过在该组合中包括强化根据本发明活性剂的效能或有效性的化合物),减少一种或多种副作用,或者减少根据本发明的活性剂的所需剂量。

[0137] 当涉及抑制靶时,"有效量"意指足以影响MGL调节的量。

[0138] 设想本发明的活性剂单独使用或与一种或多种附加活性成分组合使用以配制本发明的药物组合物。本发明的药物组合物包含治疗有效量的根据本发明的至少一种活性剂。

[0139] 药物组合物中常用的药学上可接受的赋形剂是无毒的、生物学上可耐受的并且换句话讲在生物学上适于施用于受试者的物质,诸如惰性物质,其被添加到药物组合物中或换句话讲用作媒介物、载体或稀释剂以促进试剂的施用并与其相容。此类赋形剂的示例包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖和多类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0140] 含有一个或多个剂量单位的活性剂的药物组合物的递送形式可使用本领域技术人员已知的或可利用的药学上可接受的赋形剂和配混技术进行制备。该组合物在本发明方法中可通过合适的递送途径施用,例如通过口服途径、肠胃外途径、直肠途径、局部途径或眼部途径施用,或者通过吸入施用。

[0141] 制剂可为片剂、胶囊、囊剂、糖衣丸剂、散剂、颗粒剂、锭剂、重构用散剂、液体制剂或栓剂的形式。该组合物可被配制用于多种给药途径中的任一种途径,诸如静脉输注、局部给药或口服给药。优选地,所述组合物可被配制用于口服。

[0142] 对于口服给药,本发明的活性剂可以片剂或胶囊剂的形式提供,或者作为溶液、乳液或混悬剂提供。为了制备口服组合物,可配制活性剂以例如对于70kg人而言,产生以单剂量单位或多剂量单位计约1mg/天至1000mg/天的剂量作为合适剂量的例示性范围。

[0143] 口服片剂可包括与相容的药学上可接受的赋形剂诸如稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂混合在一起的一种或多种活性成分。合适的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、山梨醇等。示例性液态口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等。淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟乙酸淀粉钠、微晶纤维素和藻酸是示例性的崩解剂。粘结剂可包括淀粉和明胶。润滑剂(当存在时)可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要,片剂可用材料诸如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯进行包衣,以延迟在胃肠道中的吸收,或者可用肠溶衣进行包衣。

[0144] 用于口服的胶囊剂包括硬明胶胶囊和软明胶胶囊或(羟丙基)甲基纤维素胶囊。为制备硬明胶胶囊剂,可将一种或多种活性成分与固体、半固体或液体稀释剂混合。口服施用的液体可为悬浮液、溶液、乳液或糖浆的形式,或者可冻干或作为干燥制品呈现,供临用前用水或其他合适的媒介物进行重构。此类液体组合物可任选地包含:药学上可接受的赋形剂,例如悬浮剂(例如,山梨醇、甲基纤维素、海藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、

硬脂酸铝凝胶等);非水性媒介物,例如油类(例如杏仁油或分级椰子油)、丙二醇、乙醇或水;防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸);润湿剂,例如卵磷脂;以及(如果需要)矫味剂或染色剂。

[0145] 本发明的活性剂还可以通过非口服途径施用。例如,组合物可配制成栓剂、灌肠剂或泡沫供直肠给药。对于胃肠外使用,包括静脉内、肌肉内、腹膜内或皮下途径,本发明的活性剂可提供在缓冲至适当的pH和等渗度的无菌水溶液剂或混悬剂中,或者提供在胃肠外可接受的油中。合适的含水媒介物包括林格氏溶液和等渗氯化钠。此类形式可以单位剂型(如安瓿或一次性注射装置)呈现,以可从中抽取适当剂量的多剂量形式(如小瓶)呈现,或者以可用来制备可注射制剂的固体形式或预浓缩物呈现。示例性的输注剂量范围为约1至1000μg/kg/分钟的与可药用载体混合的活性剂,时间为几分钟到几天。

[0146] 对于局部施用而言,可将活性剂与药用载体以药物对媒介物约0.01%至约20%、优选地0.1%至10%的浓度混合。另一种施用本发明活性剂的方式可利用贴剂制剂来实现透皮递送。

[0147] 另选地,在本发明方法中活性剂可经由鼻内或口服途径通过吸入来施用,例如以还含有合适的载体的喷雾制剂形式施用。

[0148] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗患有或诊断有与MGL调节相关的疾病、障碍或病症的受试者的方法,该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的活性剂。

[0149] 式(I)和式(II)的化合物在用于治疗、改善和/或预防受MGL抑制影响的疾病、病症或障碍的方法中是有用的。此类方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)、式(II)的化合物或其对映体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐,该受试者包括需要此类治疗、缓解和/或预防的动物、哺乳动物和人。

[0150] 具体地讲,式(I)、式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体可用于治疗、改善和/或预防引起疼痛、精神障碍、神经障碍、癌症和眼睛病症的疾病、病症或障碍。更具体地讲,式(I)、式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体可用于治疗、改善和/或预防炎性疼痛、重度抑郁症、难治性抑郁症、焦虑性抑郁症或双相障碍,方法是向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的式(I)、式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0151] 1)疼痛

[0152] 炎性疼痛的示例包括但不限于由于疾病、病症、障碍或疼痛状态引起的疼痛,包括炎性肠病、内脏痛、偏头痛、术后疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、背部疼痛、下背疼痛、关节疼痛、腹痛、胸痛、劳累、肌骨骼疾病、皮肤病、牙痛、发热病、烧伤、晒伤、蛇咬、毒蛇咬伤、蜘蛛咬伤、昆虫叮咬、神经源性膀胱、间质性膀胱炎、尿道感染、鼻炎、接触性皮炎/超敏反应、瘙痒、湿疹、咽炎、粘膜炎、肠炎、肠易激综合征、胆囊炎、胰腺炎、乳房切除术后疼痛综合征、月经疼痛、子宫内膜异位症、身体创伤引起的疼痛、头痛、窦性头痛、紧张性头痛或蛛网膜炎。

[0153] 一种类型的炎性疼痛是炎性痛觉过敏/超敏反应。炎性痛觉过敏的示例包括疾病、病症、障碍或疼痛状态,包括炎症、骨关节炎、类风湿性关节炎、背部疼痛、关节疼痛、腹痛、肌骨骼疾病、皮肤疾病、术后疼痛、头痛、牙痛、烧伤、晒伤、昆虫叮咬、神经源性膀胱、尿失

禁、间质性膀胱炎、尿道感染、咳嗽、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、鼻炎、接触性皮炎/超敏反应和/或皮肤过敏、瘙痒、湿疹、咽炎、肠炎、肠易激综合征、炎性肠疾病(包括克隆氏病)、溃疡性结肠炎、良性前列腺肥大和鼻超敏反应。

[0154] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗、改善和/或预防其中存在增强的内脏应激性的炎性内脏痛觉过敏的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成和/或基本上由以下步骤组成:向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物(以及式(II)的化合物)或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗其中存在对热、机械和/或化学刺激的超敏反应的炎性躯体痛觉过敏的方法,该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物(以及式(II)的化合物)或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0155] 本发明的另一个实施方案涉及一种用于治疗、改善和/或预防神经性疼痛的方法。神经性疼痛的示例包括由于疾病、病症、障碍或疼痛状态引起的疼痛,包括癌症、神经障碍、脊柱与周围神经手术、脑肿瘤、外伤性脑损伤(TBI)、脊髓创伤、慢性疼痛综合征、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、狼疮、结节病、周围神经病变、双侧周围神经病变、糖尿病性神经病变、中枢性疼痛、与脊髓损伤相关的神经病变、中风、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、帕金森病、多发性硬化症、坐骨性神经炎、下颌关节神经痛、周围神经炎、多发性神经炎、残肢痛、假肢痛、骨折、口腔神经性病痛、夏科氏疼痛、I型和II型复杂性区域疼痛综合征(CRPS I/II)、神经根病变、格-巴二氏综合征、感觉异常性股痛、灼口综合征、视神经炎、发热后神经炎、游走性神经炎、节段性神经炎、贡博氏神经炎、神经元炎、颈臂神经痛、脑神经痛、膝状神经节神经痛、舌咽神经痛、神经性偏头痛、特发性神经痛、肋间神经痛、乳腺神经痛、莫顿神经痛、鼻睫部神经痛、枕神经痛、带状疱疹后遗神经痛、灼痛、红神经痛、斯路德氏神经痛、蝶腭节神经痛、眶上神经痛、三叉神经痛、外阴痛、翼管神经痛或化疗诱导的神经病变。

[0156] 一种类型的神经性疼痛是神经性冷触诱发痛,其特征可在于存在神经病变相关的异常疼痛状态,其中存在对冷刺激的超敏反应。神经性冷触诱发痛的示例包括由于疾病、病症、障碍或疼痛状态引起的触诱发痛,包括神经性疼痛(神经痛)、由脊柱与周围神经手术或创伤引起的疼痛、外伤性脑损伤(TBI)、三叉神经痛、带状疱疹后遗神经痛、灼痛、周围神经病变、糖尿病性神经病变、中枢性疼痛、中风、周围神经炎、多发性神经炎、I型和II型复杂性区域疼痛综合征(CRPS I/II)和神经根病变。

[0157] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗、改善和/或预防其中存在对冷刺激的超敏反应的神经性冷触诱发痛的方法,该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物(以及式(II)的化合物)或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0158] 2)精神障碍

[0159] 精神障碍的示例包括但不限于焦虑症诸如社交焦虑症、创伤后应激障碍、恐惧症、社交恐惧症、特殊恐惧症、恐慌症、强迫症、急性应激障碍、分离焦虑症和广泛性焦虑障碍,以及抑郁症诸如重度抑郁症、双相障碍、季节性情感障碍、产后抑郁症、躁郁症和双相抑郁症,可根据本发明治疗的情绪障碍和情绪情感障碍包括但不限于I型双相障碍抑郁、轻度躁狂、躁狂和混合形式;II型双相障碍;抑郁性障碍,诸如单一抑郁症或复发性重度抑郁症、轻

度抑郁症、难治性抑郁症、焦虑性抑郁症、双相障碍、产后发作抑郁症、伴有精神性症状的抑郁症;持续性情绪障碍,诸如循环性精神失调、心境恶劣、情感正常;和月经前焦虑障碍;精神异常。

[0160] 3)神经障碍

[0161] 神经障碍的示例包括但不限于震颤、运动障碍、肌张力障碍、痉挛状态、图雷特综合症;视神经脊髓炎、帕金森病;阿尔茨海默病;老年性痴呆;亨廷顿氏舞蹈病;癫痫症/癫痫障碍和睡眠障碍。

[0162] 4)癌症:

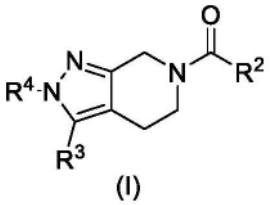
[0163] 癌症的示例包括但不限于良性皮肤肿瘤、前列腺肿瘤、卵巢肿瘤和脑肿瘤(胶质母细胞瘤、髓上皮瘤、髓母细胞瘤、成神经细胞瘤、胚胎性起源肿瘤、星形细胞瘤、星形母细胞瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、神经上皮瘤、骨骺肿瘤、室管膜母细胞瘤、恶性脑膜瘤、肉瘤病、恶性黑素瘤、神经鞘瘤)。

[0164] 5)眼睛病症

[0165] 眼睛病症的示例包括但不限于眼内高压、青光眼、视网膜神经节细胞和神经视网膜细胞的变性和凋亡。

[0166] 本发明的其他实施方案提供了一种用于调节MGL受体活性的方法,包括在此类受体存在于受试者体内时进行调节,该方法包括将MGL受体暴露于治疗有效量的至少一种选自本发明化合物的化合物。

[0167] 本发明的实施方案是式(I)的化合物,

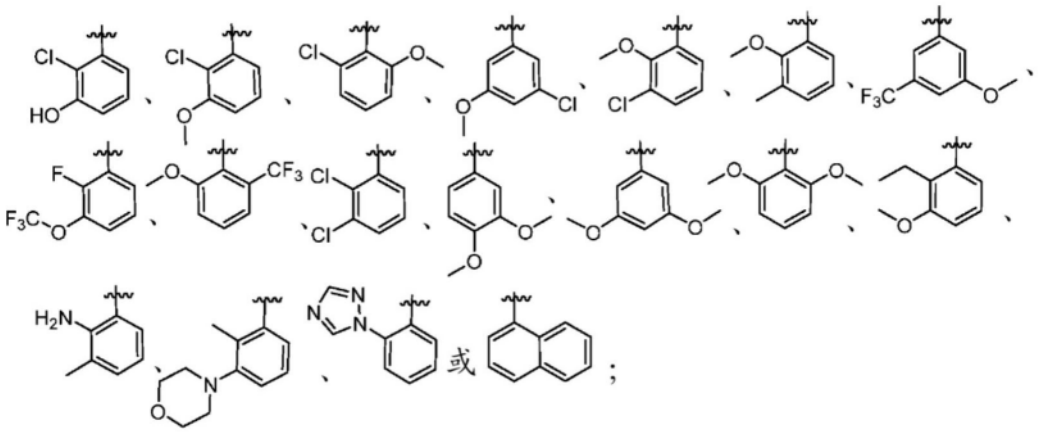
[0168] 

(I)

[0169] 其中:

[0170] R^2选自:

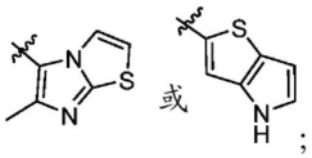
[0171] (a)

[0172] 

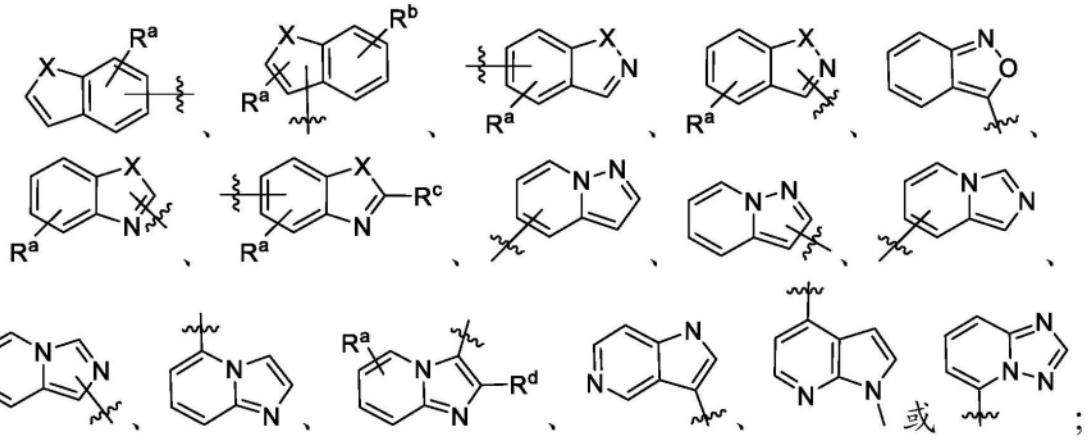
[0173] (b)被OC_{1-4}卤代烷基取代的吡啶基;

[0174] (c)各自被各自独立地选自H、Cl、C_{1-4}烷基、环丙基和苯基的一个或两个成员取代的吡唑或1H-1,2,4-三唑;

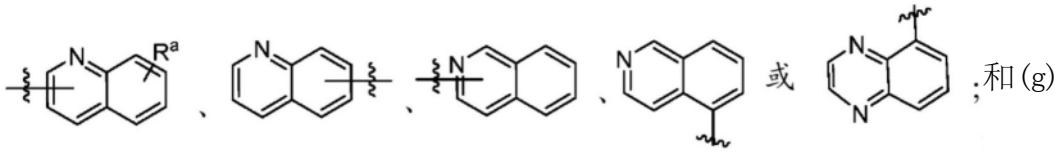
[0175] (d)

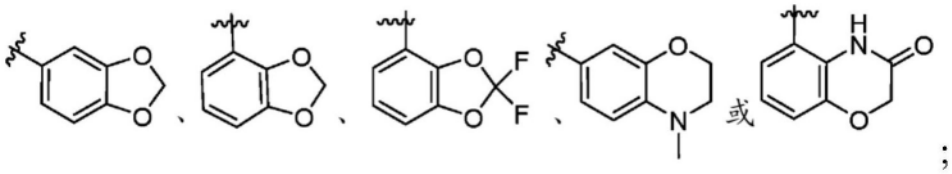
[0176] 

[0177] (e)

[0178] 

[0179] (f)

[0180] 

[0181] 

[0182] 其中X选自:O、S、NH和NCH_3;

[0183] R^a为H或卤素;

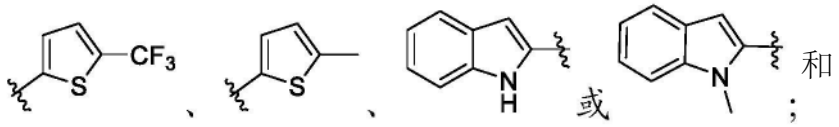
[0184] R^b选自:H、卤素和CH_3;

[0185] R^c为H或CF_3;并且

[0186] R^d为H或CH_3;

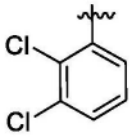
[0187] R^3选自:

[0188] (h)苯基;或独立地被选自卤素和OC_{1-4}卤代烷基的一个或两个成员取代的苯基;

[0189] (i) 

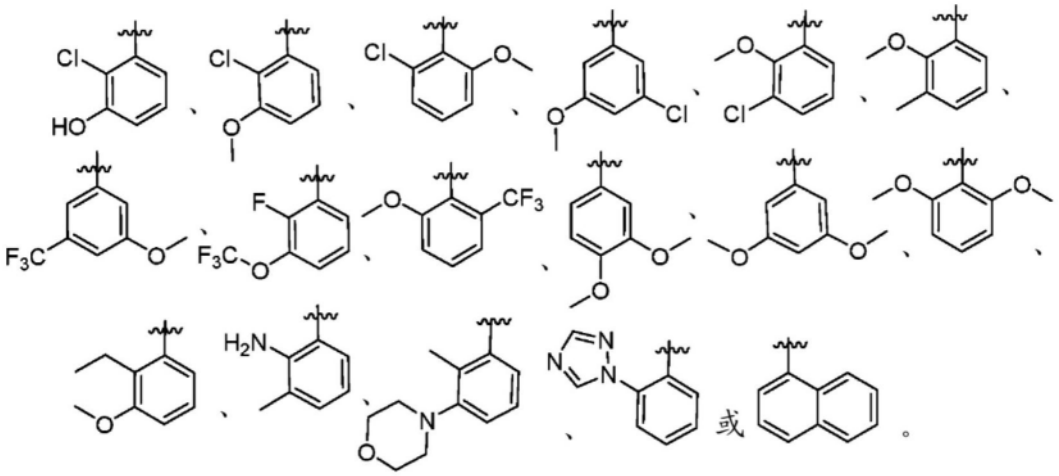
[0190] (j)C_{3-4}环烷基;并且

[0191] R^4选自:C_{1-4}烷基;

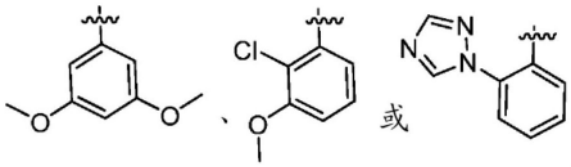
[0192] 前提条件是当R^2为  时,则R^3为环丙基;

[0193] 以及其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

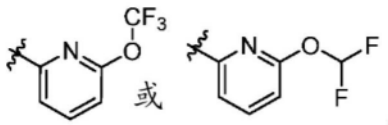
[0194] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

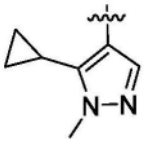
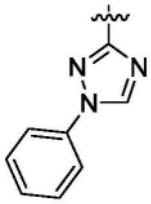
[0195] 

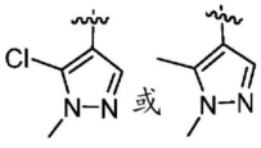
[0196] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

[0197] 

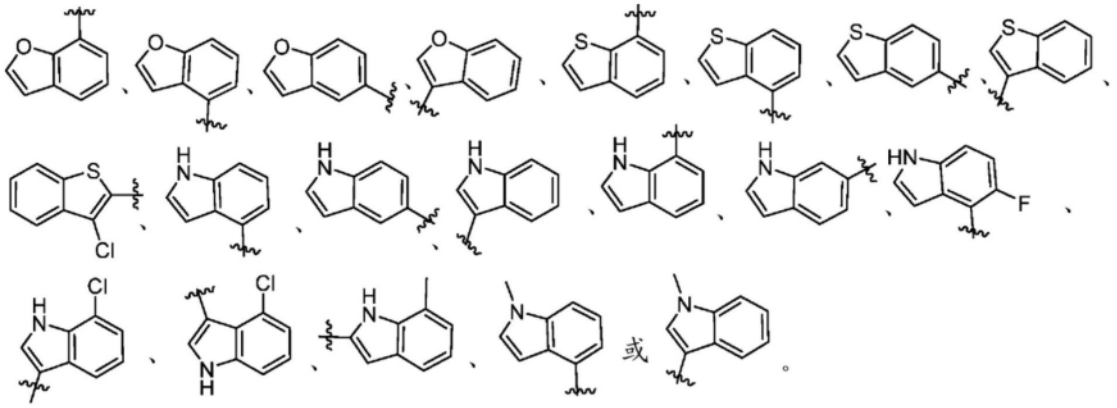
[0198] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

[0199] 

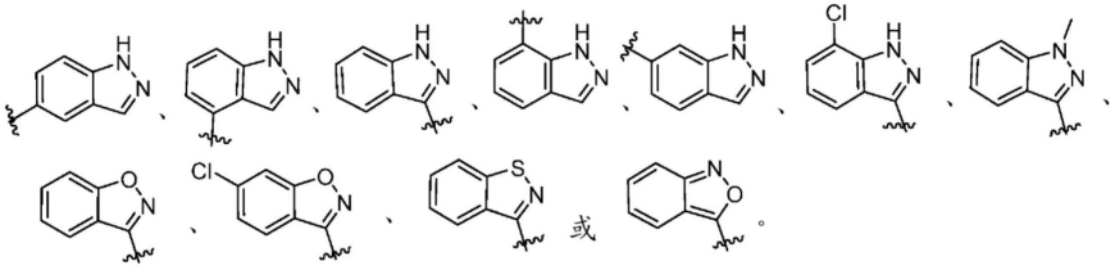
[0200] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为  本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为  本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

[0201] 

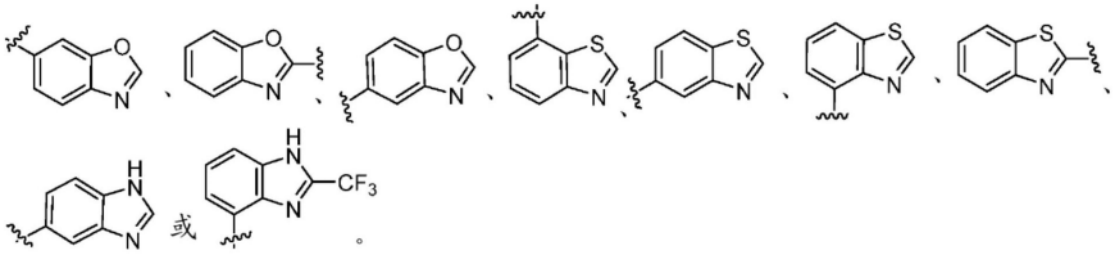
[0202] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

[0203] 

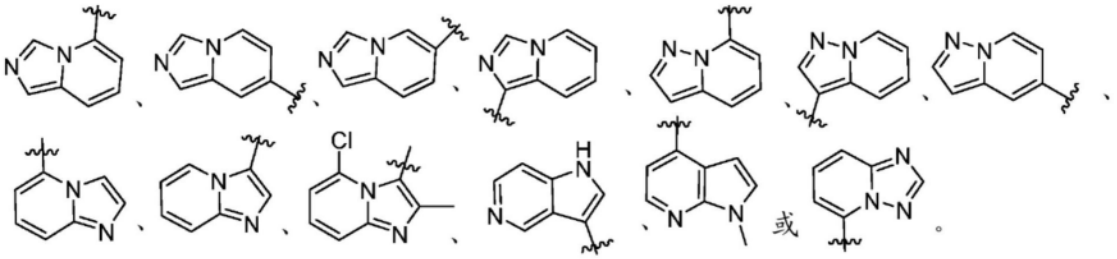
[0204] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

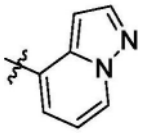
[0205] 

[0206] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

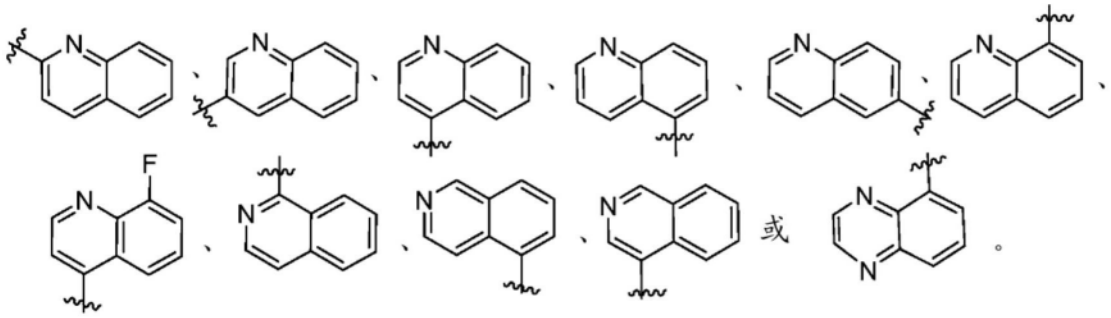
[0207] 

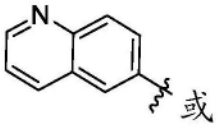
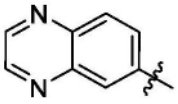
[0208] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

[0209] 

[0210] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为  。

[0211] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为

[0212] 

[0213] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^2为  或  。

[0214] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^3为苯基、3,5-二氟苯基、3-氯苯基、3-氟苯基或3-(二氟甲氧基)苯基。

[0215] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^3为环丙基。

[0216] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R^4为CH_3。

[0217] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中X为O。

[0218] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中X为S。

[0219] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中X为NH或NCH_3。

[0220] 本发明的另一个实施方案涉及如下表1中所示的化合物。

[0221]

实例编号	化合物名称
1	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(萘-1-基)甲酮;
2	(3-环丙基-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2,3-二氯苯基)甲酮;
3	(3-环丙基-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(萘-1-基)甲酮;
4	(2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
5	(2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
6	(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
7	(2-甲氧基-3-甲基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
8	(2-乙基-3-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
9	(3,4-二甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
10	(2,6-二甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
11	(3,5-二甲氧基苯基)-(2-甲基-3-苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
12	(2-氯-3-羟基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
13	(2-氯-3-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

[0222]

实例编号	化合物名称
14	(3-氯-2-甲氧基苯基)-(2-甲基-3-苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
15	(2-氯-6-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
16	(3-氯-5-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
17	(2-氨基-3-甲基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
18	(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
19	(2-甲基-3-吗啉代苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
20	(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
21	(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
22	(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
23	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;
24	(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
25	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)甲酮;
26	5-(2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;
27	(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
28	苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
29	苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
30	(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

[0223]

实例编号	化合物名称
31	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-基)甲酮;
32	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)甲酮;
33	苯并呋喃-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
34	苯并呋喃-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
35	苯并呋喃-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
36	苯并呋喃-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
37	苯并[b]噻吩-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
38	苯并[b]噻吩-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
39	苯并[b]噻吩-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
40	苯并[b]噻吩-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
41	(3-氯苯并[b]噻吩-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
42	(1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
43	(1H-吲哚-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
44	(1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
45	(1H-吲哚-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
46	(1H-吲哚-6-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
47	(5-氟-1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

[0224]

实例编号	化合物名称
48	(7-氯-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
49	(4-氯-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
50	(7-甲基-1H-吲哚-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
51	(1-甲基-1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
52	(1-甲基-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
53	苯并[d]异噁唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
54	(6-氯苯并[d]异噁唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
55	苯并[c]异噁唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
56	苯并[d]噁唑-6-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
57	苯并[d]噁唑-2-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
58	苯并[d]噁唑-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
59	苯并[d]噻唑-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
60	苯并[d]噻唑-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
61	苯并[d]噻唑-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
62	苯并[d]噻唑-2-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
63	苯并[d]异噻唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
64	(1H-吲唑-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

[0225]

实例编号	化合物名称
65	(1H-吲唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
66	(1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
67	(1H-吲唑-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
68	(1H-吲唑-6-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
69	(7-氯-1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
70	(1-甲基-1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
71	(1H-苯并[d]咪唑-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
72	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲酮;
73	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮;
74	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
75	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲酮;
76	咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
77	咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
78	咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
79	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
80	咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
81	咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;

[0226]

实例编号	化合物名称
82	(5-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
83	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮;
84	(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
85	[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
86	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-4-基)甲酮;
87	异喹啉-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
88	异喹啉-1-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
89	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-5-基)甲酮;
90	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
91	(2-乙基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
92	异喹啉-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
93	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-8-基)甲酮;
94	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-2-基)甲酮;
95	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-3-基)甲酮;
96	(8-氟喹啉-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
97	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-5-基)甲酮;
98	(3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

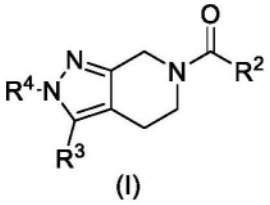
[0227]

实例编号	化合物名称
99	(3-(3-氯苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
100	(3-(3-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
101	(3-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
102	苯并[d]异噁唑-3-基(2-甲基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
103	(2-甲基-3-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
104	(3-(1H-吲哚-2-基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮; 和
105	(2-甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;

[0228] 以及其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

[0229] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含:

[0230] (A)治疗有效量的至少一种化合物,该至少一种化合物选自式(I)的化合物:

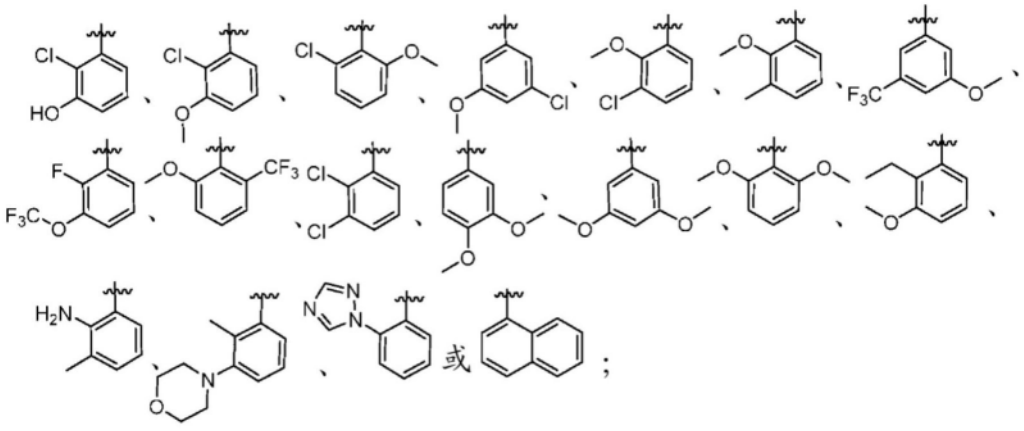
[0231] 

(I)

[0232] 其中:

[0233] R^2选自:

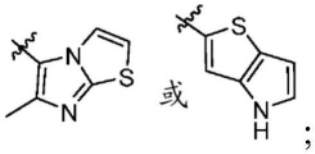
[0234] (a)

[0235] 

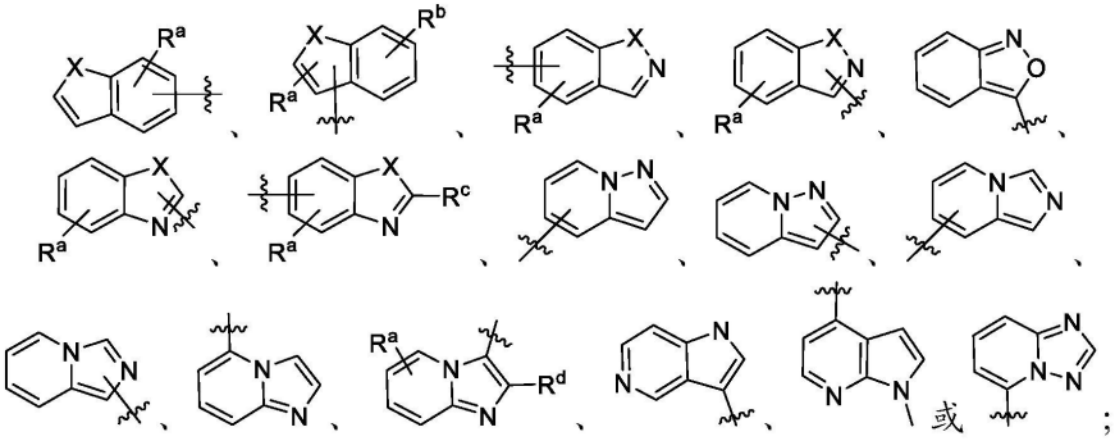
[0236] (b)被OC_{1-4}卤代烷基取代的吡啶基;

[0237] (c)各自被各自独立地选自H、Cl、C_{1-4}烷基、环丙基和苯基的一个或两个成员取代的吡唑或1H-1,2,4-三唑;

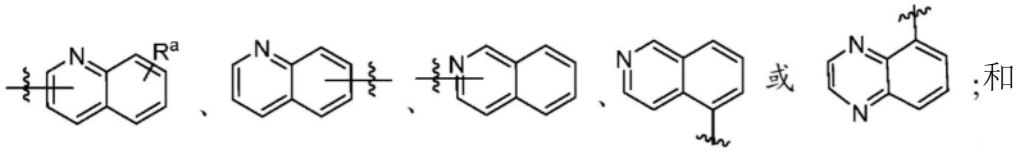
[0238] (d)

[0239] 

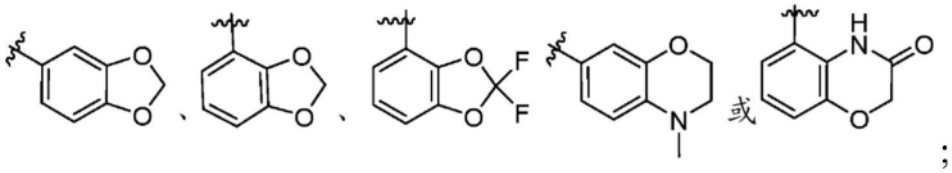
[0240] (e)

[0241] 

[0242] (f)

[0243] 

[0244] (g)

[0245] 

[0246] 其中X选自:O、S、NH和NCH_3;

[0247] R^a为H或卤素;

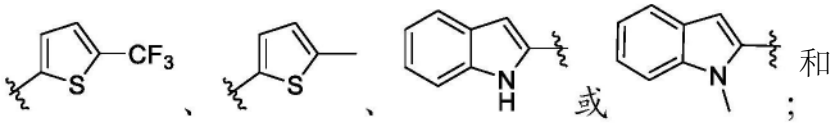
[0248] R^b选自:H、卤素和CH_3;

[0249] R^c为H或CF_3;并且

[0250] R^d为H或CH_3;

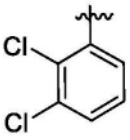
[0251] R^3选自:

[0252] (h)苯基;或独立地被选自卤素和OC_{1-4}卤代烷基的一个或两个成员取代的苯基;

[0253] (i) 

[0254] (j)C_{3-4}环烷基;并且

[0255] R^4选自:C_{1-4}烷基;

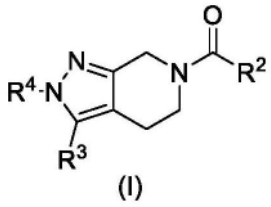
[0256] 前提条件是当R^2为  时,则R^3为环丙基;

[0257] 以及式(I)的化合物的药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体；

[0258] 以及(B)至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0259] 本发明的另一个实施方案为药物组合物，其包含治疗有效量的至少一种表1中的化合物、以及表1化合物的药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体、表1化合物的药学上可接受的前药、以及表1的药学活性代谢物；以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0260] 本发明的另一个实施方案为治疗患有或诊断有由MGL受体活性介导的疾病、障碍或病症的受试者的方法，该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的至少一种化合物，该至少一种化合物选自式(I)的化合物：

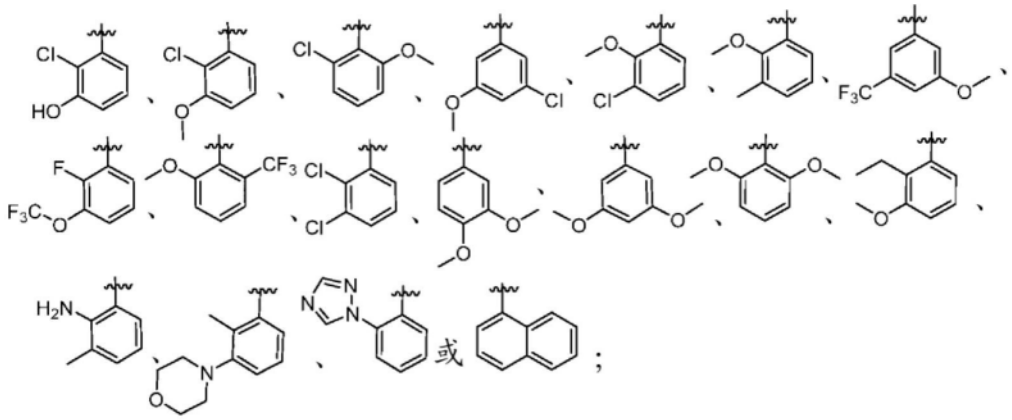
[0261] 

(I)

[0262] 其中：

[0263] R^2选自：

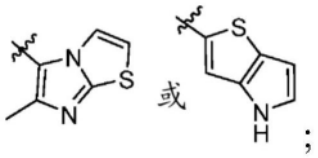
[0264] (a)

[0265] 

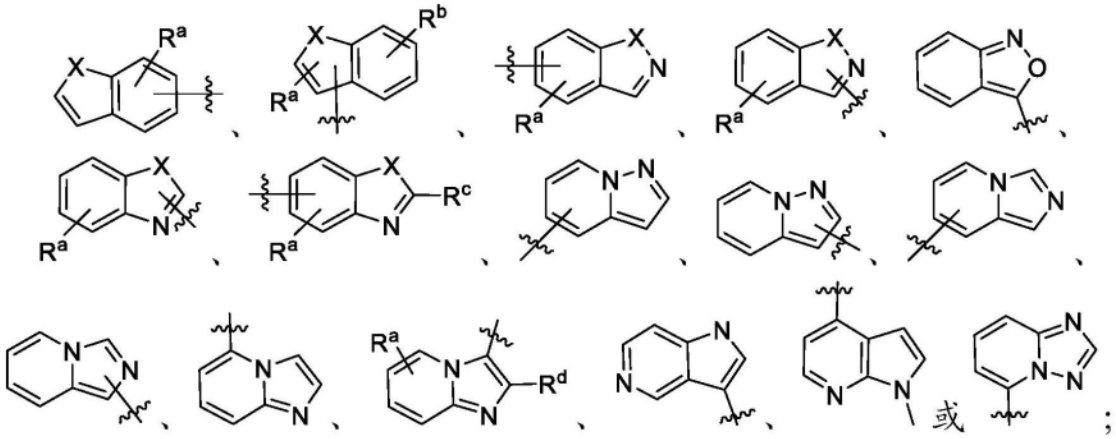
[0266] (b)被OC_{1-4}卤代烷基取代的吡啶基；

[0267] (c)各自被各自独立地选自H、Cl、C_{1-4}烷基、环丙基和苯基的一个或两个成员取代的吡唑或1H-1,2,4-三唑；

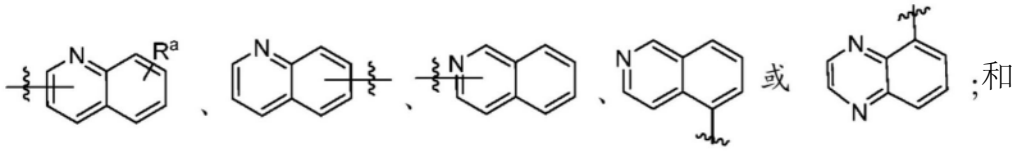
[0268] (d)

[0269] 

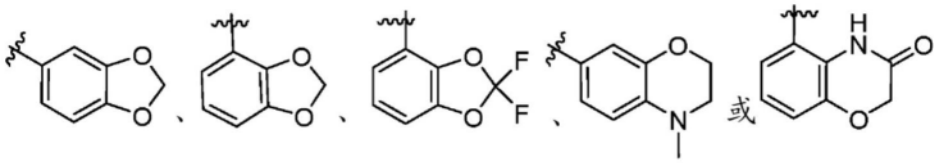
[0270] (e)

[0271] 

[0272] (f)

[0273] 

[0274] (g)

[0275] 

[0276] 其中X选自:O、S、NH和NCH_3;

[0277] R^a为H或卤素;

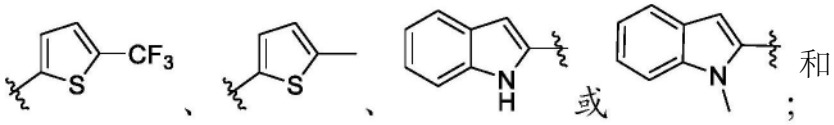
[0278] R^b选自:H、卤素和CH_3;

[0279] R^c为H或CF_3;并且

[0280] R^d为H或CH_3;

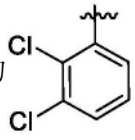
[0281] R^3选自:

[0282] (h)苯基;或独立地被选自卤素和OC_{1-4}卤代烷基的一个或两个成员取代的苯基;

[0283] (i) 

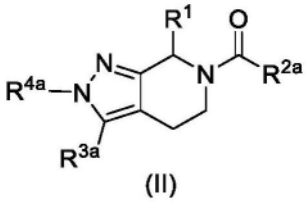
[0284] (j)C_{3-4}环烷基;并且

[0285] R^4选自:C_{1-4}烷基;

[0286] 前提条件是当R^2为  时,则R^3为环丙基;

[0287] 以及向有需要的受试者施用其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

[0288] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中

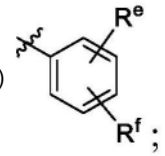
[0289] 

(II)

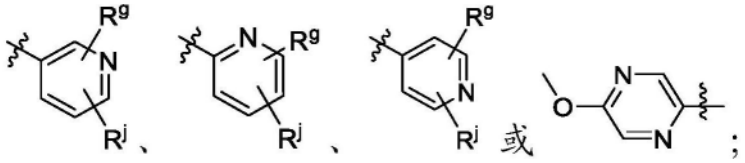
[0290] 其中

[0291] R^1为C_{1-4}烷基；

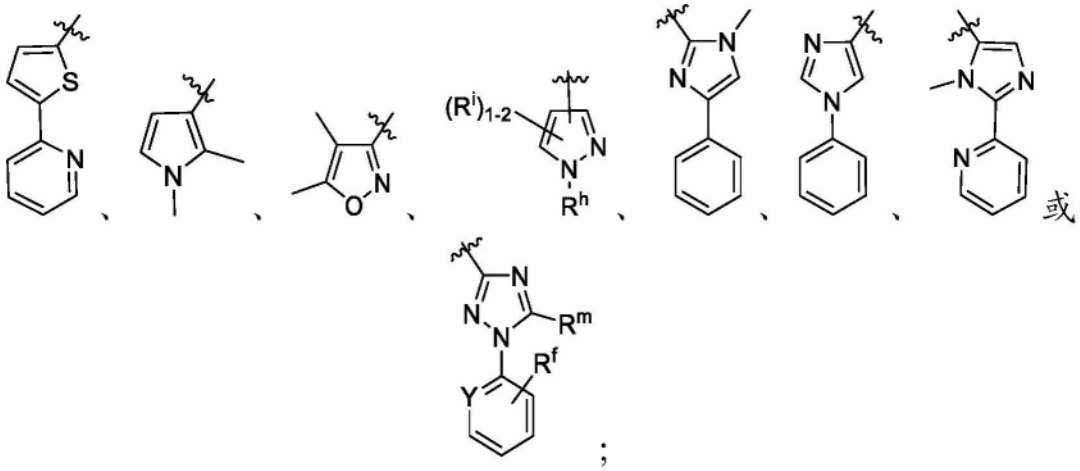
[0292] R^{2a}选自：

[0293] (a)  ；

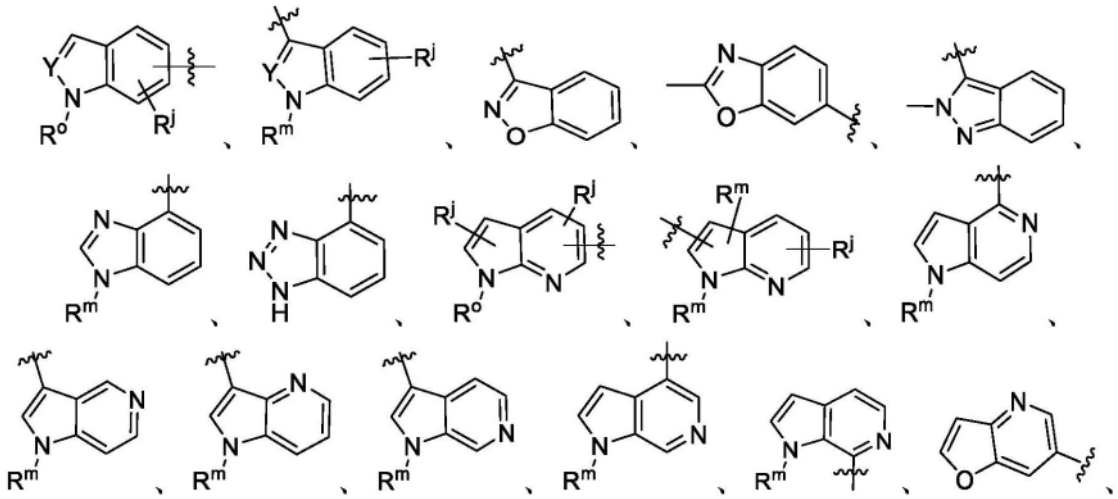
[0294] (b)选自以下基团的6元杂芳基：

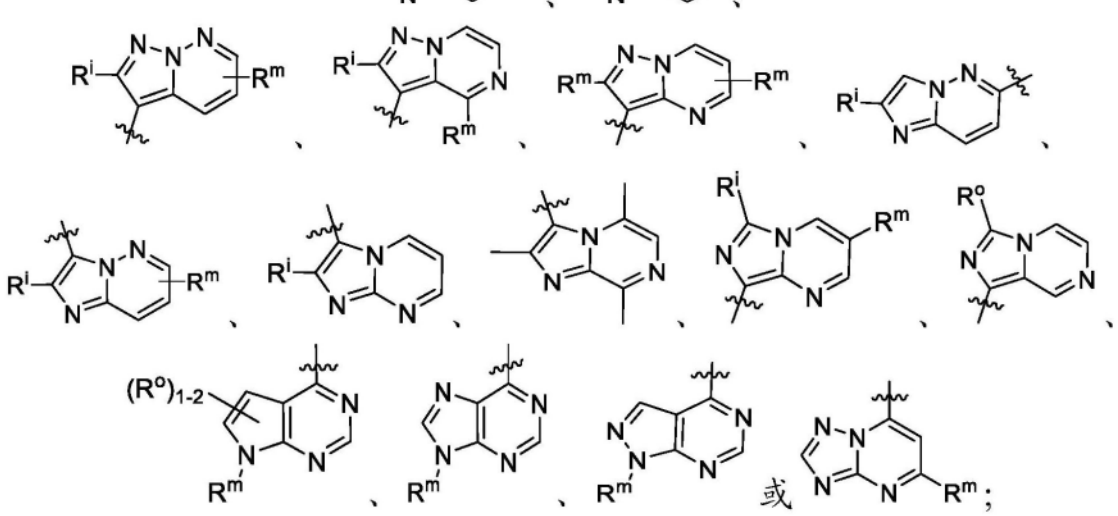
[0295]  ；

[0296] (c)选自以下基团的5元杂芳基：

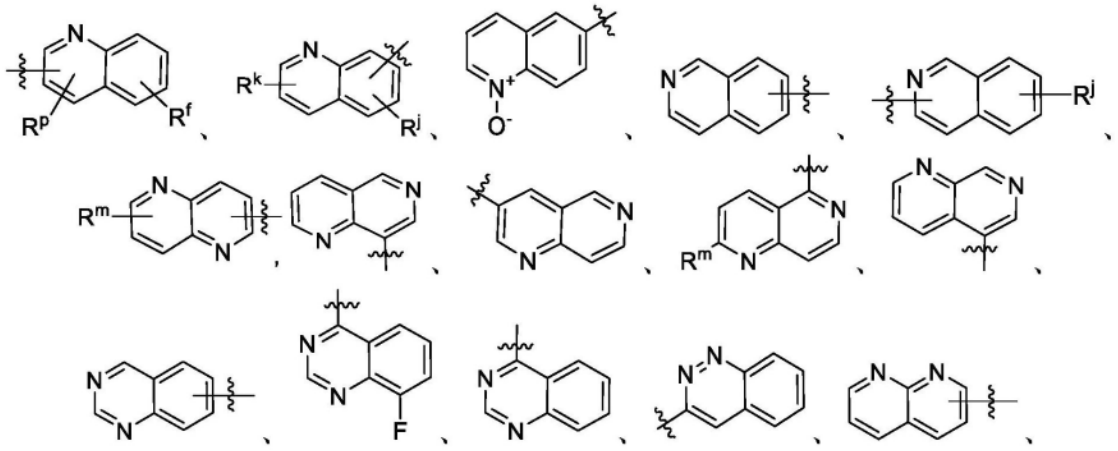
[0297]  ；

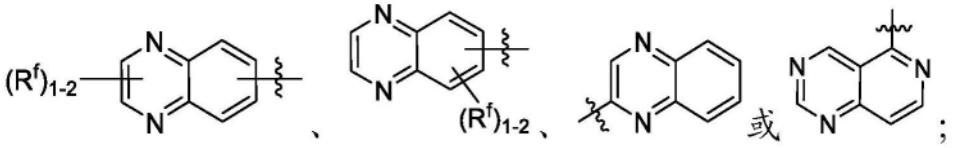
[0298] (d)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

[0299] 

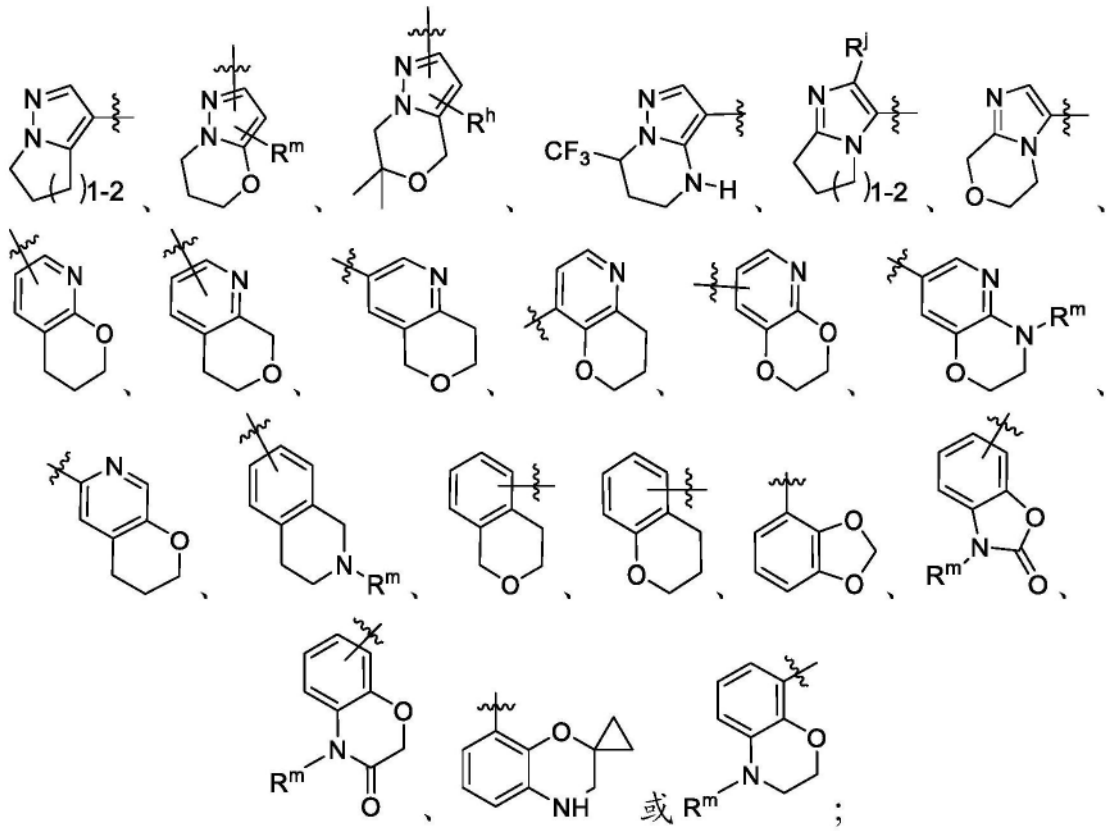
[0300] 

[0301] (e)选自以下基团的稠合6,6-杂芳基：

[0302] 

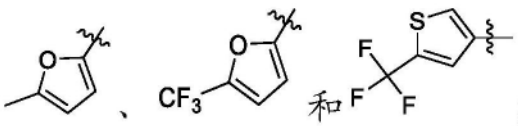
[0303] 

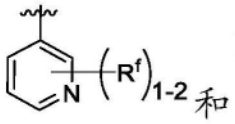
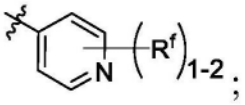
以下基团的杂环烷基：

[0304] 

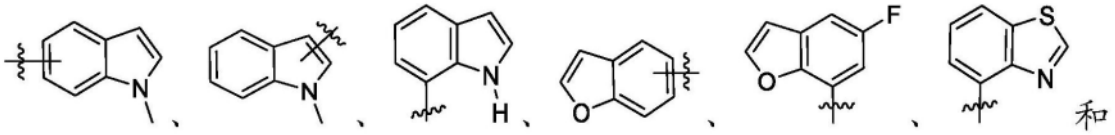
[0305] R^{3a}选自：

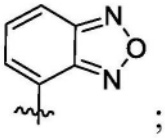
[0306] (g)苯基；或被各自独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-6}卤代烷基的一个、两个或三个成员取代的苯基；

[0307] (h)选自以下基团的5元杂芳基： 

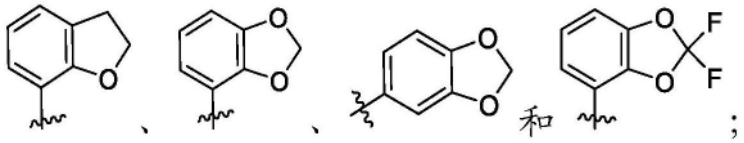
[0308] (i)选自以下基团的6元杂芳基：  和  ；

[0309] (j)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：



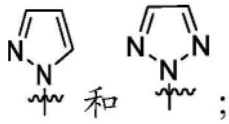
 和；

[0310] (k)选自以下基团的杂环烷基：

[0311]  ；

[0312] R^e选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环，其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代；

[0313] R^f选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

[0314] R^g选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、CH_2OCH_3、CH_2OH、  ；

[0315] R^h选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{3-6}环烷基；

[0316] R^i选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基和被独立地选自F和CH_3的一个或两个成员取代的C_{3-6}环烷基；

[0317] R^j选自：H、卤素、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0318] R^k选自：H、卤素、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和

[0319] OC_{1-4}卤代烷基；

[0320] R^m为H或C_{1-4}烷基；

[0321] R^n选自：H、卤素和OC_{1-4}烷基；

[0322] R^o选自：H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0323] R^p选自：H、C_{1-4}烷基和OC_{1-4}烷基；

[0324] Y为CH或N；并且

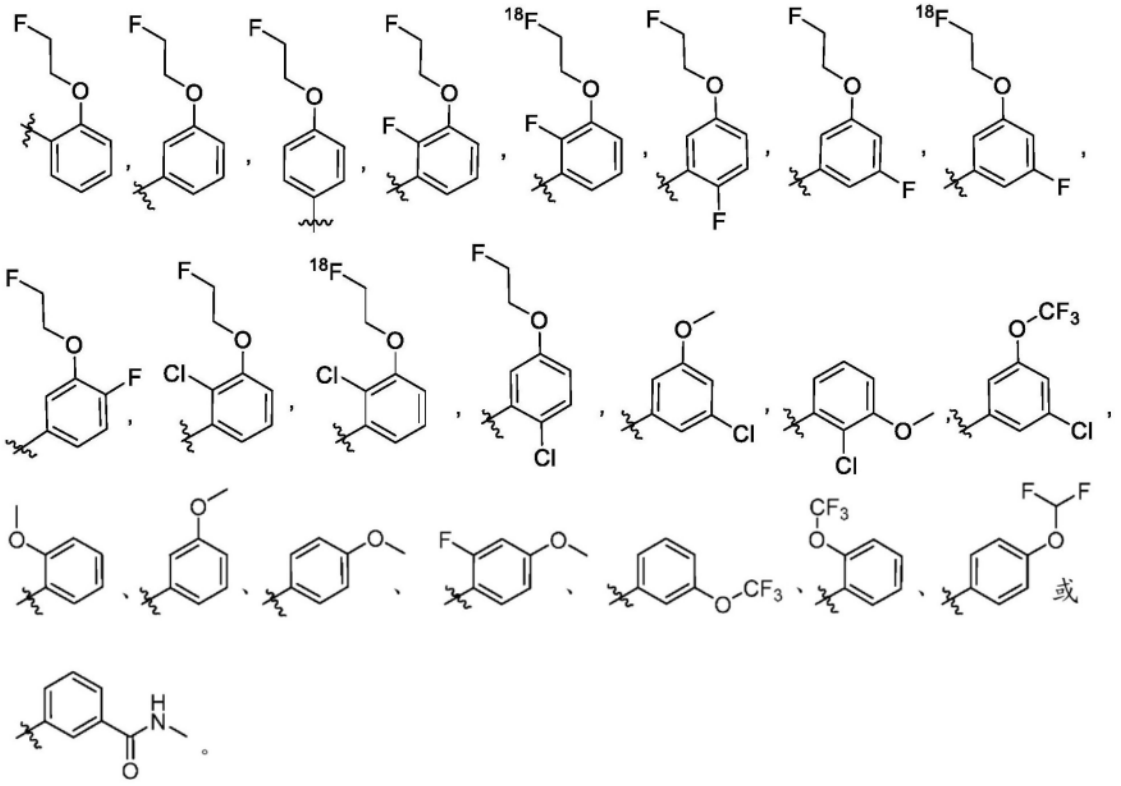
[0325] R^{4a}选自：CH_3、CF_2H、CF_3、C_{3-6}环烷基和苯基；

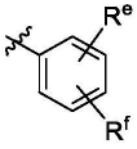
[0326] 以及其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

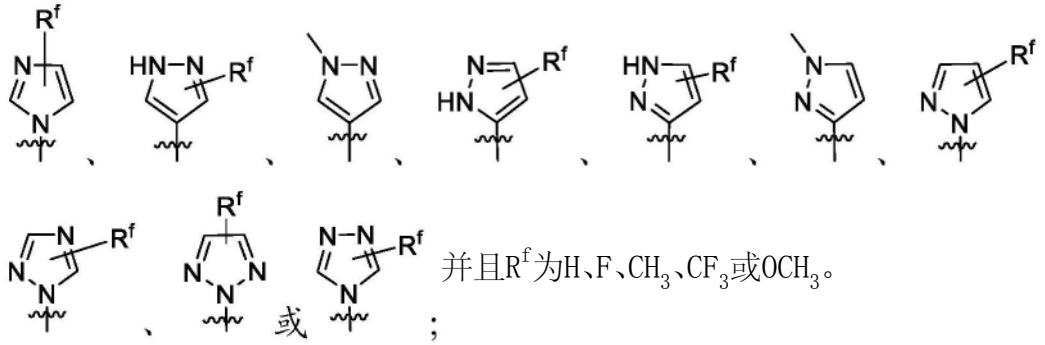
[0327] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物，其中R^1为CH_3。

[0328] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物，其中R^1为CH_2CH_3。

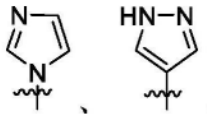
[0329] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物，其中R^{2a}为

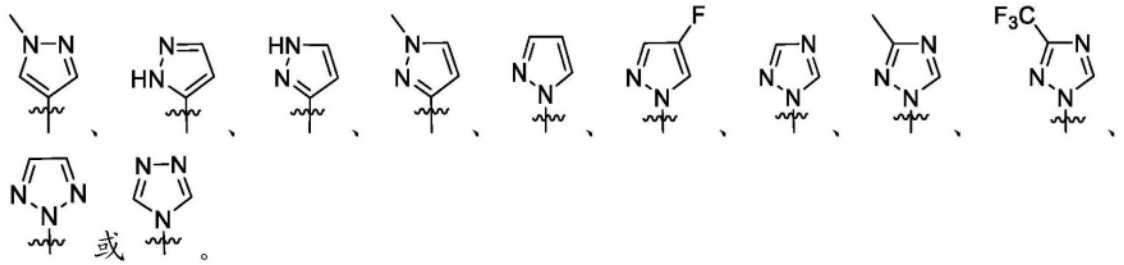
[0330] 

[0331] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为  其中R^e为

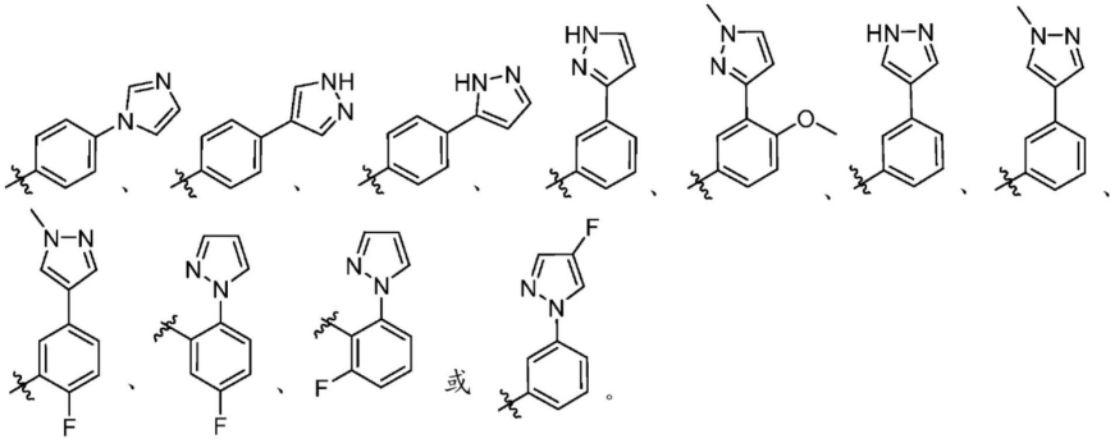


并且R^f为H、F、CH_3、CF_3或OCH_3。

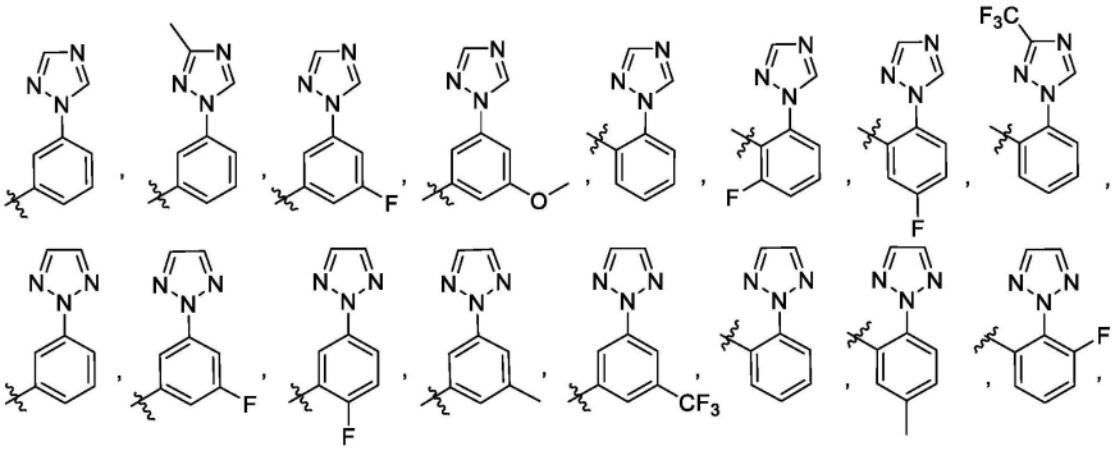
[0332] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^e为 

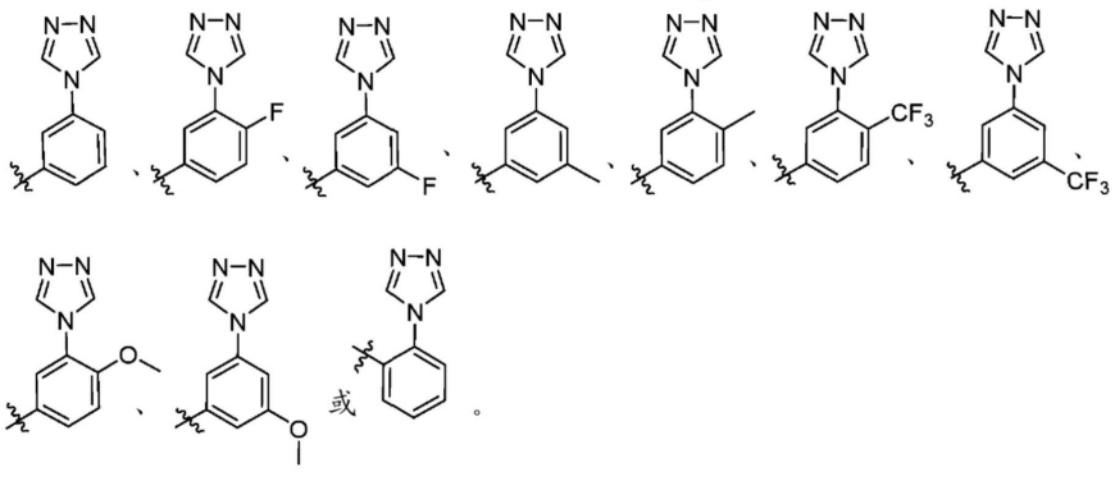


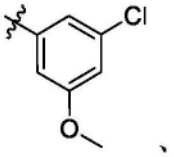
[0333] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

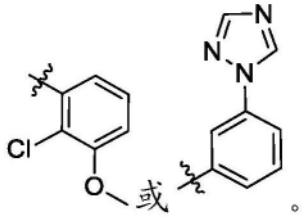
[0334] 

[0335] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

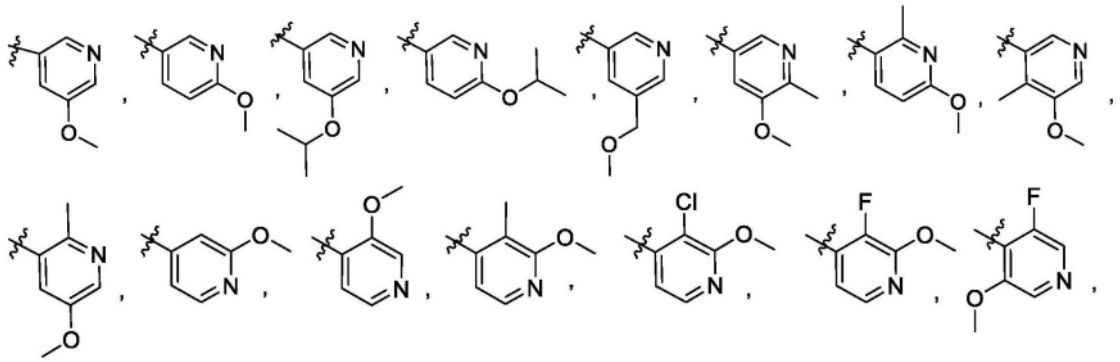
[0336] 

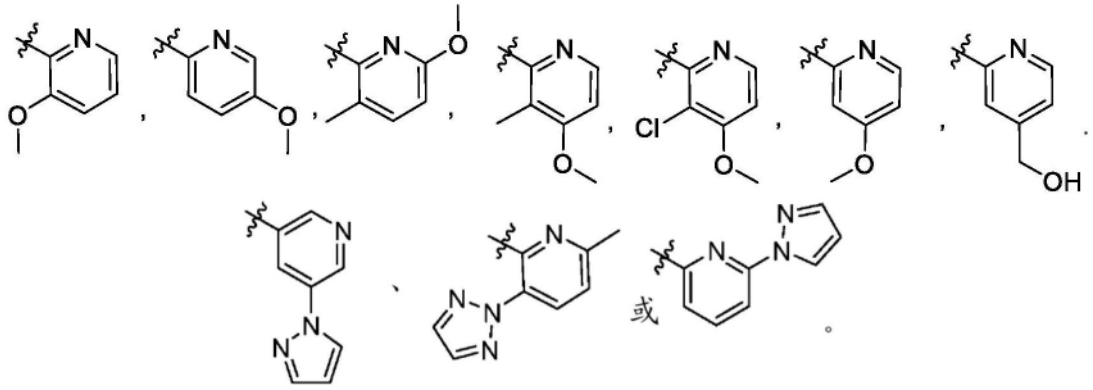
[0337] 

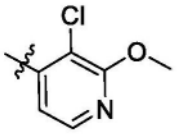
[0338] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为 



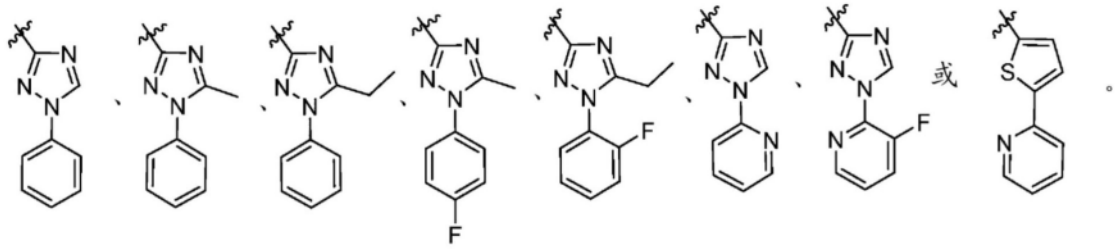
[0339] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0340] 

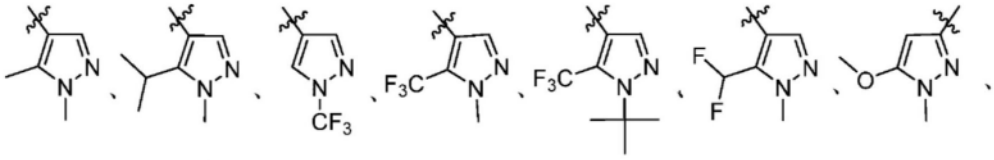
[0341] 

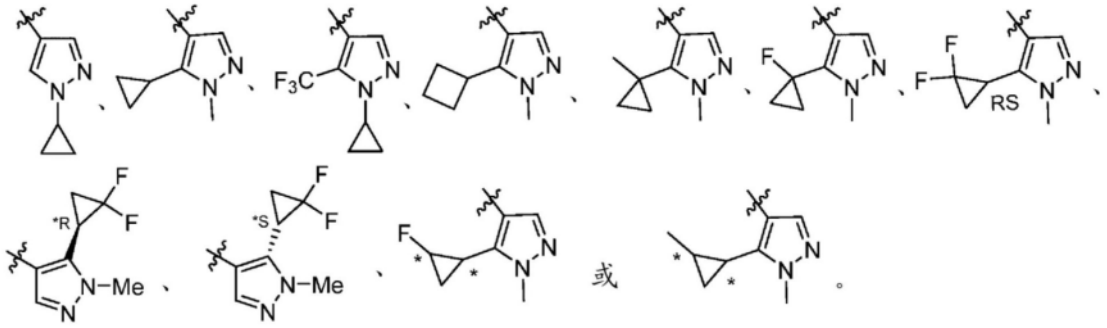
[0342] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为 

[0343] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

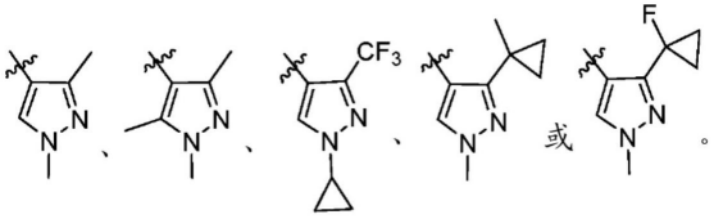
[0344] 

[0345] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

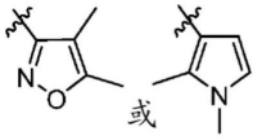


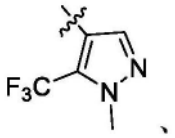
[0346] 

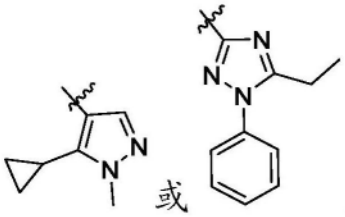
[0347] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0348] 

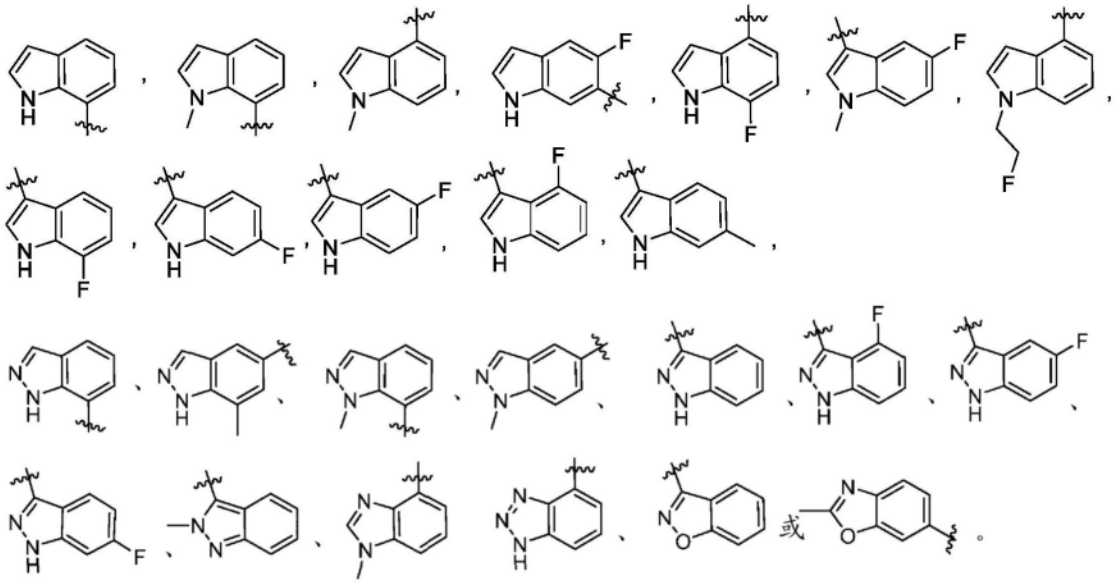
[0349] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0350] 

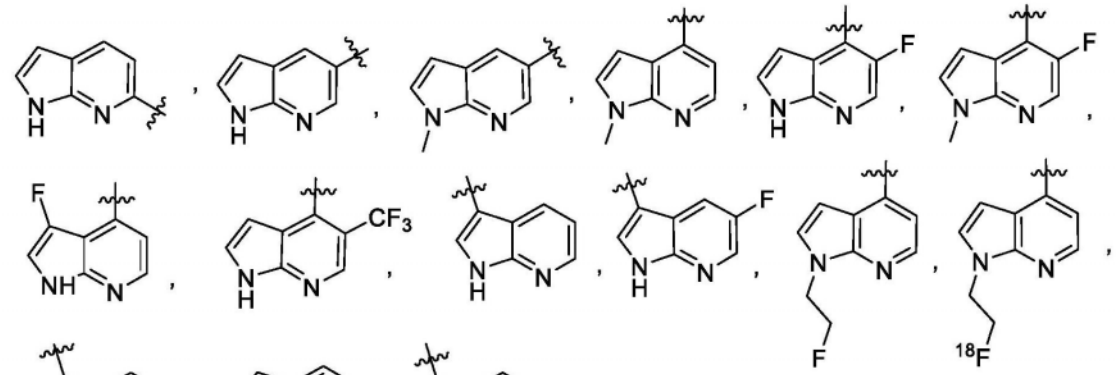
[0351] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为  、

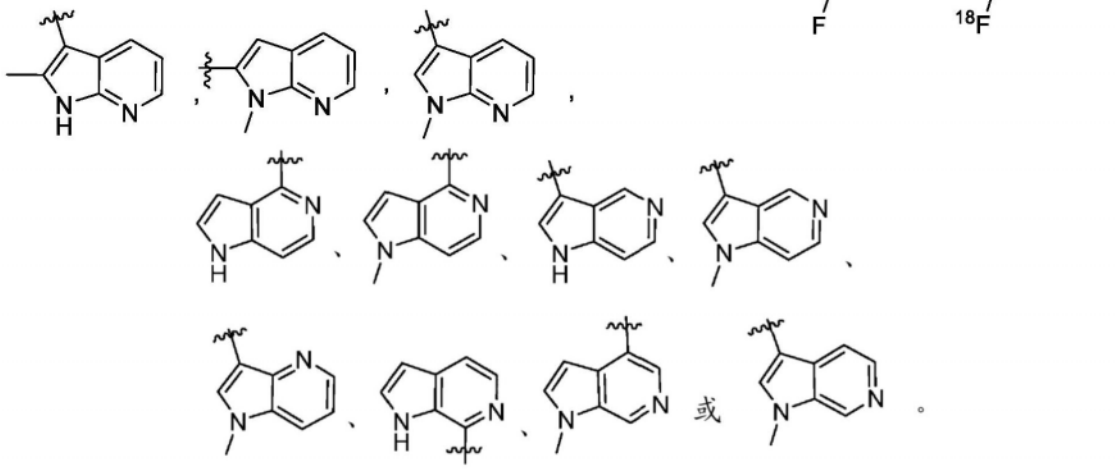


[0352] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

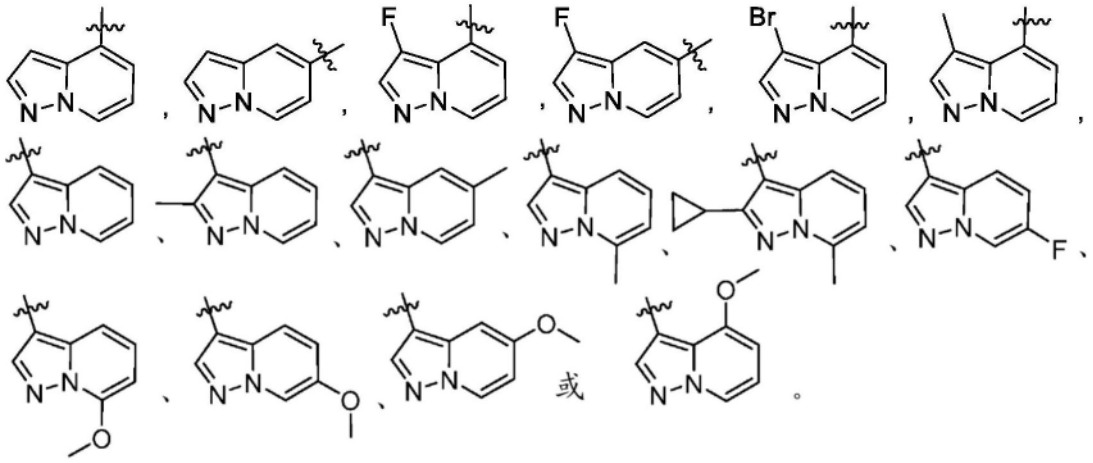
[0353] 

[0354] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

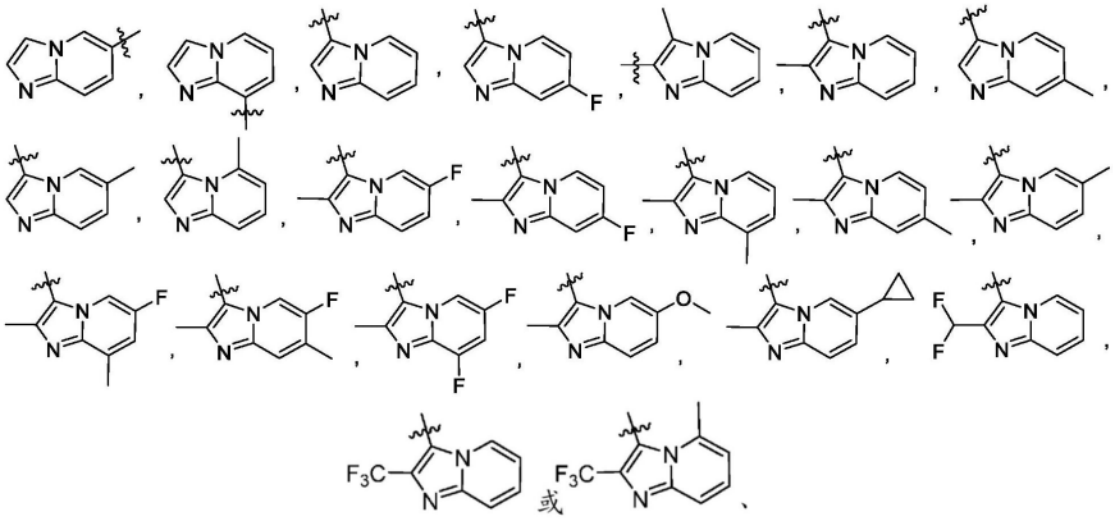


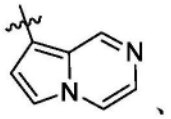
[0355] 

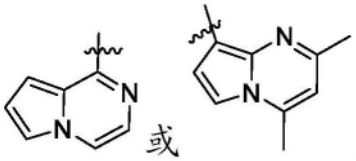
[0356] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0357] 

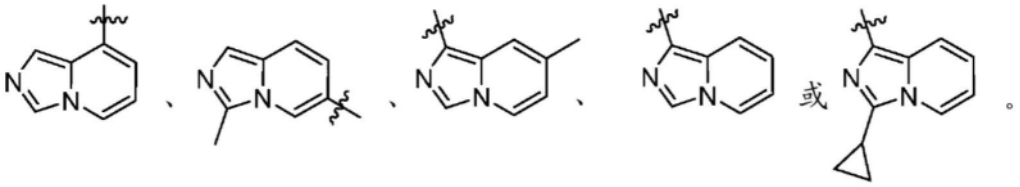
[0358] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0359] 

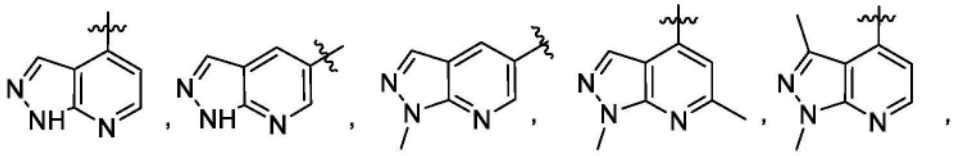
[0360] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为  、

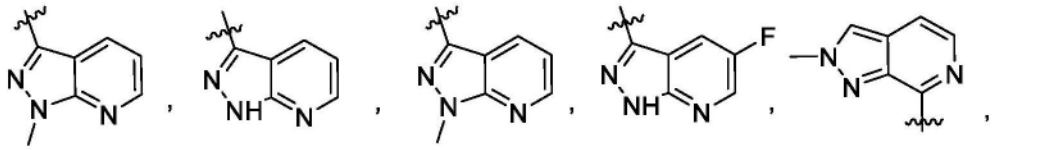
 。

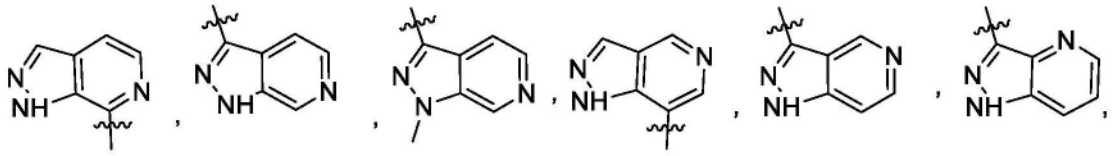
[0361] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

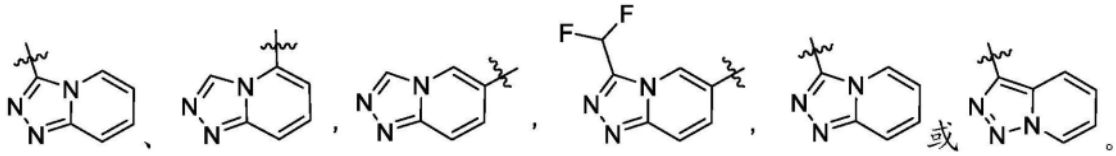
[0362]  。

[0363] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

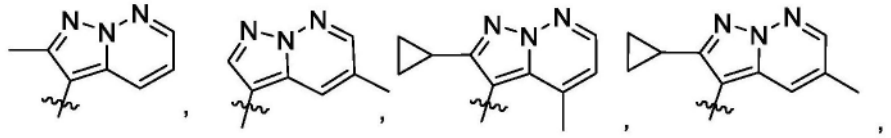


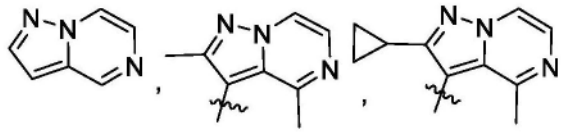
[0364] 

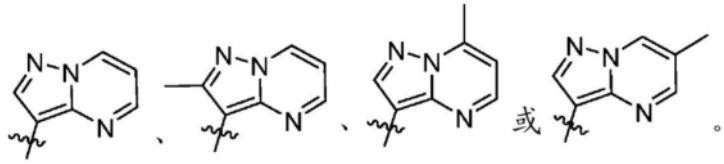


[0365] 

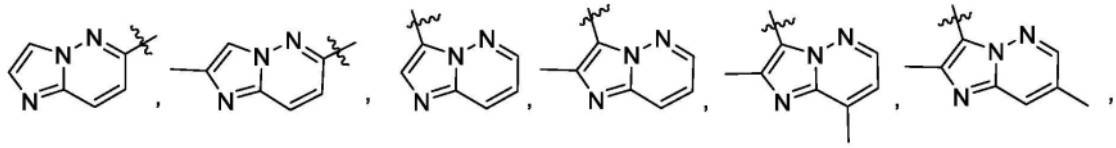
[0366] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

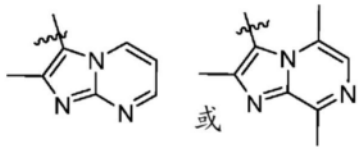


[0367] 

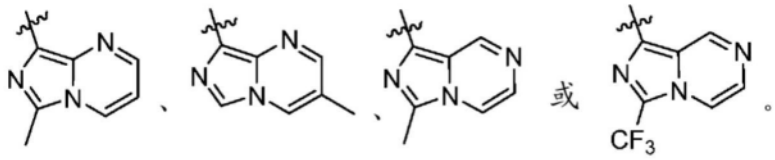


[0368] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

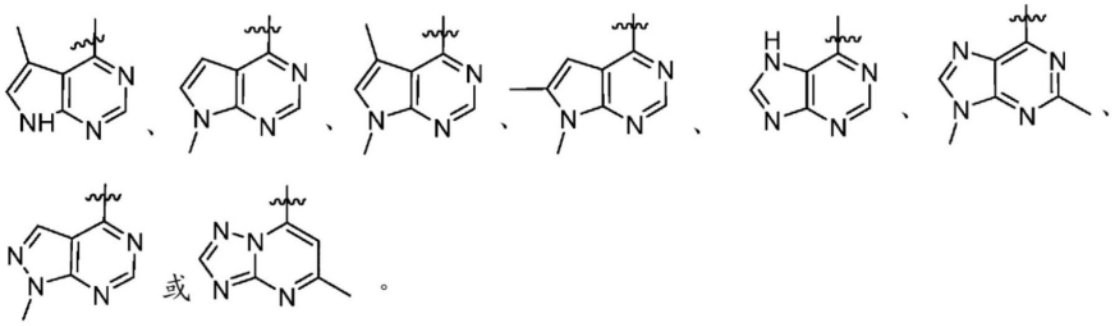


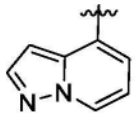
[0369] 

[0370] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

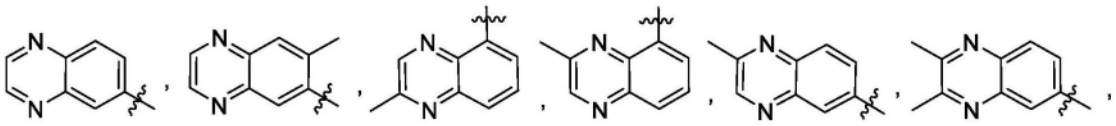
[0371] 

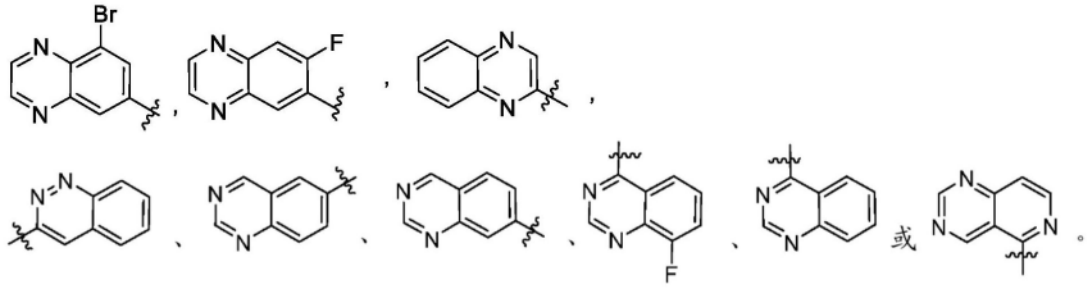
[0372] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0373] 

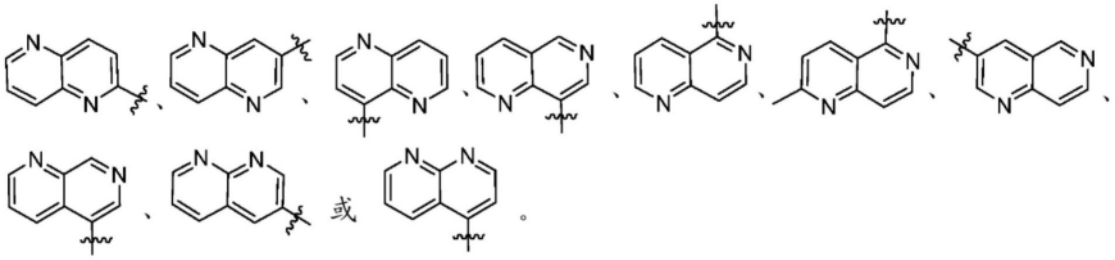
[0374] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为  。

[0375] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

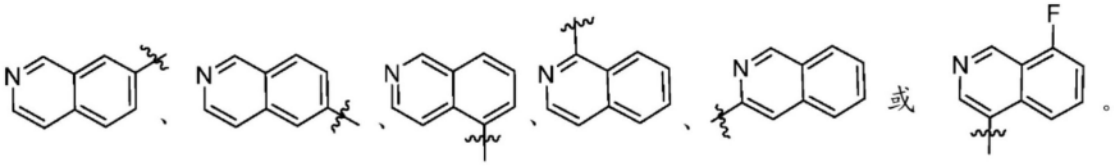


[0376] 

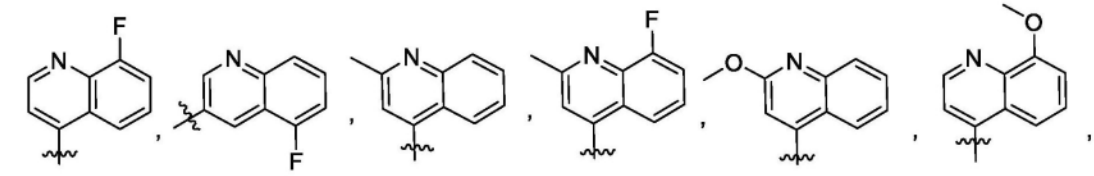
[0377] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

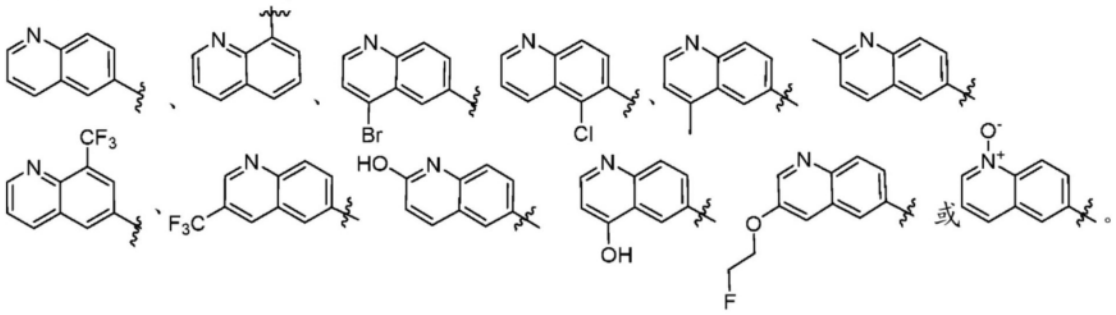
[0378] 

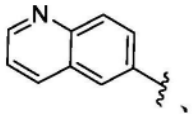
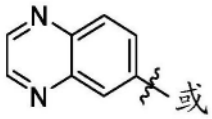
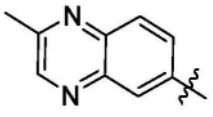
[0379] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0380] 

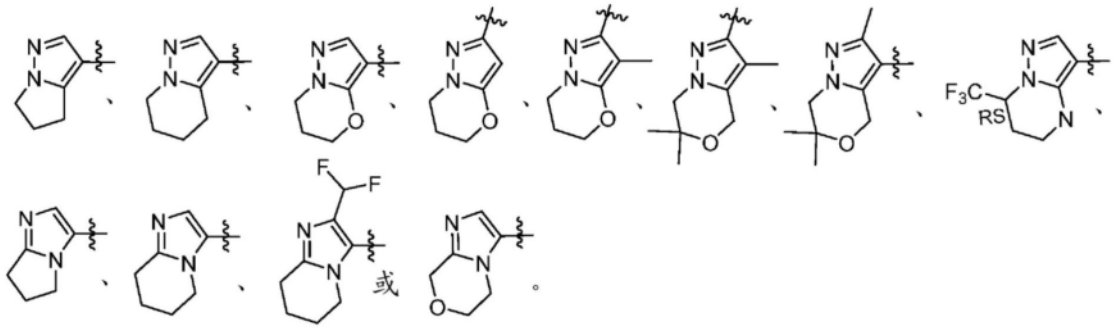
[0381] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为



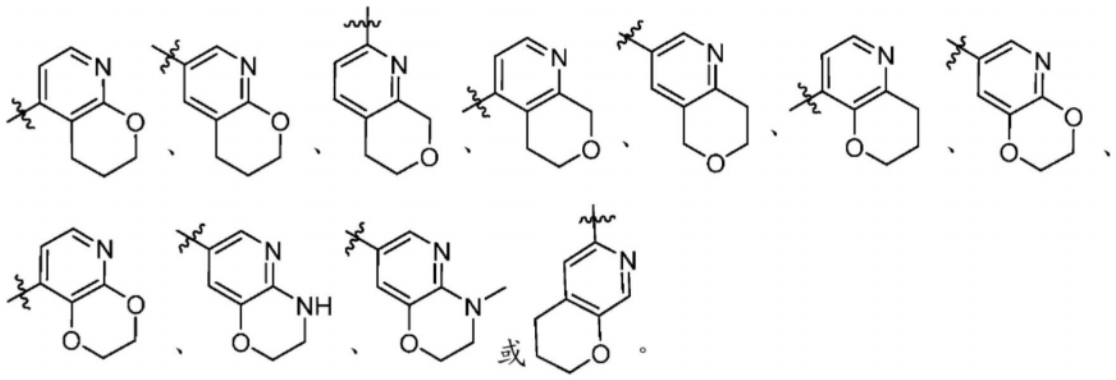
[0382] 

[0383] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为  、  或  。

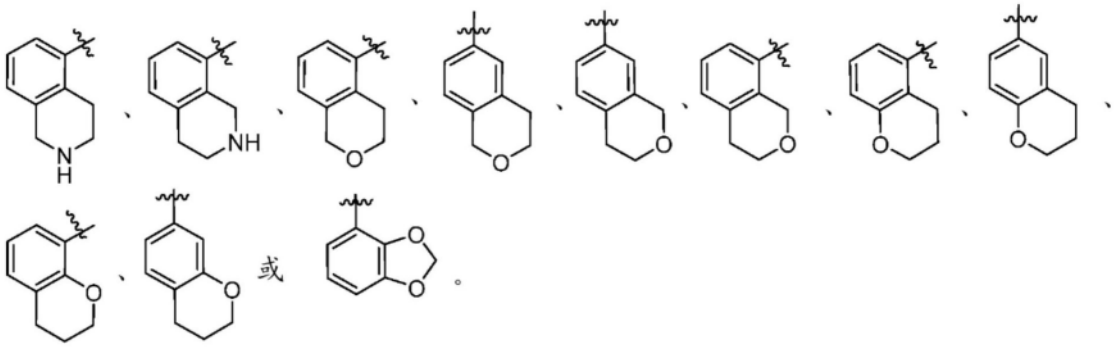
[0384] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0385] 

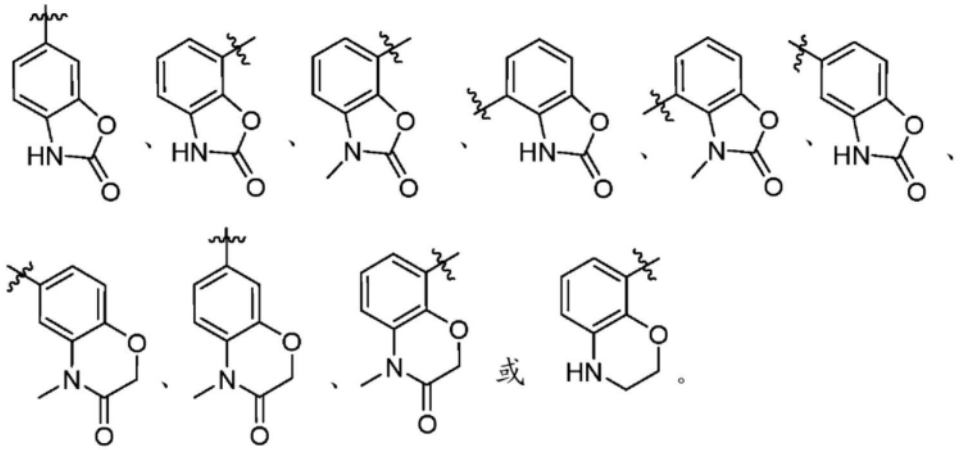
[0386] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0387] 

[0388] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0389] 

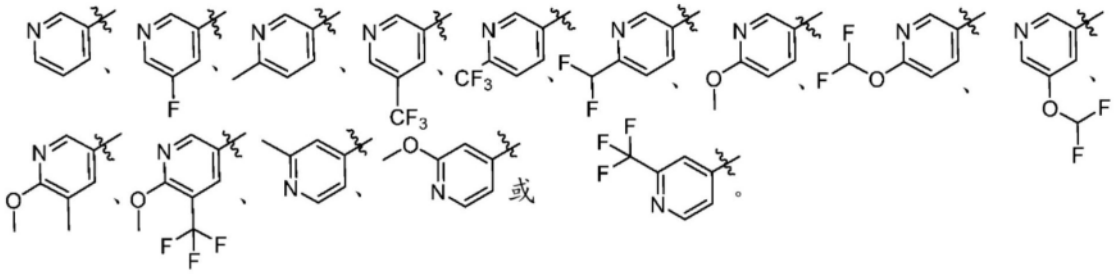
[0390] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{2a}为

[0391] 

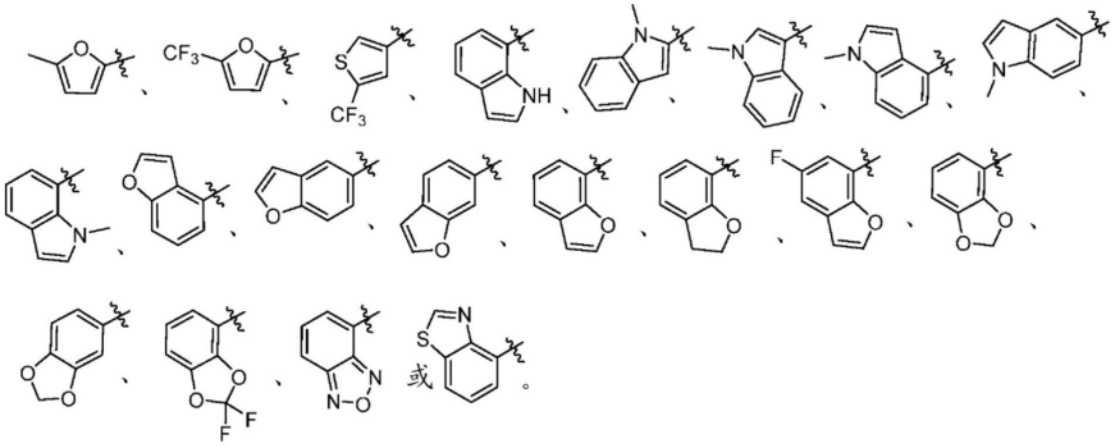
[0392] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{3a}为苯基;或被选自以下的一个成员取代的苯基:F、Cl、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCHF_2$、CF_3、CF_2CH_3、OCF_2H和OCF_3。

[0393] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{3a}为被独立地选自以下的两个或三个成员取代的苯基:F、Cl、CH_3、CF_2H、OCF_2H和OCH_3。

[0394] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{3a}为

[0395] 

[0396] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{3a}为

[0397] 

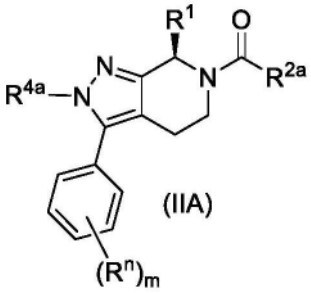
[0398] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{4a}为CH_3。

[0399] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{4a}为CF_3。

[0400] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{4a}为CF_2H。

[0401] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其中R^{4a}为苯基。

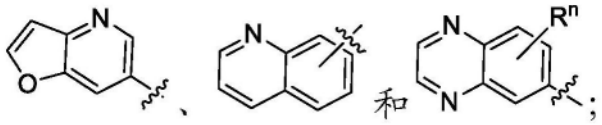
[0402] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其具有式(IIA):

[0403] 

[0404] 其中

[0405] R^1为CH_3;

[0406] R^{2a}选自:

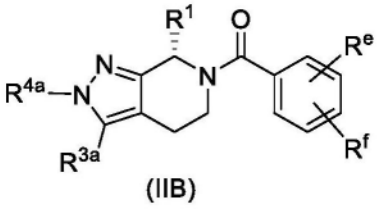
[0407] 

[0408] R^{4a}为CH_3或苯基;并且

[0409] 每个R^n独立地选自:H、Cl和F;并且

[0410] m为1、2或3。

[0411] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其具有式(IIB):

[0412] 

[0413] 其中

[0414] R^1为CH_3或CH_2CH_3

[0415] R^e选自:OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂

芳基环,其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代;

[0416] R^f选自:H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基;

[0417] R^{3a}为被独立地选自卤素或C_{1-4}烷基的一个、两个、或三个成员取代的苯基;并且

[0418] R^{4a}为CH_3。

[0419] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其具有式(IIB),其中

[0420] R^1为CH_3;

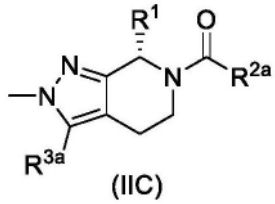
[0421] R^e选自:OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环,其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代;

[0422] R^f选自:H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基;

[0423] R^{3a}为3-氯苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-甲基苯基或3,4,5-三氟苯基;并且

[0424] R^{4a}为CH_3。

[0425] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其具有式(IIC):

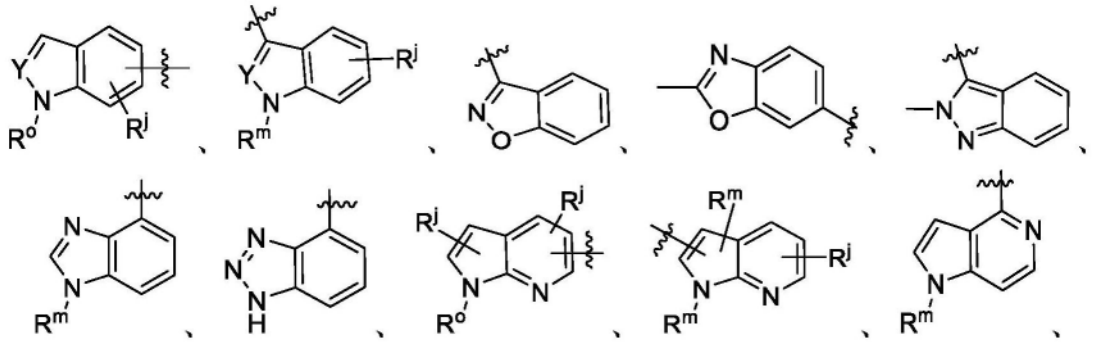
[0426] 

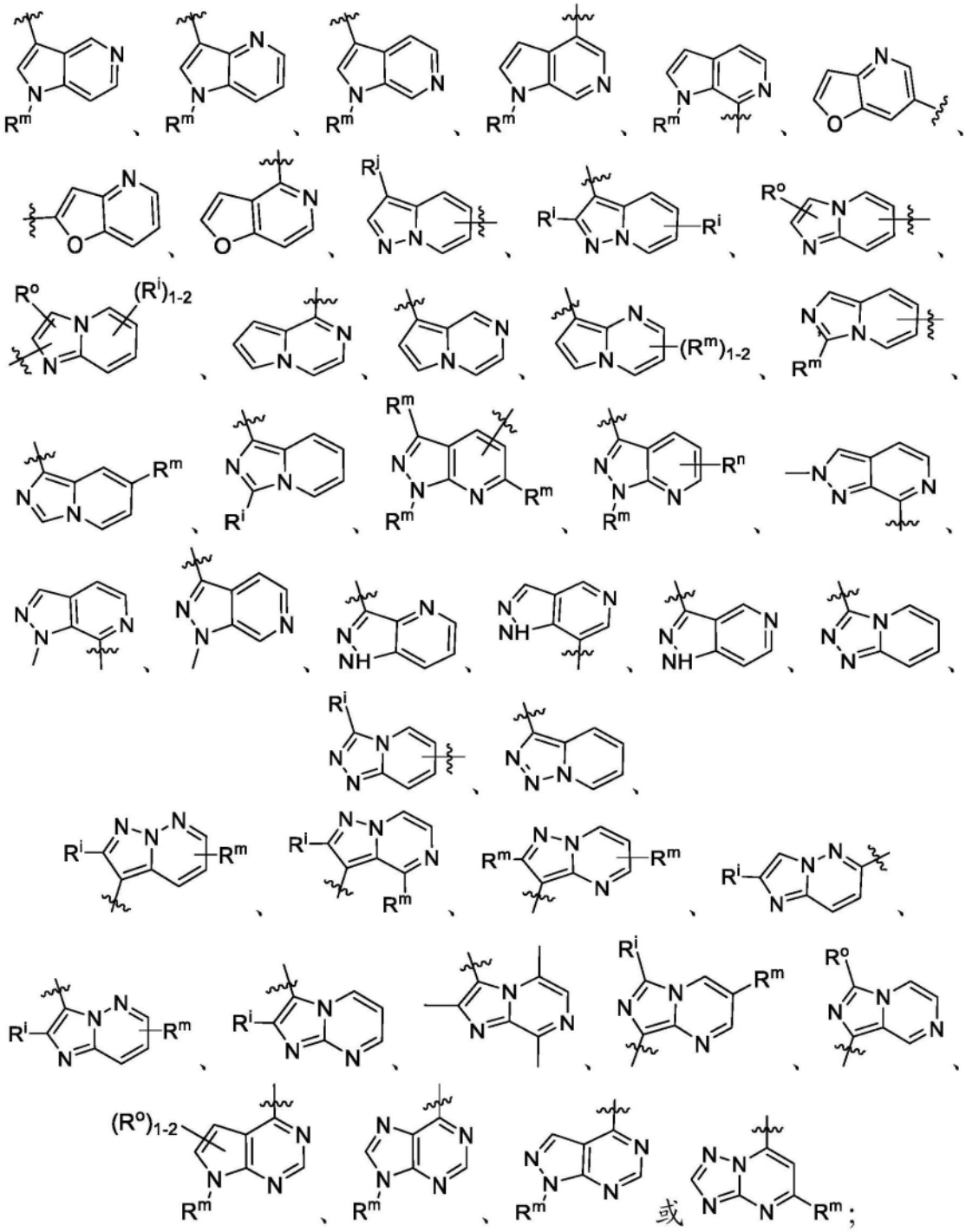
(IIC)

[0427] 其中

[0428] R^1为CH_3;

[0429] R^{2a}选自:

[0430] 

[0431] 

[0432] R^i选自:H、F、CH_3、CF_3、CF_2H、OCH_3和环丙基;

[0433] R^j选自:H、Br、F、CH_3和CF_3;

[0434] R^m为H或CH_3;

[0435] R^n选自:H、卤素和OCH_3;

[0436] R^o选自:H、CH_3、CF_3、CF_2H和CH_2CH_2F;

[0437] Y为CH或N;

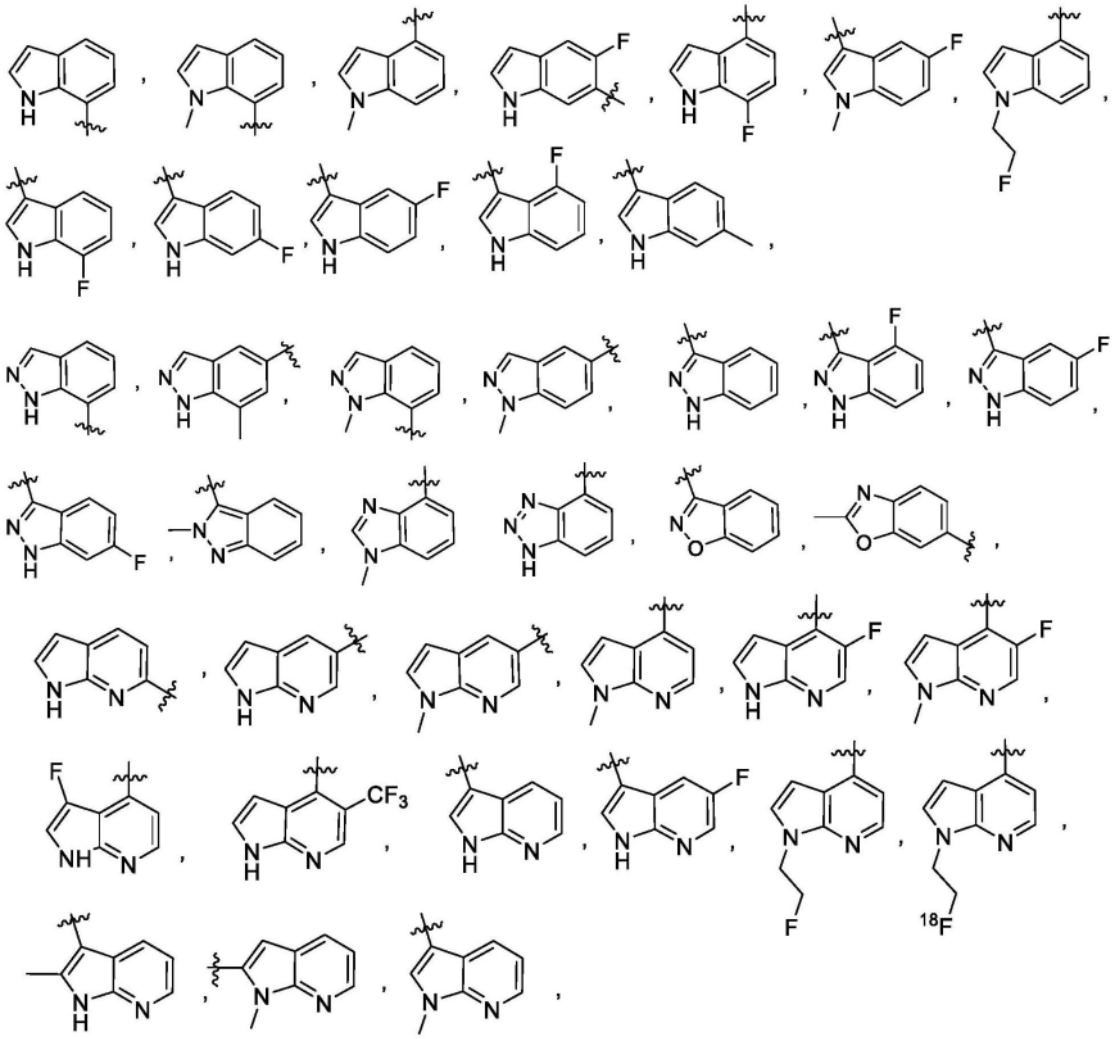
[0438] 并且

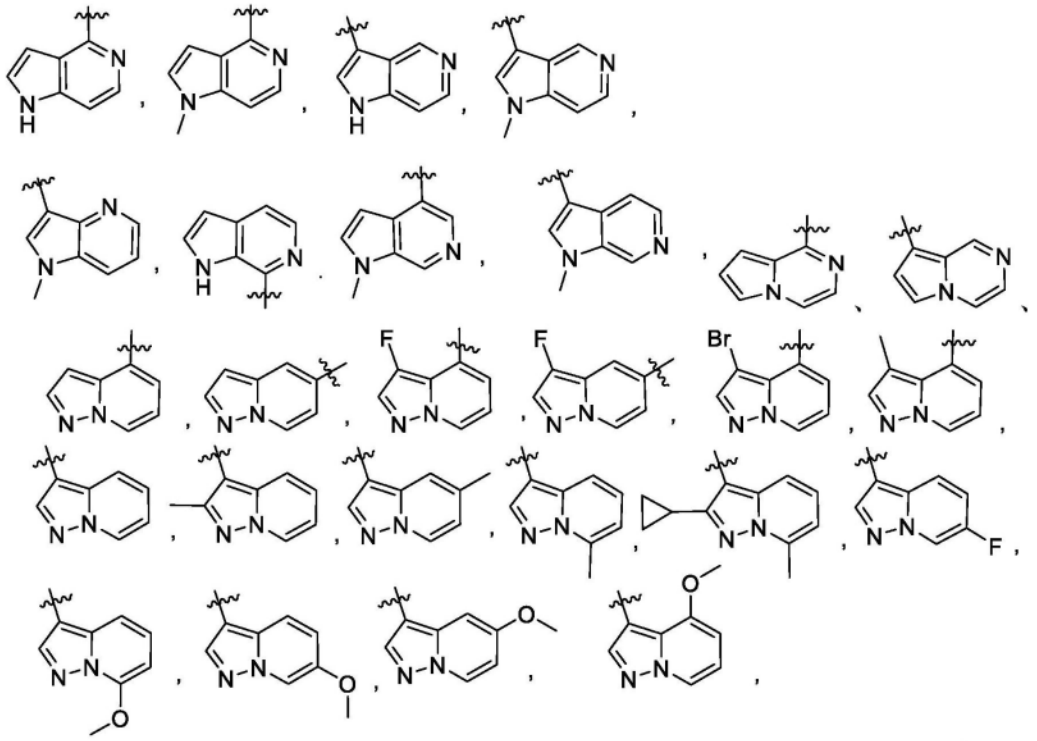
[0439] R^{3a}为被各自独立地选自Cl、F、CH_3和OCH_3的一个、两个或三个成员取代的苯基。

[0440] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其具有式(IIC),其中

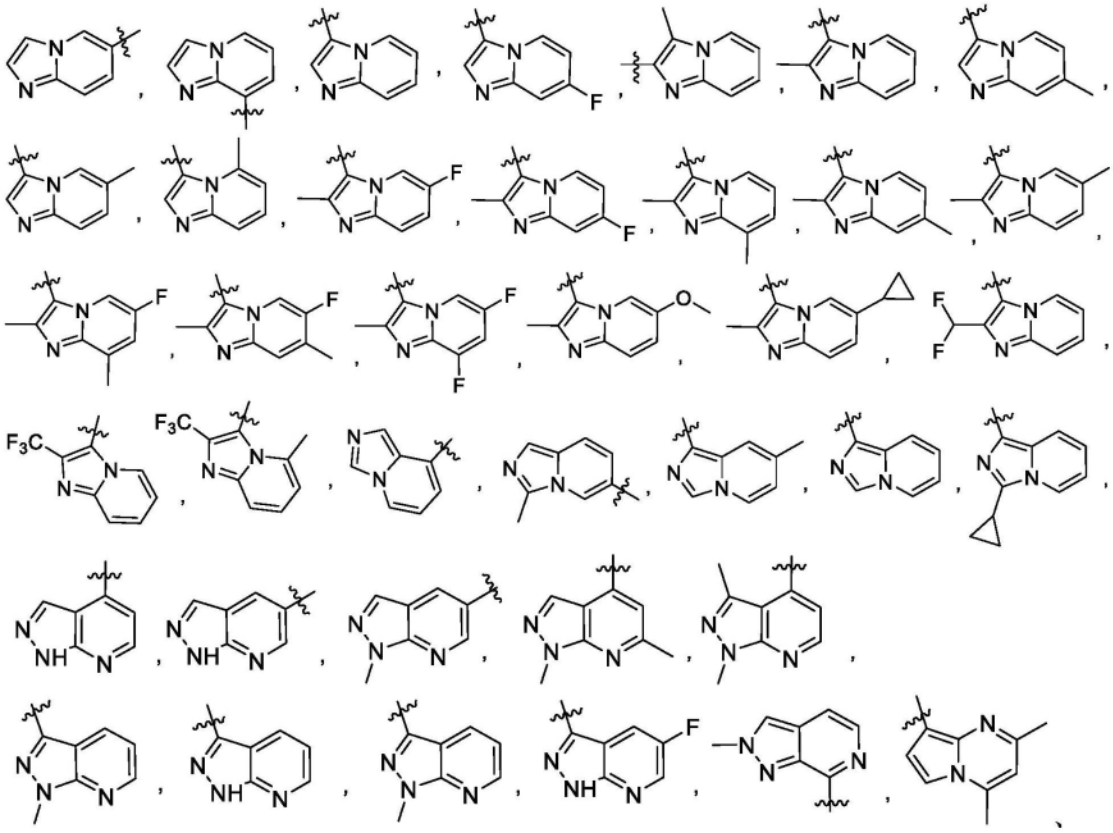
[0441] R^1为CH_3；

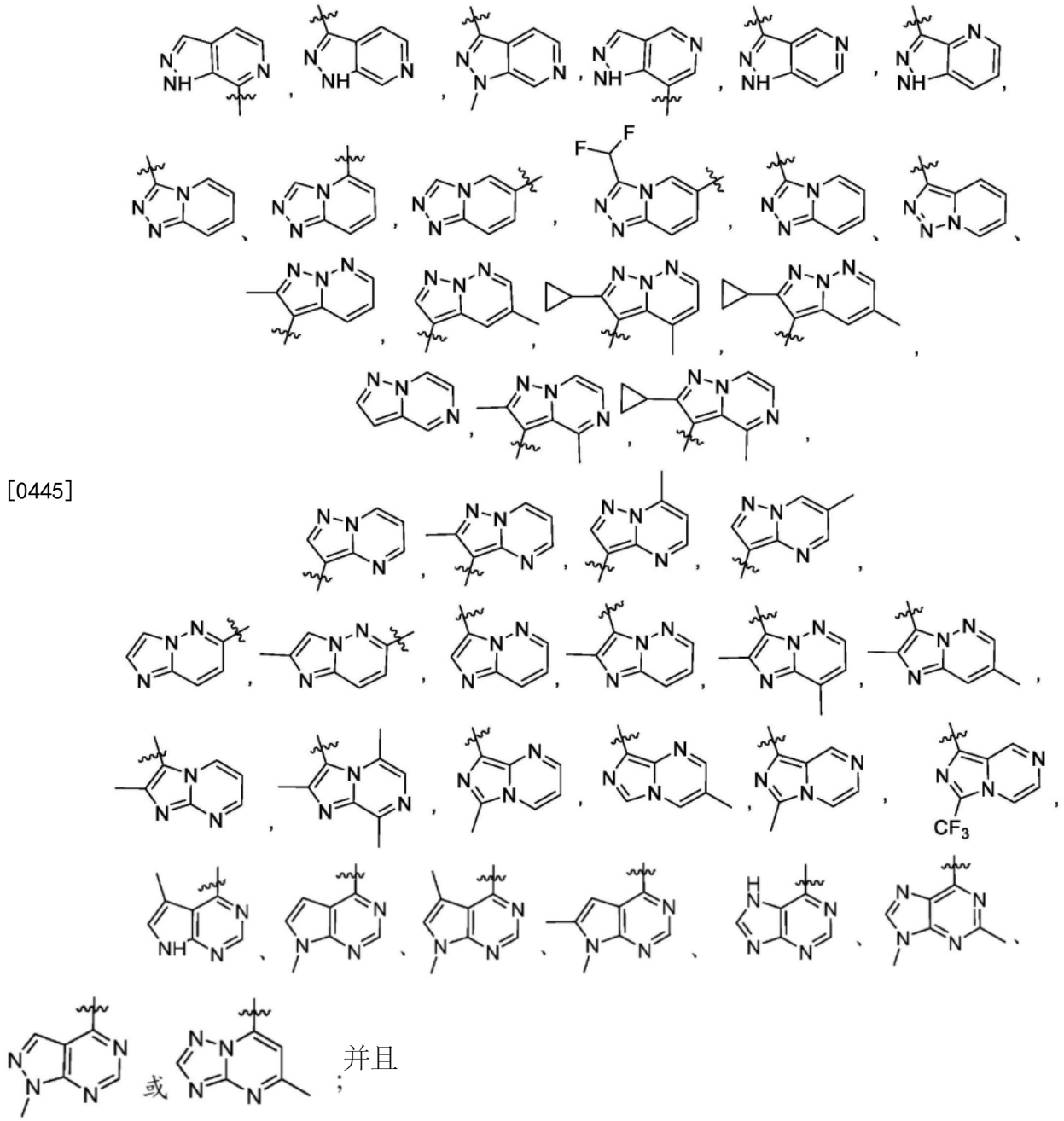
[0442] R^{2a}为

[0443] 



[0444]



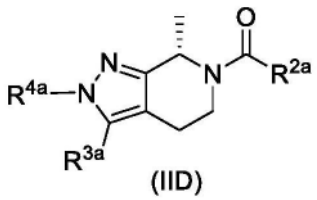
[0445] 

或

；并且

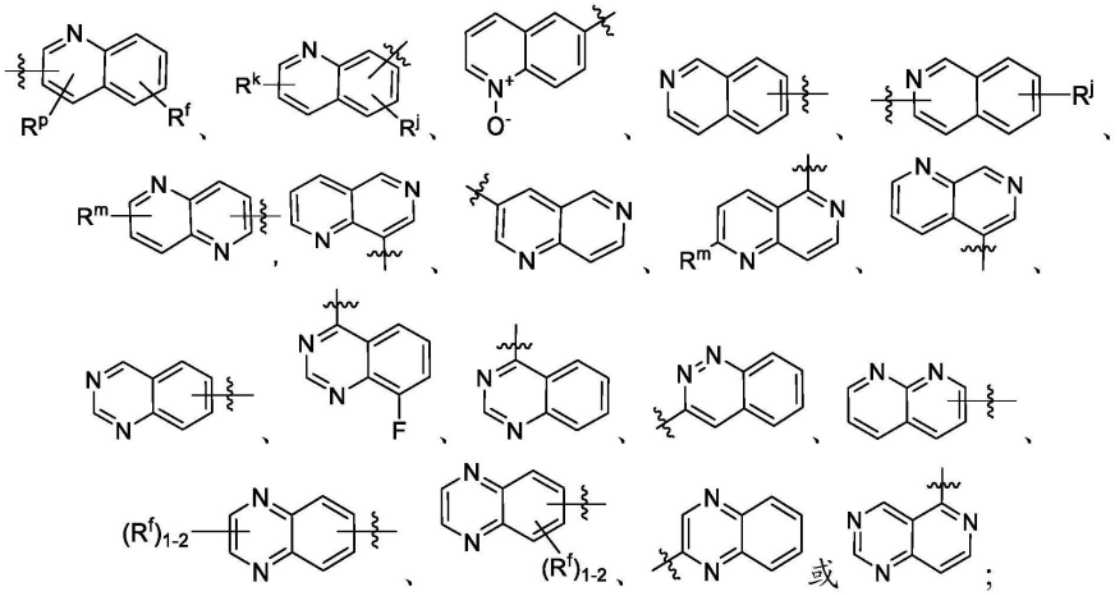
[0446] R^{3a}为3-氯苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二氯苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氯-5-甲氧基苯基或3,4,5-三氟苯基。

[0447] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其具有式(IID)：

[0448] 
(IID)

[0449] 其中

[0450] R^{2a}选自：

[0451] 

[0452] R^f选自:H、F和OCH_3;

[0453] R^j选自:H、Cl、F和CF_3;

[0454] R^k选自:H、Br、CH_3、CF_3、OH和OCH_2CH_2F;

[0455] R^m为H或CH_3;并且

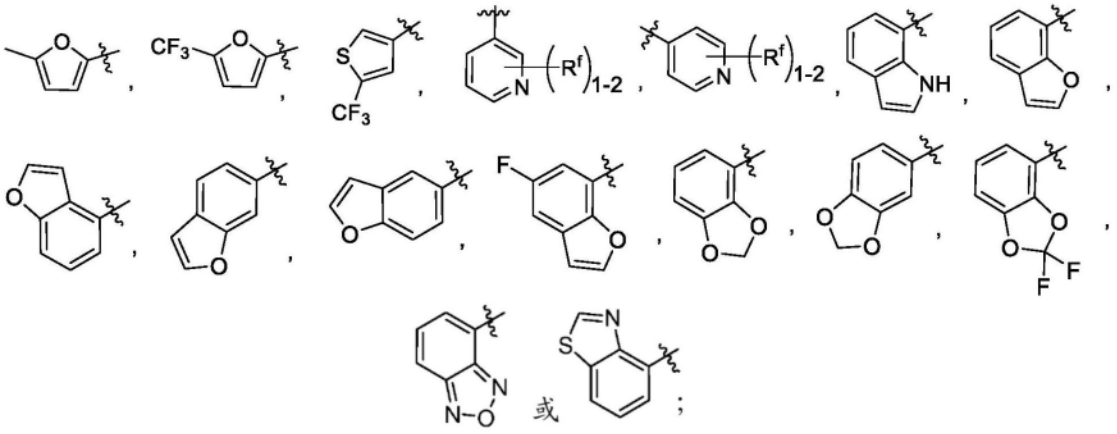
[0456] R^p选自:H、CH_3和OCH_3;

[0457] R^{3a}选自:

[0458] (a)苯基或被各自独立地选自Cl、F、C_{1-4}烷基、CF_3、OC_{1-4}烷基、

[0459] OCF_3和OCF_2H的一个、两个或三个成员取代的苯基;和

[0460] (b)

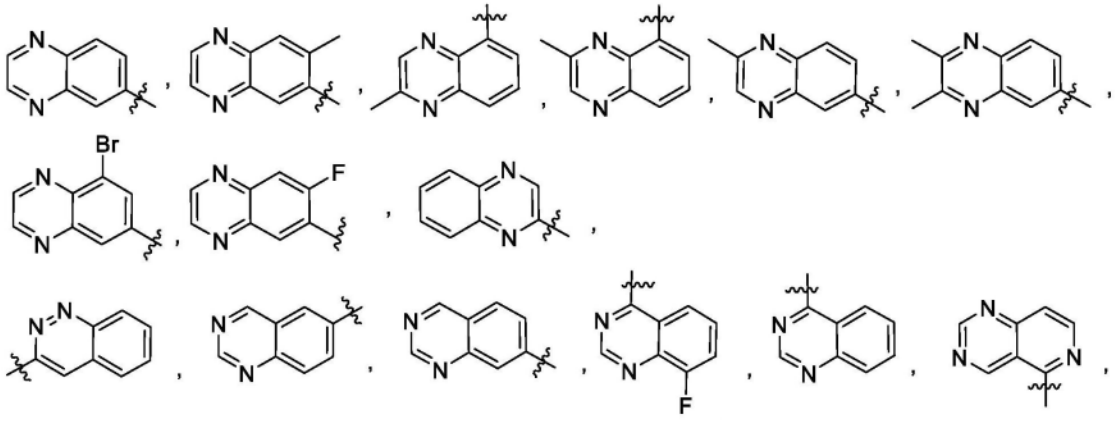
[0461] 

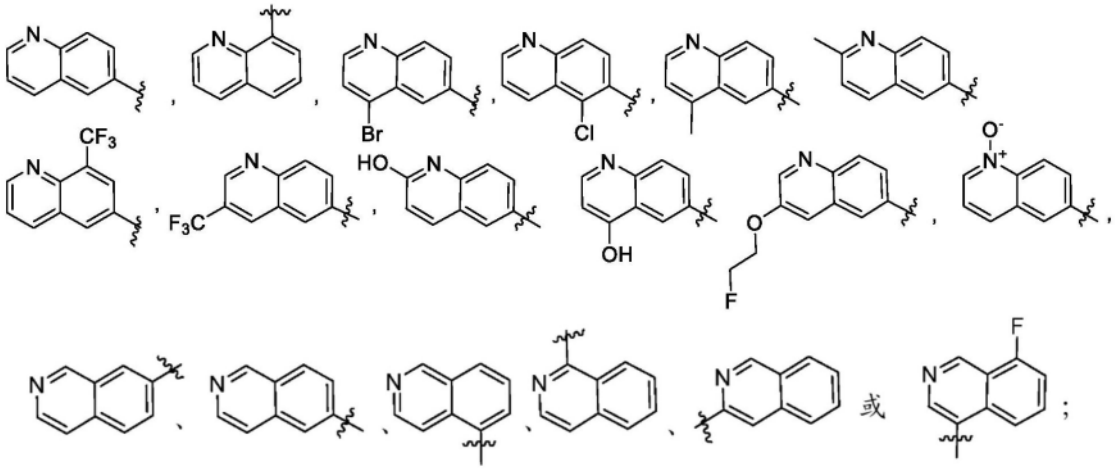
[0462] 其中R^f为H、F、CH_3、CF_2H、CF_3、OCH_3、OCF_2H;并且

[0463] R^{4a}为CH_3或CF_2H。

[0464] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其具有式(IID),其中

[0465] R^{2a}为

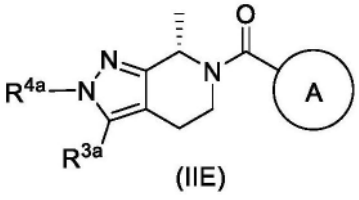
[0466] 

[0467] 

[0468] R^{3a}为5-甲基呋喃-2-基、5-(三氟甲基)呋喃-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、5-(三氟甲基)吡啶-3-基、苯基、3-氯苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二氯苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3,5-二氟-4-甲基苯基或3,4,5-三氟苯基;并且

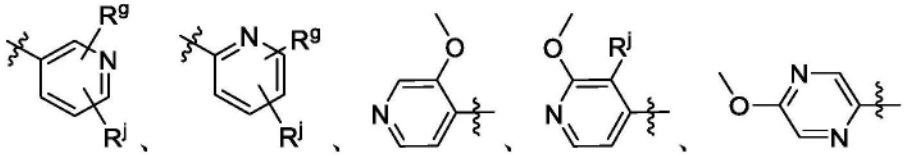
[0469] R^{4a}为CH_3。

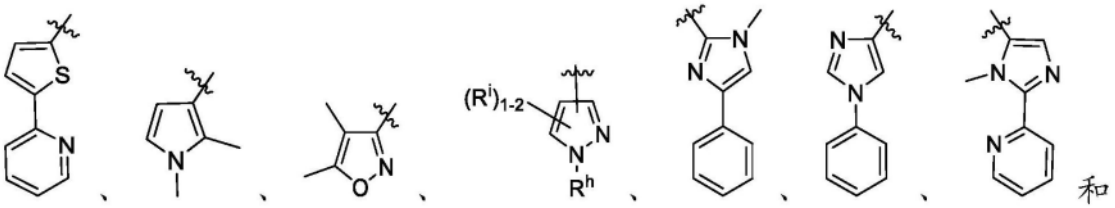
[0470] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物,其具有式(IIE):

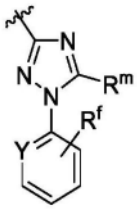
[0471] 

(IIE)

[0472] 其中

[0473] 环 选自： 

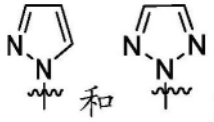


 ；

[0474] 其中

[0475] Y为CH或N；

[0476] R^f为H或F；

[0477] R^g选自：OC_{1-4}烷基、CH_2OCH_3、CH_2OH、  ；

[0478] R^h选自：C_{1-4}烷基、CF_3和环丙基；

[0479] R^i选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、CF_2H、CF_3、OCH_3、环丙基、环丁

[0480] 基和被独立地选自F和CH_3的一个或两个成员取代的环丙基；

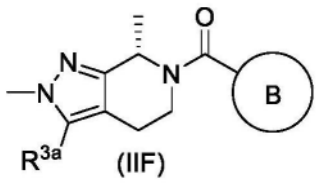
[0481] R^j选自：H、Cl、F和CH_3；

[0482] R^m为H、CH_3或CH_2CH_3；

[0483] R^{3a}选自：苯基、3,3-氯苯基、5-二氟苯基、3-氟-5-甲基苯基、3,4,5-三氟苯基；并且

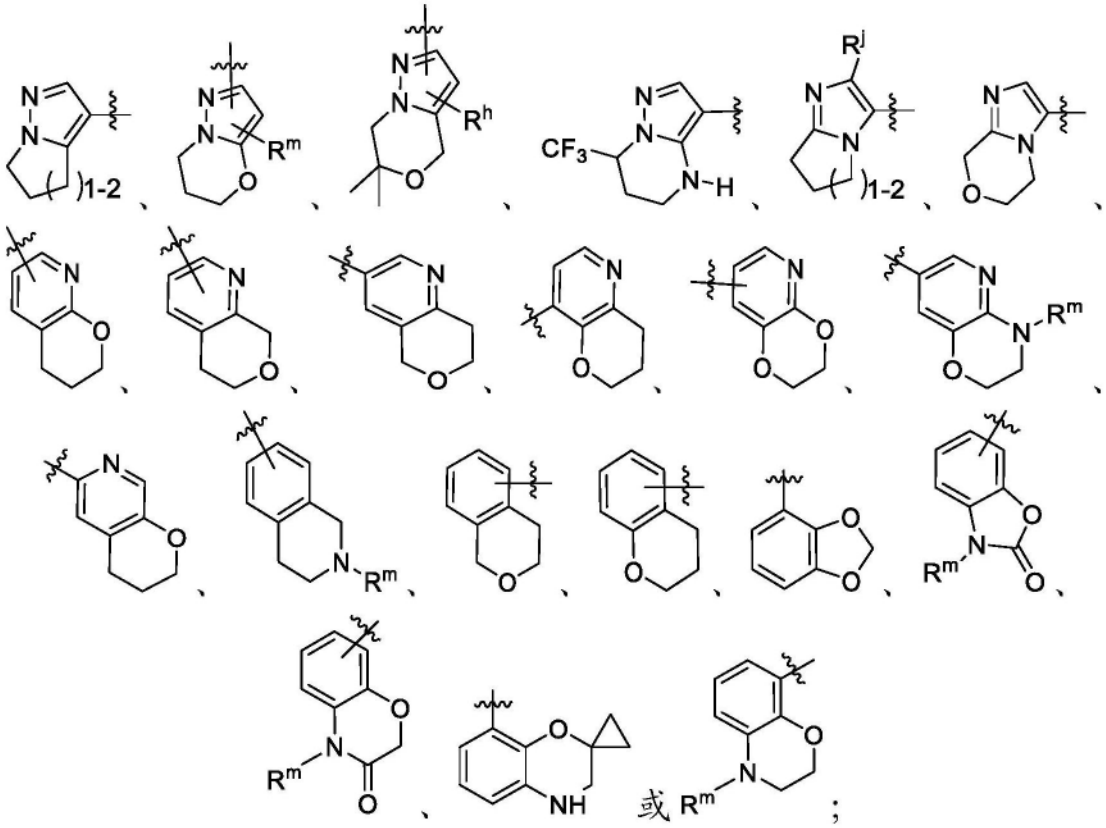
[0484] R^{4a}选自：CH_3、C_{3-6}环烷基和苯基。

[0485] 本发明的另一个实施方案为式(II)的化合物，其具有式(IIF)：

[0486] 

[0487] 其中

[0488] 环 选自：

[0489] 

[0490] 其中

[0491] R^h为CH_3；

[0492] R^j为H或CF_2H；

[0493] R^m为H或CH_3；

[0494] R^{3a}为3-氯苯基或3,4,5-三氟苯基。

[0495] 本发明的另一个实施方案涉及如下表2中所示的化合物。

[0496] 表2.

[0497]

实施例编号	化合物名称
106	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
107	(S)-(2,7-二甲基-3-(5-甲基呋喃-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

[0498]

实施例编号	化合物名称
108	(S)-(2,7-二甲基-3-(吡啶-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
109	(S)-(3-(5-氟吡啶-3-基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
110	(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
111	(R)-(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
112	(S)-(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
113	(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
114	(R)-(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
115	(S)-(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
116	(S)-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
117	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;
118	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;
119	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-(羟甲基)吡啶-2-基)甲酮;
120	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)甲酮;
121	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-异丙氧基吡啶-3-基)甲酮;
122	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-异丙氧基吡啶-3-基)甲酮;
123	(S)-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
124	(S)-6-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮
125	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲酮;
126	(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;
127	(R)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;
128	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并

实施例编号	化合物名称
	[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;
129	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)甲酮;
130	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲酮;
131	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;
132	(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
133	(R)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
134	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
135	(S)-(8-溴喹喔啉-6-基)(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
136	(7-乙基-3-(3-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
137	[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(2-氟乙氧基)苯基]甲酮;
[0499] 138	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;
139	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;
140	(*S*)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-(氟-^{18}F)乙氧基)苯基)甲酮;
141	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;
142	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;
143	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;
144	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;
145	[2-氯-3-(2-氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
146	[(2-氯-5-(2-氟乙氧基)苯基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
147	(S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
148	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;

[0500]

实施例编号	化合物名称
149	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;
150	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吲哚-4-基)甲酮;
151	[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-[18F]氟乙基)吲哚-5-基]甲酮;
152	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;
153	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;
154	(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;
155	(2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
156	(3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(三氟甲基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
157	(3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
158	(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
159	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
160	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-3-基)甲酮;
161	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-7-基)甲酮;
162	(4-溴喹啉-6-基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
163	(5-氯喹啉-6-基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
164	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-(三氟甲基)喹啉-6-基)甲酮;
165	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(三氟甲基)喹啉-6-基)甲酮;
166	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-氟乙氧基)喹啉-6-基)甲酮;
167	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
168	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
169	(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹

实施例编号	化合物名称
	喔啉-6-基)甲酮;
170	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;
171	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-氟喹喔啉-6-基)甲酮;
172	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲酮;
173	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;
174	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
175	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
176	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;
177	(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
178	(S)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
[0501] 179	(R)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
180	(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
181	(S)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
182	(R)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
183	(S)-(3-(3-氯-4-甲基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
184	(S)-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
185	(S)-(3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
186	(S)-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
187	(S)-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-氟喹喔啉-6-基)甲酮;
188	(S)-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
189	(S)-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;

[0502]

实施例编号	化合物名称
190	(S)-(3-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
191	(S)-(2-氯-3-甲氧基苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
192	(S)-(3-氯-5-甲氧基苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
193	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯基)甲酮;
194	(S)-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
195	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;
196	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;
197	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;
198	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮;
199	(S)-(1-(叔丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
200	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲酮;
201	(S)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
202	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;
203	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲氧基吡啶-3-基)甲酮;
204	(S)-6-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;
205	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮;
206	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲酮;
207	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲酮;
208	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲唑-7-基)甲酮;
209	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲酮;
210	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-

实施例编号	化合物名称
	甲基-1H-吲唑-5-基)甲酮;
211	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲酮;
212	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲酮;
213	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
214	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;
215	(S)-苯并[d]异噁唑-3-基(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
216	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;
217	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;
218	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮;
219	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮;
[0503] 220	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮;
221	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮;
222	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲酮;
223	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;
224	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲酮;
225	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;
226	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮;
227	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;
228	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮;
229	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮;
230	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;

[0504]

实施例编号	化合物名称
231	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮;
232	(S)-(2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
233	(R)-(2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
234	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
235	(R)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
236	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-8-基)甲酮;
237	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-1-基)甲酮;
238	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-氟喹啉-4-基)甲酮;
239	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹啉-4-基)甲酮;
240	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲氧基喹啉-4-基)甲酮;
241	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-氟-2-甲基喹啉-4-基)甲酮;
242	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
243	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;
244	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;
245	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-3-基)甲酮;
246	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,6-萘啶-8-基)甲酮;
247	(S)-(2,7-二甲基-3-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
248	(S)-(2,7-二甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;
249	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
250	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
251	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲唑-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-

实施例编号	化合物名称
	基)(喹啉-6-基)甲酮;
252	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮; 和
253	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-7-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;
254	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)-2-氟苯基]甲酮;
255	[2-氯-3-(2-[18F]氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
256	(S)-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)-5-氟苯基]甲酮;
257	(3-甲氧基苯基)-[(7S)-7-甲基-2,3-二苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
258	[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)甲酮;
259	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基苯基)甲酮;
260	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基苯基)甲酮;
[0505] 261	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)甲酮;
262	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;
263	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;
264	[4-(二氟甲氧基)苯基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
265	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氟-4-甲氧基苯基)甲酮;
266	3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-N-甲基-苯甲酰胺;
267	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-咪唑-1-基苯基)甲酮;
268	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
269	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-(1H-吡唑-5-基)苯基]甲酮;
270	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1H-吡唑-3-基)苯基]甲酮;
271	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-(1-甲基吡唑-3-基)苯基]甲酮;

[0506]

实施例编号	化合物名称
272	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
273	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮;
274	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮;
275	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(4-氟吡唑-1-基)苯基]甲酮;
276	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;
277	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;
278	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-5-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;
279	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;
280	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-6-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;
281	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-氟-2-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;
282	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]苯基]甲酮;
283	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三唑-2-基)苯基]甲酮;
284	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;
285	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;
286	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;
287	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲酮;
288	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-6-(三唑-2-基)苯基]甲酮;
289	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲氧基-2-(三唑-2-基)苯基]甲酮;
290	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;
291	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-氟-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;
292	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-

实施例编号	化合物名称
	氟-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;
293	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;
294	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;
295	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]甲酮;
296	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲酮;
297	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;
298	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;
299	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;
300	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-3-吡啶基)甲酮;
301	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;
[0507] 302	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲酮;
303	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;
304	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]甲酮;
305	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异丙氧基-3-吡啶基)甲酮;
306	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)甲酮;
307	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲酮;
308	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)甲酮;
309	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;
310	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)甲酮;
311	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;
312	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;

[0508]

实施例编号	化合物名称
313	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基)甲酮;
314	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;
315	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-2-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;
316	(3-氯-2-甲氧基-4-吡啶基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
317	(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
318	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-吡唑-1-基-3-吡啶基)甲酮;
319	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[6-甲基-3-(三唑-2-基)-2-吡啶基]甲酮;
320	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-吡唑-1-基-2-吡啶基)甲酮;
321	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-1-苯基-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;
322	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(4-氟苯基)-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;
323	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;
324	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(3-氟-2-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;
325	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(2-吡啶基)-2-嘧吩基]甲酮;
326	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲酮;
327	(1,5-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
328	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异丙基-1-甲基吡唑-4-基)甲酮;
329	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲酮;
330	[5-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
331	(1-环丙基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
332	[1-环丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
333	(5-环丁基-1-甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-

实施例编号	化合物名称
	吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
334	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-甲基-5-(1-甲基环丙基)吡唑-4-基]甲酮;
335	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(1-氟环丙基)-1-甲基吡唑-4-基]甲酮;
336	(5-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
337	(5-((R*)-2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
338	(5-((S*)-2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
339	((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(顺式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;
340	((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;
341	((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-顺式-5-(2-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-基)甲酮;
342	(S*)-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;
[0509] 343	(1,3-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
344	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)甲酮;
345	(1,5-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
346	[1-环丙基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
347	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-甲基-3-(1-甲基环丙基)吡唑-4-基]甲酮;
348	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1-氟环丙基)-1-甲基吡唑-4-基]甲酮;
349	(R)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
350	(S)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;
351	(1,2-二甲基吡咯-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
352	(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
353	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲哚-6-基)甲酮;

[0510]

实施例编号	化合物名称
354	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-1H-吲哚-4-基)甲酮;
355	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;
356	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1-甲基-吲哚-3-基)甲酮;
357	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;
358	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;
359	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;
360	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基-1H-吲哚-3-基)甲酮;
361	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吲唑-3-基)甲酮;
362	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;
363	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;
364	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;
365	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吲唑-3-基)甲酮;
366	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基苯并咪唑-4-基)甲酮;
367	1H-苯并三唑-4-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
368	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮;
369	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;
370	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;
371	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;
372	[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-[18F]氟乙基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]甲酮;
373	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;
374	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-

实施例编号	化合物名称
	氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;
375	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;
376	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)甲酮;
377	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;
378	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮;
379	(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
380	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;
381	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-甲酮;
382	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
383	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
[0511] 384	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
385	(2-环丙基-7-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
386	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
387	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
388	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
389	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
390	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
391	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-甲酮;
392	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基-甲酮;
393	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
394	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲酮;

[0512]

实施例编号	化合物名称
395	[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
396	[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
397	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
398	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲酮;
399	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
400	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
401	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
402	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
403	(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
404	(2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
405	(2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
406	[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
407	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
408	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
409	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
410	(6,8-二氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
411	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
412	[2-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
413	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲酮;
414	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲酮;
415	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡

[0513]

实施例编号	化合物名称
	咯并[1,2-a]吡嗪-1-基-甲酮;
416	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基-甲酮;
417	(2,4-二甲基吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
418	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;
419	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲酮;
420	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基-甲酮;
421	(3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
422	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲酮;
423	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮;
424	(1,6-二甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
425	(1,3-二甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
426	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;
427	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;
428	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;
429	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;
430	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)甲酮;
431	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)甲酮;
432	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;
433	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;
434	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)甲酮;
435	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)甲酮;

[0514]

实施例编号	化合物名称
436	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲酮;
437	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲酮;
438	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)甲酮;
439	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)甲酮;
440	[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
441	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
442	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)甲酮;
443	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)甲酮;
444	(2-环丙基-4-甲基-吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
445	(2-环丙基-5-甲基-吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
446	(2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
447	(2-环丙基-4-甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
448	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基-甲酮;
449	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;
450	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;
451	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;
452	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基-甲酮;
453	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲酮;
454	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基-甲酮;
455	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲酮;
456	(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-

[0515]

实施例编号	化合物名称
	二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
457	(2,7-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
458	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;
459	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2,5,8-三甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲酮;
460	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲酮;
461	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲酮;
462	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲酮;
463	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]甲酮;
464	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;
465	[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;
466	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;
467	(5,7-二甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
468	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
469	(6,7-二甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
470	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7H-嘌呤-6-基)甲酮;
471	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)甲酮;
472	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)甲酮;
473	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;
474	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基喹喔啉-5-基)甲酮;
475	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基喹喔啉-5-基)甲酮;
476	(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[0516]

实施例编号	化合物名称
477	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹喔啉-2-基-甲酮;
478	噌啉-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
479	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-6-基-甲酮;
480	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-7-基-甲酮;
481	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-氟喹唑啉-4-基)甲酮;
482	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-4-基-甲酮;
483	(2-氘代喹喔啉-6-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
484	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基-甲酮;
485	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,5-萘啶-4-基)甲酮;
486	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,6-萘啶-5-基)甲酮;
487	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲基-1,6-萘啶-5-基]甲酮;
488	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,6-萘啶-3-基)甲酮;
489	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,7-萘啶-5-基)甲酮;
490	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,8-萘啶-3-基)甲酮;
491	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,8-萘啶-4-基)甲酮;
492	[(7S)-2,7-二甲基-3-(邻甲苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
493	[(7S)-2,7-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
494	[(7S)-2,7-二甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
495	[(7S)-3-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
496	[(7S)-3-(2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
497	[(7S)-3-(4-乙氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹

实施例编号	化合物名称
	啉基)甲酮;
498	[(7S)-3-(3-异丙氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
499	[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
500	[(7S)-2,7-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
501	[(7S)-2,7-二甲基-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
502	[(7S)-3-(2,4-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
503	[(7S)-3-(2,3-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
504	[(7S)-3-(4-氯-3-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
505	[(7S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
506	[(7S)-3-(2-氯-4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
[0517] 507	[(7S)-3-(3,4-二氯苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
508	[(7S)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
509	[(7S)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
510	[(7S)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
511	[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
512	[(7S)-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
513	[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
514	[(7S)-3-(4-氯-2,3-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
515	[(7S)-2,7-二甲基-3-(2,3,4-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
516	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-氧化喹啉-1-鎓-6-基)甲酮;
517	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-羟基-6-喹啉基)甲酮;

[0518]

实施例编号	化合物名称
518	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-羟基-6-喹啉基)甲酮;
519	[(7S)-2,7-二甲基-3-(6-甲基-3-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
520	[(7S)-2,7-二甲基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
521	[(7S)-3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
522	[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
523	[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
524	[(7S)-2,7-二甲基-3-[5-(三氟甲基)-3-嘧吩基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
525	[(7S)-3-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
526	[(7S)-3-(2-甲氧基-4-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
527	[(7S)-3-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
528	[(7S)-3-[5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
529	[(7S)-3-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
530	[(7S)-3-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
531	[(7S)-3-(1H-吲哚-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
532	[(7S)-3-(苯并呋喃-6-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
533	[(7S)-3-(苯并呋喃-5-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
534	[(7S)-3-(苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
535	[(7S)-3-(苯并呋喃-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
536	[(7S)-3-(5-氟苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
537	[(7S)-3-(1,3-苯并噻唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
538	[(7S)-3-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-

实施例编号	化合物名称
	基]-(6-喹啉基)甲酮;
539	[(7S)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
540	[(7S)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
541	[(7S)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
542	[(7S)-3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;
543	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异喹啉基)甲酮;
544	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-异喹啉基)甲酮;
545	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-3-喹啉基)甲酮;
546	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-氟-4-异喹啉基)甲酮;
547	(4-溴-6-喹啉基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
[0519] 548	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-6-喹啉基)甲酮;
549	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲基-6-喹啉基)甲酮;
550	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-甲氧基-4-喹啉基)甲酮;
551	5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
552	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;
553	6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
554	6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
555	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基)甲酮;
556	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2,6,6-三甲基-4,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-基)甲酮;
557	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3,6,6-三甲基-4,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)甲酮;
558	((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)(7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;

[0520]

实施例编号	化合物名称
559	6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
560	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;
561	[2-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
562	6,8-二氢-5H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
563	3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
564	3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
565	6,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
566	6,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
567	7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
568	3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
569	2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
570	2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
571	3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
572	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)甲酮;
573	3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-c]吡啶-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
574	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲酮;
575	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲酮;
576	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-5-基-甲酮;
577	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-7-基-甲酮;
578	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-6-基-甲酮;
579	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异

实施例编号	化合物名称
	色满-8-基-甲酮;
580	色满-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
581	色满-5-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
582	色满-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
583	色满-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
584	4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;
585	4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮;
586	5-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;
587	7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;
588	6-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;
[0521] 589	7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮;
590	7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-甲基-1,4-苯并噁嗪-3-酮;
591	[(7S)-2,7-8-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-甲基-1,4-苯并噁嗪-3-酮;
592	3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
593	[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮;
594	[(7S)-3-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;
595	[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;
596	色满-7-基-[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
597	[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;
598	[(7S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮;
599	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)甲酮;

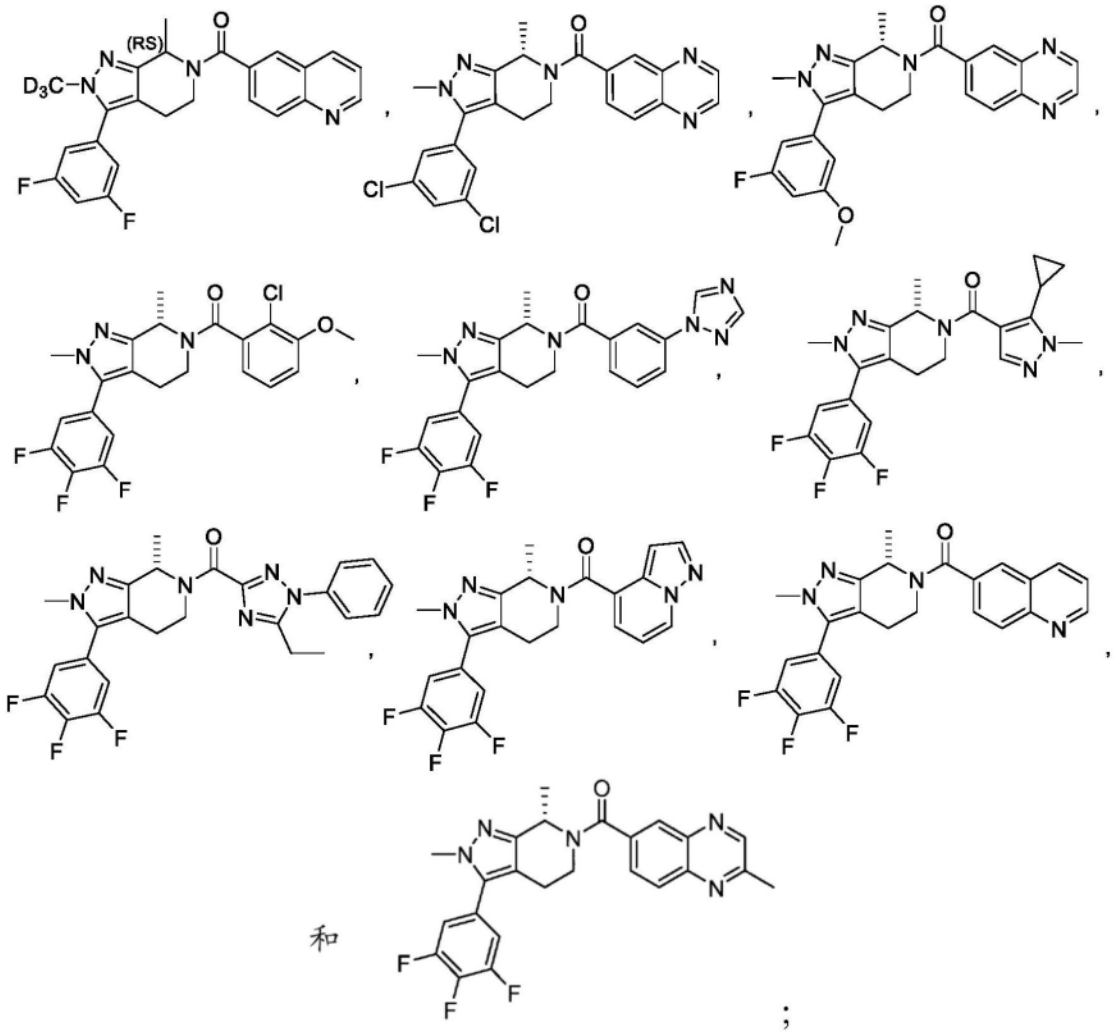
[0522]

实施例编号	化合物名称
600	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基-4-苯基-咪唑-2-基)甲酮;
601	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-苯基咪唑-4-基)甲酮;
602	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-2-(2-吡啶基)咪唑-4-基]甲酮;
603	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氟-6-吡唑-1-基-苯基)甲酮;
604	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-螺[3,4-二氢-1,4-苯并噁嗪-2,1'-环丙烷]-8-基-甲酮;
605	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;
606	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(9-甲基嘌呤-6-基)甲酮;
607	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;
608	(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
609	[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮;
610	色满-7-基-[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
611	色满-7-基-[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
612	(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
613	[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;
614	(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
615	外消旋-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;
616	(R*)-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;
617	(S)-(1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮; 和
618	环丙基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[0523] 以及其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

[0524] 本发明的另一个实施方案为选自以下的化合物:式(I)、式(II)、式(IIA)、式(IIB)、式(IIC)、式(IID)、式(IIE)或式(IIF)的化合物,或它们的组合。

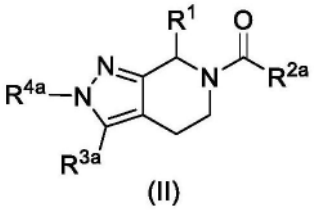
[0525] 本发明的另一个实施方案是选自以下的化合物:

[0526] 

[0527] 以及其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

[0528] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含:

[0529] (A)治疗有效量的至少一种化合物,该至少一种化合物选自式(II)的化合物:

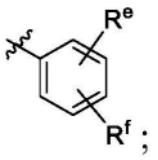
[0530] 

(II)

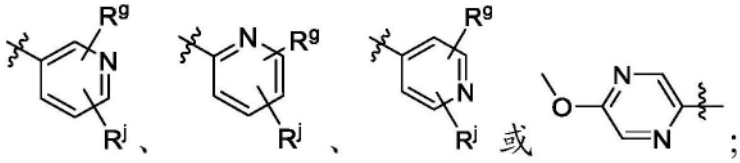
[0531] 其中

[0532] R^1为C_{1-4}烷基;

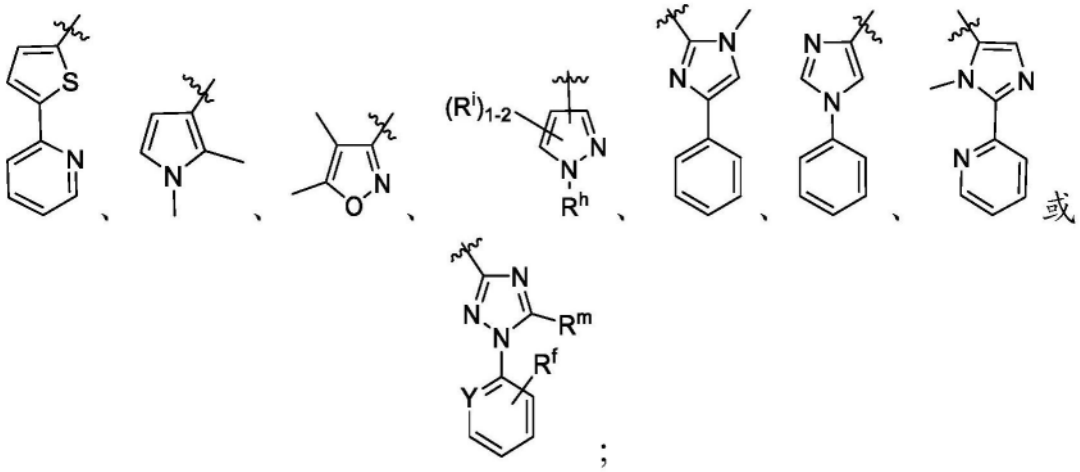
[0533] R^{2a}选自:

[0534] (a)  ;

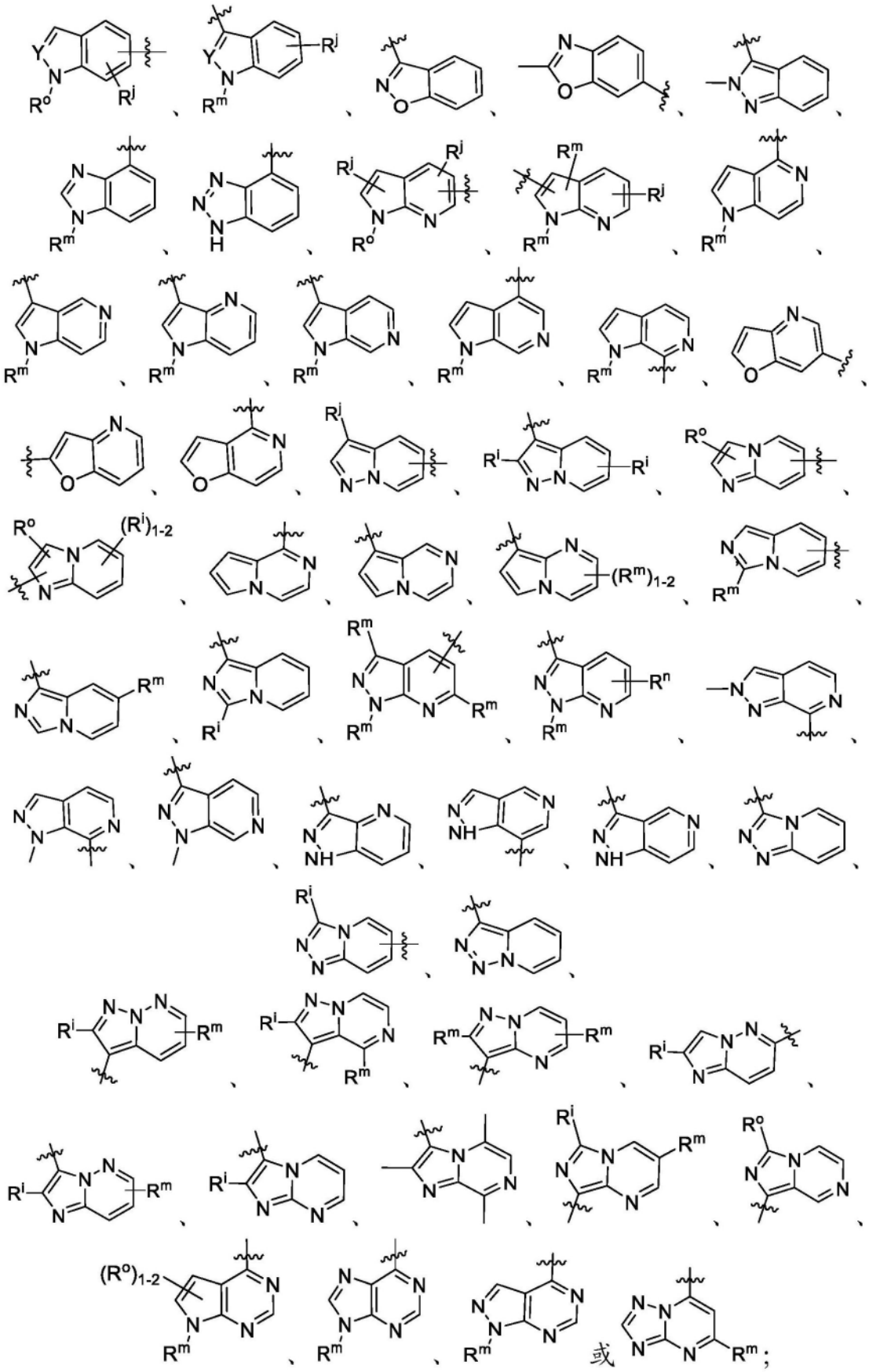
[0535] (b)选自以下基团的6元杂芳基:

[0536] 

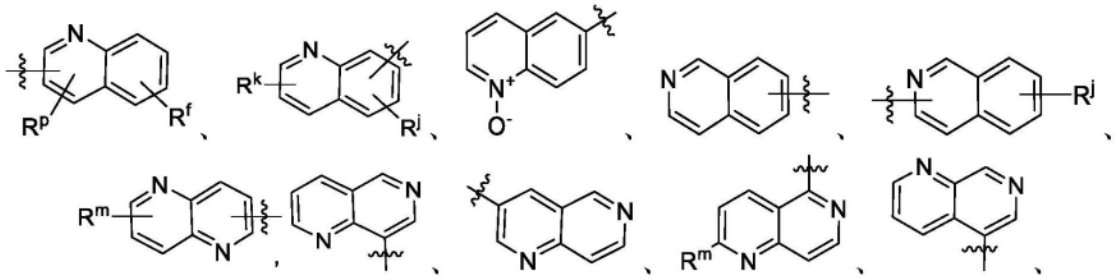
[0537] (c)选自以下基团的5元杂芳基：

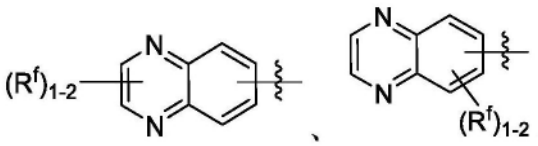
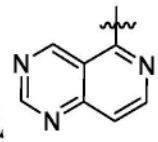
[0538] 

[0539] (d)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

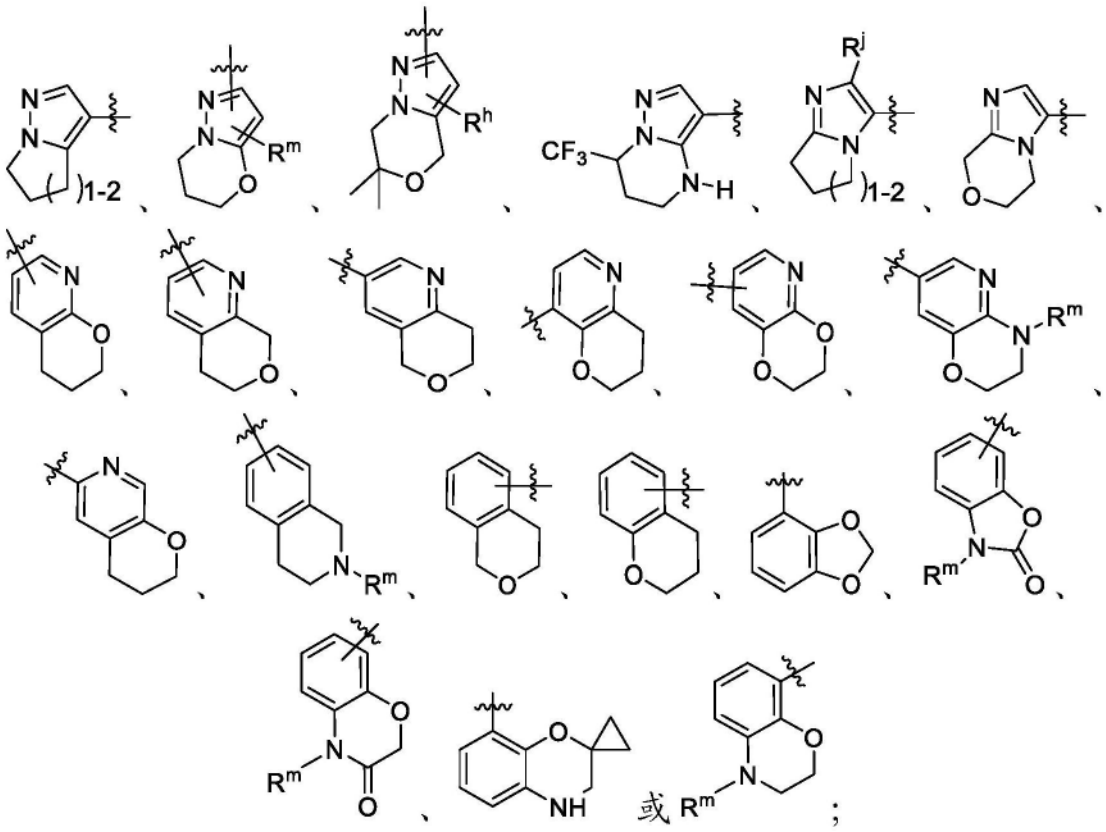
[0540] 

[0541] (e)选自以下基团的稠合6,6-杂芳基：

[0542] 

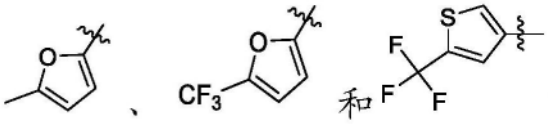
[0543]  或  ；

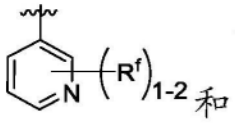
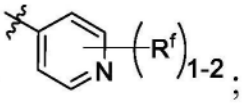
以下基团的杂环烷基：

[0544] 

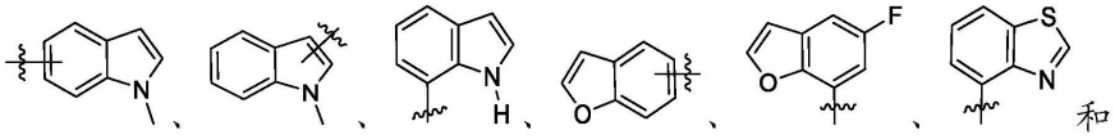
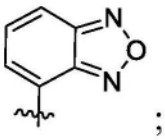
[0545] R^{3a}选自：

[0546] (g)苯基；或被各自独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-6}卤代烷基的一个、两个或三个成员取代的苯基；

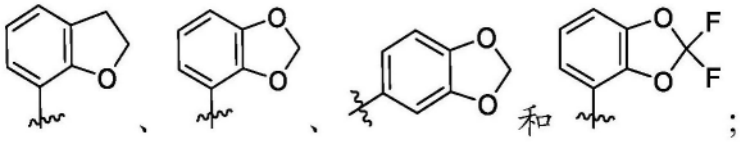
[0547] (h)选自以下基团的5元杂芳基：  ；

[0548] (i)选自以下基团的6元杂芳基：  和  ；

[0549] (j)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

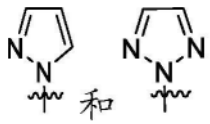
[0550]  和  和；

[0551] (k)选自以下基团的杂环烷基：

[0552]  ；

[0553] R^e选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环，其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代；

[0554] R^f选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

[0555] R^g选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、CH_2OCH_3、CH_2OH、  ；

[0556] R^h选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{3-6}环烷基；

[0557] R^i选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基和被独立地选自F和CH_3的一个或两个成员取代的C_{3-6}环烷基；

[0558] R^j选自：H、卤素、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0559] R^k选自：H、卤素、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

[0560] R^m为H或C_{1-4}烷基；

[0561] R^n选自：H、卤素和OC_{1-4}烷基；

[0562] R^o选自：H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0563] R^p选自：H、C_{1-4}烷基和OC_{1-4}烷基；

[0564] Y为CH或N；并且

[0565] R^{4a}选自：CH_3、CF_2H、CF_3、C_{3-6}环烷基和苯基；

[0566] 以及式(II)的化合物的药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体；和

[0567] (B)至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0568] 本发明的另一个实施方案为药物组合物，其包含治疗有效量的至少一种式(IIA)的化合物、以及式(IIA)的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、式(IIA)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(IIA)的药学活性代谢物；以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0569] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种式(IIB)的化合物、以及式(IIB)的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、式(IIB)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(IIB)的药学活性代谢物;以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0570] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种式(IIC)的化合物、以及式(IIC)的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、式(IIC)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(IIC)的药学活性代谢物;以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0571] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种式(IID)的化合物、以及式(IID)的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、式(IID)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(IID)的药学活性代谢物;以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0572] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含有效量的至少一种式(IIE)的化合物、以及式(IIE)的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、式(IIE)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(IIE)的药学活性代谢物;以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

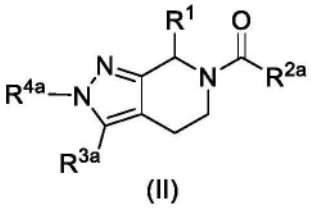
[0573] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含有效量的至少一种式(IIF)的化合物、以及式(IIF)的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、式(IIF)的化合物的药学上可接受的前药、以及式(IIF)的药学活性代谢物;以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0574] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种表2中的化合物、以及表2化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物、表2化合物的药学上可接受的前药、以及表2的药学活性代谢物;以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0575] 本发明还涵盖式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的对映体和非对映体。本发明还涵盖式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物。本发明还涵盖式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的药学上可接受的前药和式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的药学活性代谢物。

[0576] 本发明还涵盖式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的同位素变体,诸如例如式(I)或式(II)的氘代化合物。本发明还涵盖式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的同位素变体的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物。本发明还涵盖式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的同位素变体的药学上可接受的前药和式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的同位素变体的药学活性代谢物。

[0577] 本发明的另一个实施方案为治疗患有或诊断有由MGL受体活性介导的疾病、障碍或病症的受试者的方法,该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的至少一种化合物,该至少一种化合物选自式(II)的化合物:

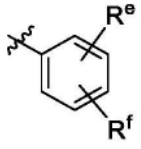
[0578] 

(II)

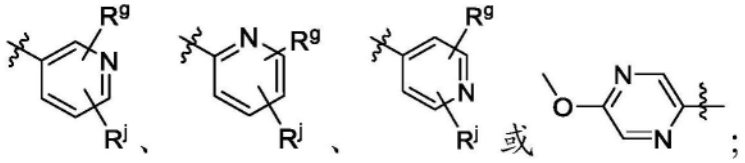
[0579] 其中

[0580] R^1为C_{1-4}烷基；

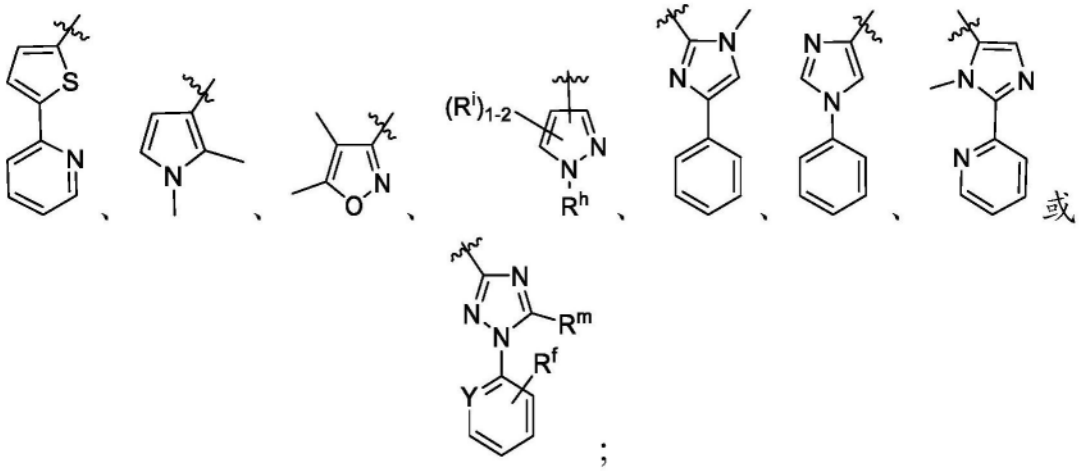
[0581] R^{2a}选自：

[0582] (a)  ；

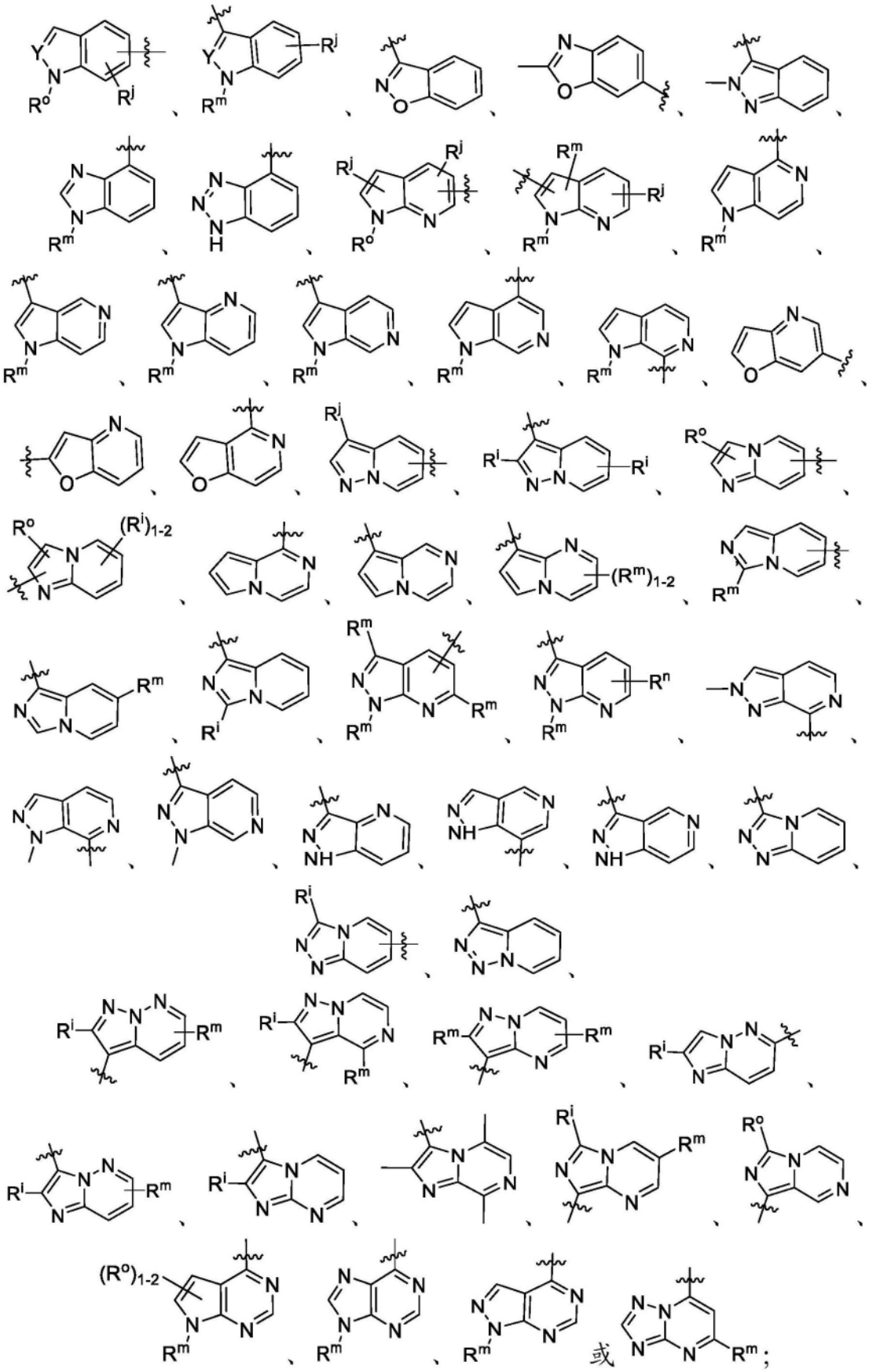
[0583] (b)选自以下基团的6元杂芳基：

[0584]  ；

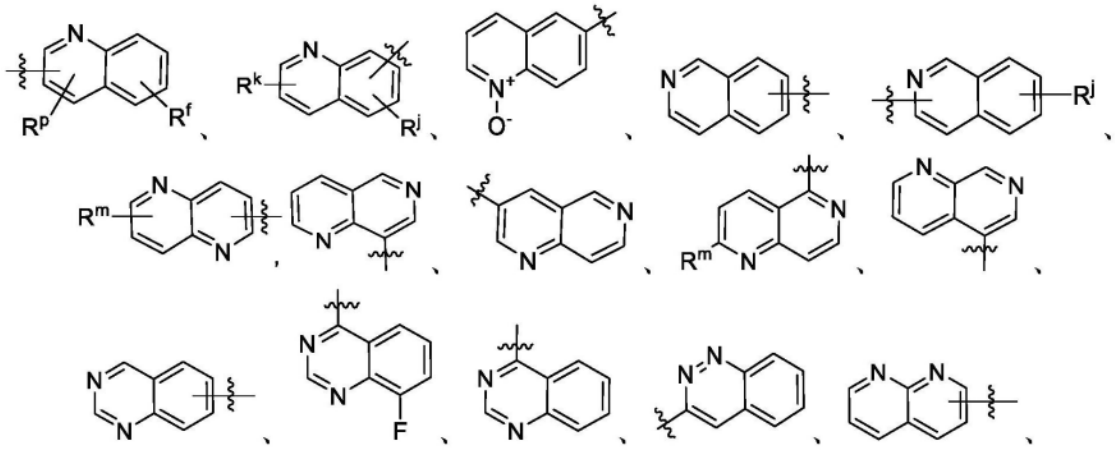
[0585] (c)选自以下基团的5元杂芳基：

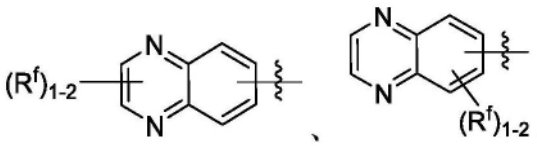
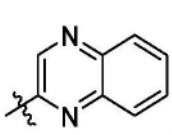
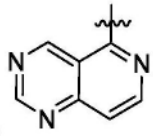
[0586]  ；

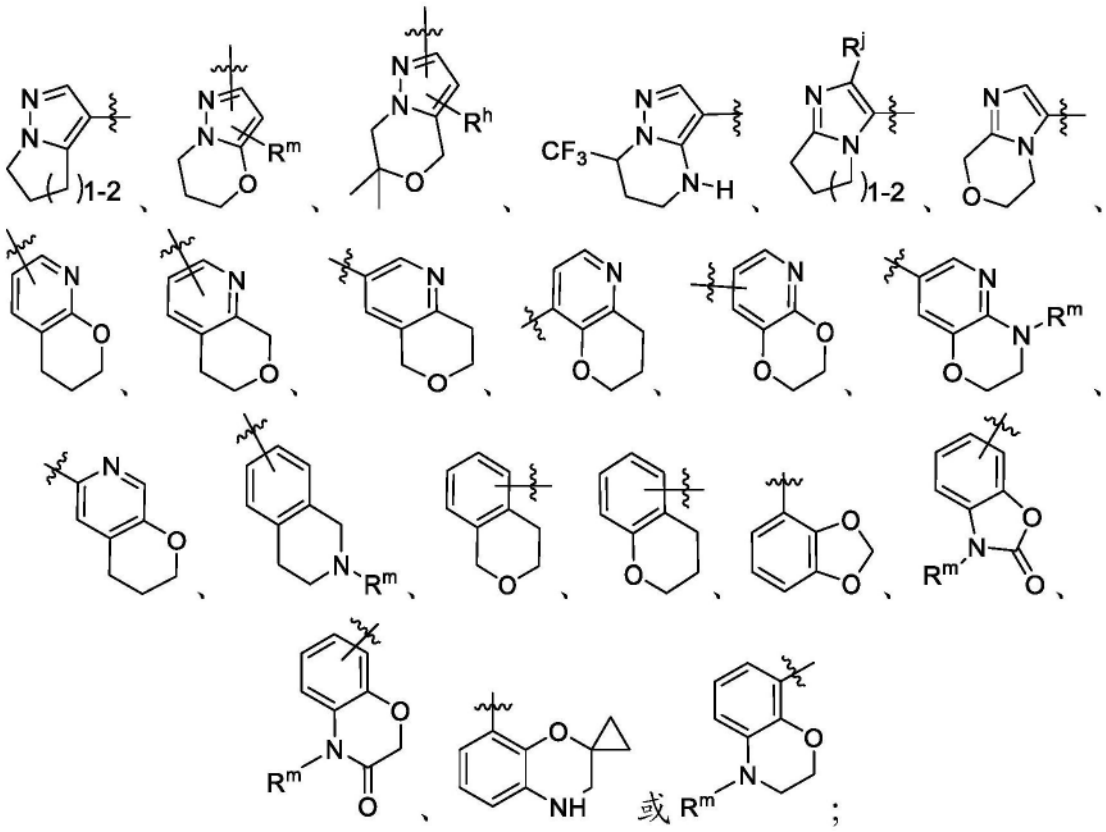
[0587] (d)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

[0588] 

[0589] (e)选自以下基团的稠合6,6-杂芳基：

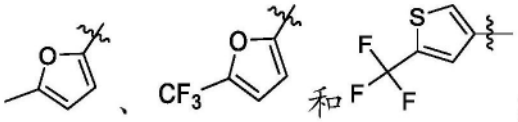
[0590] 

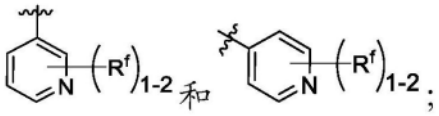
[0591]  、、  或  ；和(f)选自以下基团的杂环烷基：

[0592] 

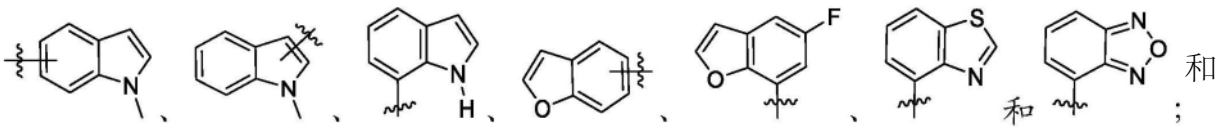
[0593] R^{3a}选自：

[0594] (g)苯基；或被各自独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-6}卤代烷基的一个、两个或三个成员取代的苯基；

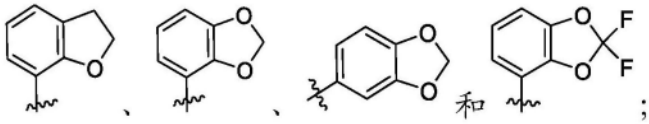
[0595] (h)选自以下基团的5元杂芳基：  ；

[0596] (i)选自以下基团的6元杂芳基：  ；

[0597] (j)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基：

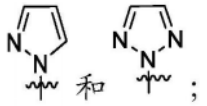


[0598] (k)选自以下基团的杂环烷基：

[0599] 

[0600] R^e选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、(C=O)$NHCH_3$和含有两个或三个氮成员的5元杂芳基环，其中所述5元杂芳基环任选地被一个R^f成员取代；

[0601] R^f选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

[0602] R^g选自：OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、CH_2OCH_3、CH_2OH、  ；

[0603] R^h选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和C_{3-6}环烷基；

[0604] R^i选自：H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基和被独立地选自F和CH_3的一个或两个成员取代的C_{3-6}环烷基；

[0605] R^j选自：H、卤素、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0606] R^k选自：H、卤素、OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-4}卤代烷基；

[0607] R^m为H或C_{1-4}烷基；

[0608] R^n选自：H、卤素和OC_{1-4}烷基；

[0609] R^o选自：H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0610] R^p选自：H、C_{1-4}烷基和OC_{1-4}烷基；

[0611] Y为CH或N；并且

[0612] R^{4a}选自：CH_3、CF_2H、CF_3、C_{3-6}环烷基和苯基；

[0613] 以及向有需要的受试者施用其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体。

[0614] 本发明的另一个实施方案为治疗患有或诊断有由MGL受体活性介导的疾病、障碍或病症的受试者的方法，该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的至少一种化合物，该至少一种化合物选自式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物、式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的对映体和非对映体、式(I)(以及式(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)和(IIF))的化合物的同位素变体、以及前述物质的全部药学上可接受的盐。

[0615] 现在将参考示例性合成方案来描述可用于本发明的方法中的示例性化合物，以用于下文的它们的一般性制备和后面的具体实施例。本领域技术人员将认识到，为获得本文的多种化合物，可适当地选择原料，使得在根据需要进行保护或不保护的情况下，在整个反应方案中将携带最终需要的取代基，以得到所期望的产物。另选地，可能需要或者希望采用

适宜的基团代替最终期望的取代基，所述适宜的基团可经历整个反应方案，并且在适当情况下用所期望的取代基代替。除非另外指明，否则变量均如上文针对式(I)或式(II)所定义。反应可在溶剂的熔点和回流温度之间进行，并且优选在介于0℃和溶剂的回流温度之间进行。可采用常规加热或微波加热来加热反应。反应还可在密闭压力容器中在高于溶剂的正常回流温度下进行。

[0616] 本文所用的缩写和首字母缩略词包括以下：

[0617] 表3：

[0618]

术语	首字母缩略词
含水	aq
乙腈	ACN、MeCN
大气压	atm
宽	br
硅藻土	Celite®
二甲基亚砜	DMSO
乙醚	醚、Et_2O
乙酸乙酯	EtOAc 或 EA
乙醇	EtOH
电喷雾离子化	ESI
正相硅胶色谱	FCC
克	g
小时	H、hr、hrs
高压液相色谱法	HPLC
赫兹	Hz
异丙醇	*i*PrOH，IPA
液相色谱和质谱	LCMS
摩尔	M
质量与电荷的比率	m/z
甲醇	MeOH
毫克	mg
分钟	min
毫升	mL
微升	μL
毫摩尔	mmol
质谱	MS
正常	N
核磁共振	NMR
$CF_3SO_3^-$或三氟甲磺酸根	OTf
百万分之一	ppm
析出物	ppt
聚四氟乙烯	PTFE
保留时间	R_t
室温	rt
饱和的	sat
超临界流体色谱	SFC
温度	T

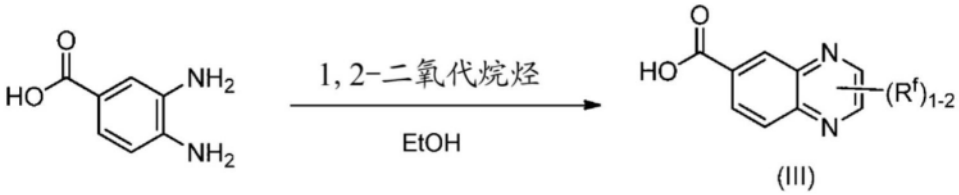
[0619]

术语	首字母缩略词
薄层色谱法	TLC
每克底物的溶剂毫升数	V或体积

[0620] 制备例

[0621] 现在将参考示例性合成方案来描述可用于本发明的方法中的示例性化合物,以用于下文的它们的一般性制备和后面的具体示例。

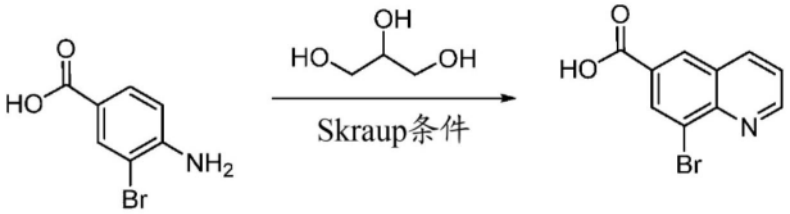
[0622] 方案1

[0623] 

(III)

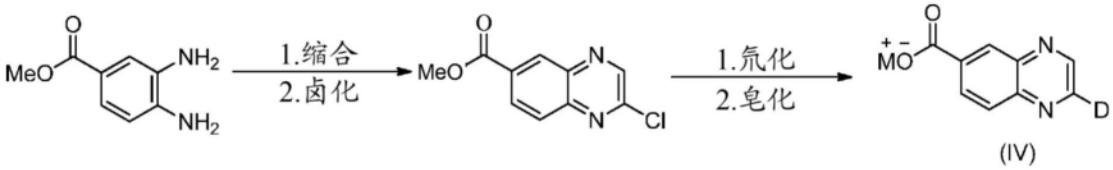
[0624] 根据方案1,式(III)的化合物通过下列方式制备:在合适的溶剂(诸如EtOH等)中,在80℃的温度下使可商购获得的或可合成获得的2-氨基-4-氨基苯甲酸与1,2-二氧代烷烃(诸如2-氧代丙醛、2,3-丁二酮等)发生缩合反应,持续约1-16小时,得到式(III)的化合物(其中R^f为H或CH_3)。

[0625] 方案2

[0626] 

[0627] 根据方案2,在本领域技术人员已知的Skraup条件下用过量的甘油处理4-氨基-3-溴苯甲酸(R.H.F.Manske和M.Kulka,"The Skraup Synthesis of Quinolines",Org.Reaction,第7卷,第59-98页,1953年),得到6-羧基-8-溴喹啉。例如,在140℃的温度下,在硫酸亚铁的存在下使4-氨基-3-溴苯甲酸与硫酸、甘油、氧化剂(诸如硝基苯)反应,得到6-羧基-8-溴喹啉。

[0628] 方案3

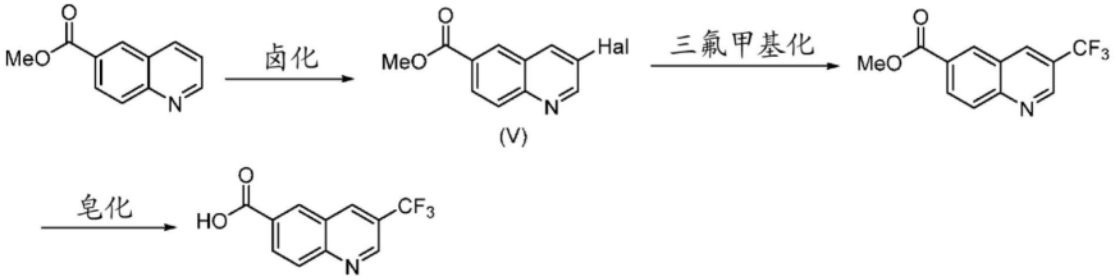
[0629] 

(IV)

[0630] 根据方案3,2-羟基喹喔啉-6-羧酸甲酯通过下列方式制备:在合适的溶剂(诸如乙醇(EtOH)等)中,在室温下使可商购获得的或可合成获得的2-氨基-4-氨基苯甲酸与2-氧代乙酸乙酯发生缩合反应,持续1小时。在未经稀释的情况下或在合适的溶剂(诸如甲苯等)中,在回流温度下用氯化试剂(诸如亚硫酰氯),然后用催化量的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)实现2-羟基喹喔啉-6-羧酸甲酯的卤化,得到2-氯喹喔啉-6-羧酸甲酯。式(IV)的化合物以两步法制备。在第一步中,使用可商购获得的氘代试剂(诸如硼氘化钠),在钯催化剂(诸如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)($PdCl_2$(dppf))等)、碱(诸如四甲基乙二胺(TMEDA或TEMED))的存在下,在合适的溶剂(诸如四氢呋喃(THF)等)中,在室温下将2-氯喹

喔啉-6-羧酸甲酯钯催化还原氘代1小时。在第二步中,采用本领域技术人员已知的条件,实现酯皂化成酸。例如,采用合适的碱(诸如NaOH、LiOH等),在合适的溶剂(诸如水、THF、甲醇(MeOH)或它们的混合物)中,在室温下皂化约1h;得到式(IV)的化合物(其中M为锂)。

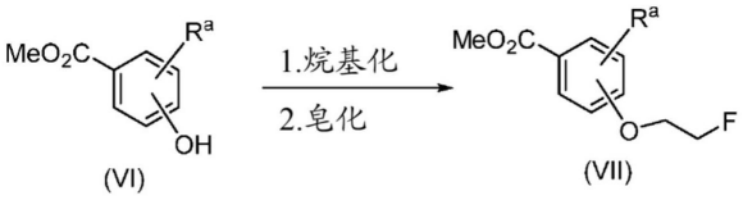
[0631] 方案4

[0632] 

[0633] 根据方案4,在本领域技术人员已知的条件下将喹啉-6-羧酸甲酯卤化。例如,在合适的溶剂(诸如乙酸(AcOH))中,在约100℃的温度下使喹啉-6-羧酸甲酯与卤化剂(诸如N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)等)反应2-4小时,得到式(V)的化合物。在一种优选的方法中,对于式(V)的化合物(其中Hal为I)而言,卤化剂为NIS。在另一种方法中,采用微波或常规加热,在100℃至130℃范围内的温度下,在惰性溶剂诸如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、N-甲基吡咯烷酮和其他此类非质子极性溶剂(N,N-二甲基甲酰胺是优选的)和碱(诸如N,N′-二甲基丙烯基脲(DMPU))中,采用三氟甲基化剂(诸如三氟甲基碘、三氟乙酸钠、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯、三氟甲基-三甲基硅烷、三氟甲基-三乙基硅烷、氯二氟乙酸甲酯-氟化钾等(2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯是优选的))和催化剂(诸如碘化铜、溴化铜或其他此类铜盐、以及铜粉(碘化铜是优选的),碘取代基允许经由(三氟甲基)铜介导的三氟甲基化插入三氟甲基部分,得到3-(三氟甲基)喹啉-6-甲酸甲酯。

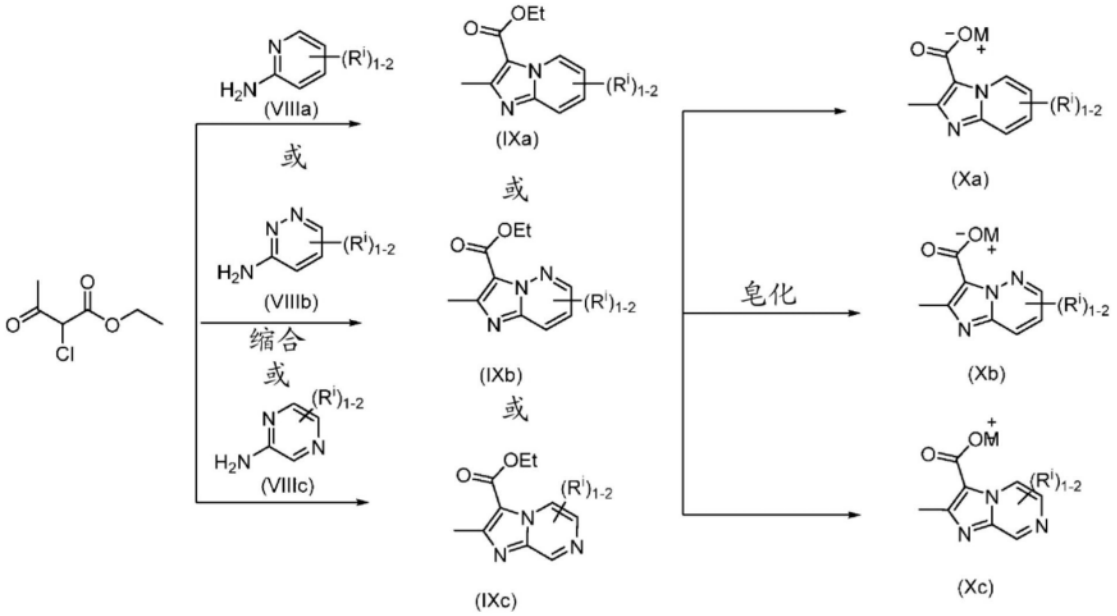
[0634] 采用本领域技术人员已知的条件实现酯皂化成酸,例如使用合适的碱(诸如NaOH、LiOH等),在合适的溶剂(诸如水/THF/MeOH)中,在约60℃的温度下皂化约2h,得到3-(三氟甲基)喹啉-6-羧酸。

[0635] 方案5

[0636] 

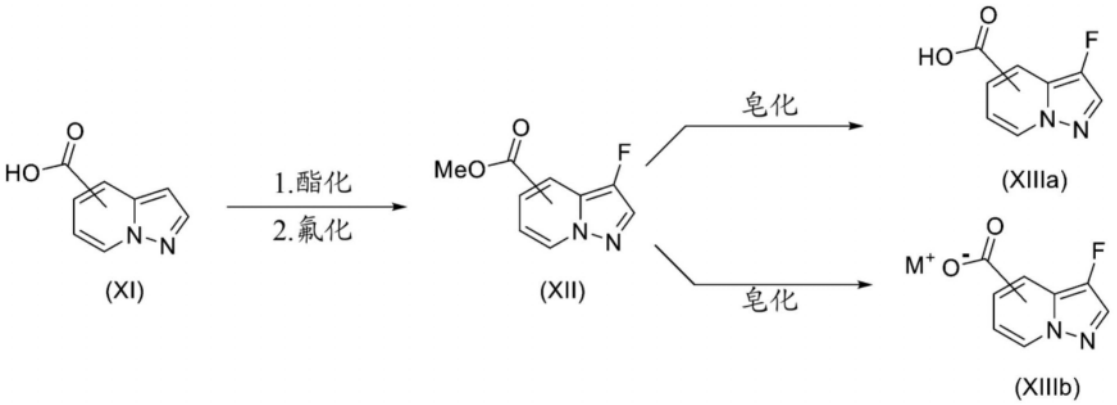
[0637] 根据方案5,在合适的溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中,将式(VI)的化合物(其中R^a为H或卤素)用合适的卤代烷(诸如1-碘乙烷、氟-2-碘乙烷等)、合适的碱(诸如Cs_2CO_3、K_2CO_3等)烷基化。随后采用前述条件进行皂化,得到式(VII)的化合物。以类似的方式,将3-羟基喹啉-6-羧酸和甲基吲哚-4-羧酸烷基化和皂化。

[0638] 方案6

[0639] 

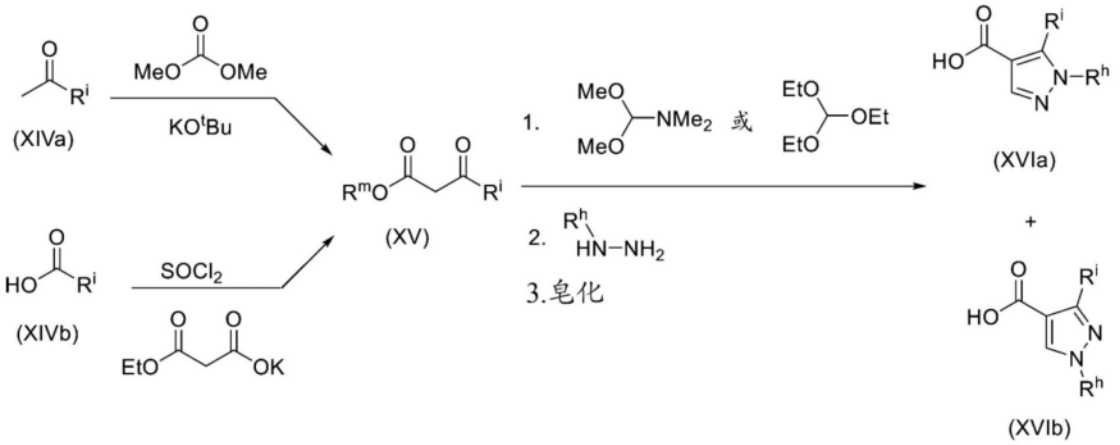
[0640] 根据方案6,式(IXa)、(IXb)和(IXc)的化合物在本领域技术人员已知的条件下通过下列方式制备:使用2-氯-3-氧代丁酸乙酯,在合适的溶剂(诸如1,2-二甲氧基乙烷(DME)等)中,在90℃的温度下使可商购获得的或可合成获得的式(VIIIa)、(VIIIb)和(VIIIc)的取代的吡啶、哒嗪和吡嗪胺(其中R^{i}独立地为H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基)发生缩合反应,持续约2-16小时。采用本领域技术人员已知的条件实现酯(IXa)、(IXb)和(IXc)皂化成对应的酸,例如使用合适的碱(诸如三甲基硅醇钾(TMSOK)、NaOH、LiOH等),在合适的溶剂(诸如水/THF/MeOH)中,在约60℃的温度下皂化约24h,得到式(Xa)、(Xb)和(Xc)的化合物(其中M为钾、Na或Li,优选为钾)。

[0641] 方案7

[0642] 

[0643] 根据方案7,在约65℃的温度下,通过采用亚硫酰氯的甲醇溶液,将可商购获得的或可合成获得的(XI)的酸化合物转变成其对应的甲酯。随后使用1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(Selectfluor®)进行氟化,得到式(XII)的化合物。采用前述条件来进行酯皂化,然后在酸性条件下处理,得到式(XIIIa)的化合物。采用碱性条件,使用合适的碱(诸如TMSOK、NaOH、LiOH等),在合适的溶剂(诸如水、THF、MeOH或它们的混合物)中,在约60℃的温度下皂化约24h,得到式(XIIIb)的化合物(其中M为钾、Na或Li,优选为钾)。

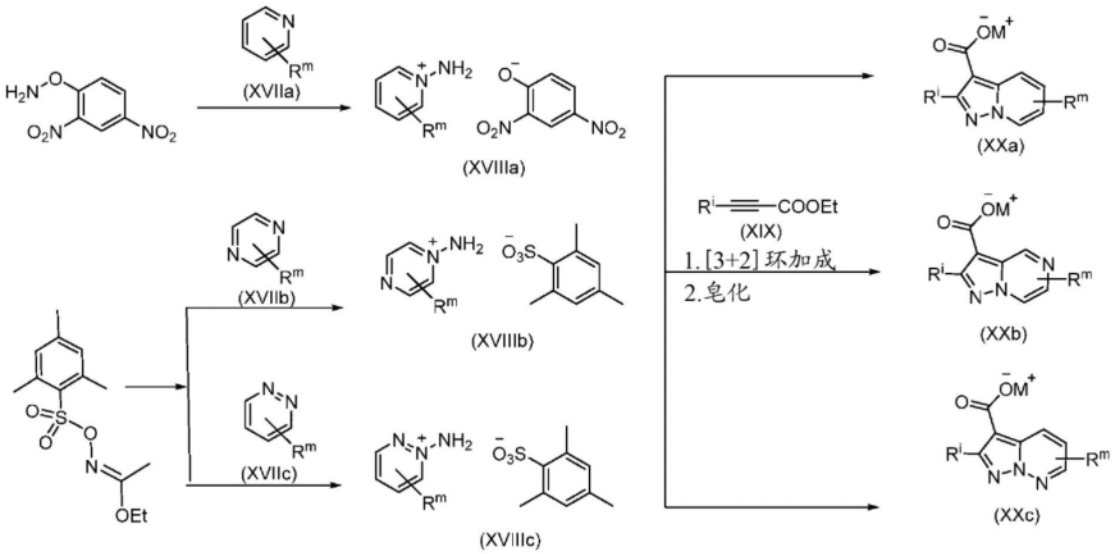
[0644] 方案8

[0645] 

[0646] 根据方案8,在合适的溶剂(诸如甲苯等)中,在约75℃的温度下,用二甲基碳酸酯和合适的碱(诸如叔丁醇钾等)处理式(XIVa)的化合物,其中R^i为被C_{1-4}烷基取代的C_{3-6}环烷基,得到式(XV)的化合物(其中R^m为甲基)。另选地,在氯化镁、合适的碱(诸如三乙胺等)的存在下,在合适的溶剂(诸如乙酸乙酯、THF或它们的混合物)中,式(XIVb)的化合物(其中R^i为任选取代的C_{3-6}环烷基)与草酰氯、丙二酸单乙酯钾盐反应,得到式(XV)的化合物(其中R^m为乙基)。

[0647] 在室温或135℃范围内的温度下,在未经稀释的情况下或在合适的溶剂(诸如乙酸酐)中,可商购获得的或可合成获得的式(XV)的化合物(其中,R^i为C_{1-4}卤代烷基、任选地被一个或两个卤素取代的C_{3-6}环烷基、或C_{1-4}烷基)与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛或原甲酸三乙酯反应。然后在合适的溶剂(诸如乙醇等)中,使所得的混合物与可商购获得的或可合成获得的式R^hNHNH_2的肼(其中R^h为C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基)反应,得到吡唑中间体,随后在先前所述的条件下将该吡唑中间体皂化,以得到式(XVIa)和式(XVIb)的位置异构化合物。已知根据皂化条件和纯化方法,获得所得的式(XVIa)和(XVIb)的化合物(其可为金属盐)。

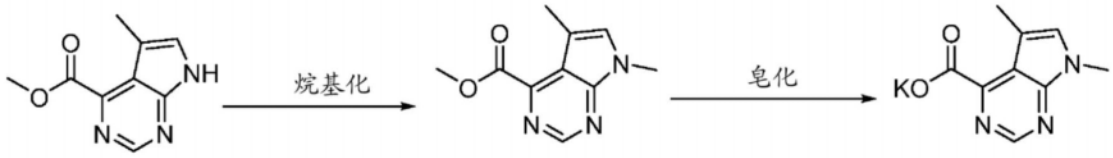
[0648] 方案9

[0649] 

[0650] 根据方案9,将可商购获得的或可合成获得的式(XVIIa)的化合物(其中R^m为Me)溶解于合适的溶剂(诸如乙腈(ACN)等)中,并且在40℃的温度下与胺化试剂(诸如O-(2,4-二硝基苯基)羟胺)反应18h,得到式(XVIIIa)的吡啶鎓化合物。

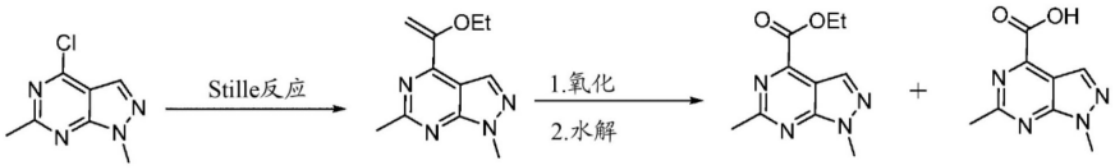
[0651] 在另选的方法中,将可商购获得的或可合成获得的式(XVIIb)和(XVIIc)的化合物(其中R^m为C_{1-4}烷基)溶解于溶剂(诸如二氯甲烷(DCM)等)中,并且在合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷、水或它们的混合物)中,在0℃至室温范围内的温度下与胺化试剂(通过用酸(诸如高氯酸等)处理(E)-N-((均三甲苯基磺酰基)氧基)乙酰亚胺酯形成)反应,得到式(XVIIIb)和(XVIIIc)的对应氨基吡嗪鎓盐和氨基哒嗪鎓盐。在式(XIX)的炔酸酯(其中R^i为C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基)、合适的碱(诸如K_2CO_3等)的存在下,式(XVIIIa)、(XVIIIb)和(XVIIIc)的化合物在溶剂(诸如DMF)中发生[3+2]环加成反应。随后采用本领域技术人员已知的条件,实现酯部分皂化成对应的酸。例如,使用合适的碱(诸如NaOH、LiOH、KOH等,优选使用LiOH),在合适的溶剂(诸如水、THF、MeOH或它们的混合物)中,在约60℃的温度下皂化约24h,得到式(XXa)、(XXb)和(XXc)的化合物(其中M为钾、Na或Li,优选为钾)。

[0652] 方案10

[0653] 

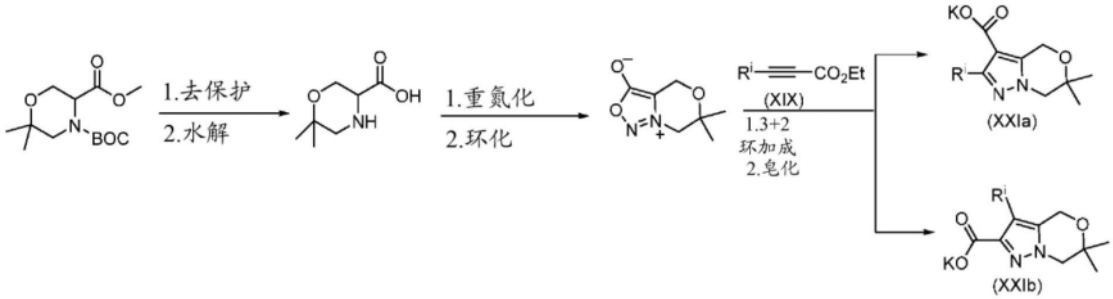
[0654] 根据方案10,在合适的溶剂(诸如THF等)中,将5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸甲酯用合适的烷基化剂(诸如碘甲烷(MeI))、合适的碱(诸如NaH等)烷基化,得到5,7-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸甲酯。随后采用先前所述的条件实现5,7-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸甲酯的水解,得到5,7-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸钾。

[0655] 方案11

[0656] 

[0657] 根据方案11,在合适的溶剂(诸如DMF等)中,在60℃的温度下,4-氯-1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶在Stille交叉偶联反应中与烷基锡烷(诸如三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷)、钯催化剂(诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)等)反应16h,得到4-(1-乙氧基乙烯基)-1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶。采用氧化条件(诸如高碘酸钠、高锰酸钾),在合适的溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷等)中,在约室温的温度下,使4-(1-乙氧基乙烯基)-1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶氧化18h,并且用碳酸钾水溶液中和,得到1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-羧酸乙酯和1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-羧酸(WO 2015/025026,第96页)。

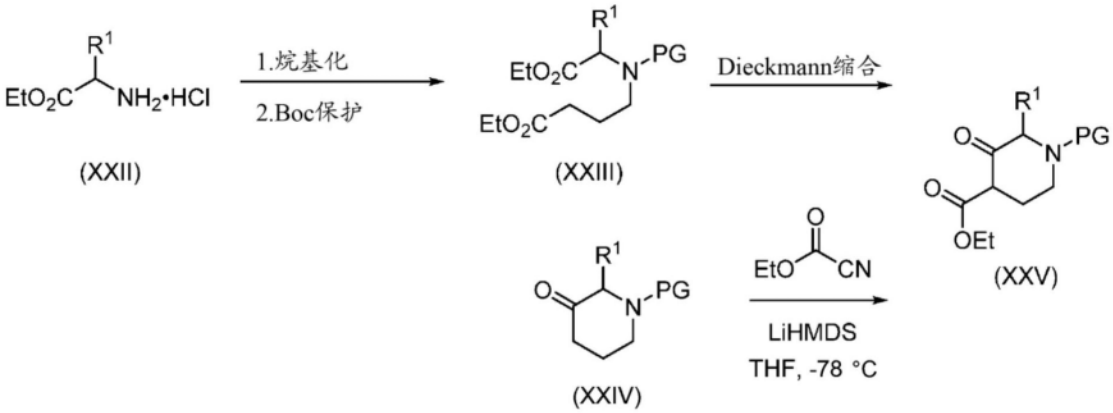
[0658] 方案12

[0659] 

[0660] 根据方案12,以两步法由6,6-二甲基吗啉-3,4-二羧酸4-(叔丁基)-3-甲酯制备6,6-二甲基吗啉-3-羧酸。在第一步中,根据本领域技术人员已知的程序并采用公认的方法(诸如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《Protective Groups in Organic Synthesis》,第3版,John Wiley&Sons出版社,1999年,第518-525页中所述的那些)实现BOC基团的去保护。例如,在酸性条件(诸如三氟乙酸(TFA)/CH_2Cl_2、HCl/二氧杂环己烷等)下,在室温下去保护2h。随后在溶剂(诸如MeOH/水)中用合适的碱(例如NaOH等)原位水解,得到6,6-二甲基吗啉-3-羧酸。在水中,在酸性条件(诸如浓HCl)下,在0℃至室温范围内的温度下,采用亚硝酸钠实现6,6-二甲基吗啉-3-羧酸的重氮化,持续16h。在合适的溶剂(诸如乙腈(ACN)等)中,在室温下,将所得的亚硝基酸用三氟乙酸酐(TFAA)处理2h,得到6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-[1,2,3]噁二唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-8-鎓-3-醇盐(参考文献:Nikitenko,A.A.等人,Org.Process Res.Dev.,2006年,第10卷第4期,第712-716页)。

[0661] 在合适的溶剂(诸如二甲苯等)中,在约140℃的温度下,6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-[1,2,3]噁二唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-8-鎓-3-醇盐与式(XIX)的炔酸酯(其中R^i为C_{1-4}烷基)发生[3+2]环加成反应,持续2h。随后采用先前所述的条件,实现所得的两种位置异构酯皂化成对应的酸。例如,采用合适的碱(诸如NaOH、LiOH、KOH等),在合适的溶剂(诸如水、THF、MeOH或它们的混合物)中,在约60℃的温度下皂化约24h,得到式(XXIa)和(XXIb)的化合物(其中M为钾、Na或Li)。

[0662] 方案13

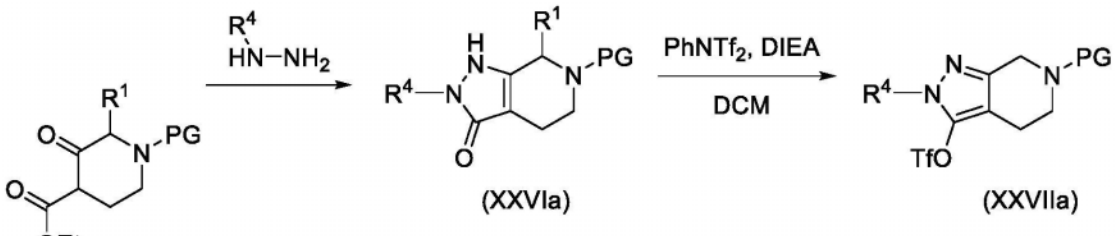
[0663] 

[0664] 根据方案13,式(XXV)的酮酸酯化合物(其中PG为合适的保护基团诸如BOC(叔丁氧羰基),并且R^1为C_{1-4}烷基)由可商购获得的或可合成获得的式(XXIV)的化合物制备。例如,通过在合适的溶剂(诸如THF等)中,在约-78℃的温度下,用强碱(诸如LHMDS)处理30分钟,然后在-78℃下用氰基甲酸乙酯处理约2小时,将式(XXIV)的化合物(其中PG为BOC)转变为化合物(XXV)。

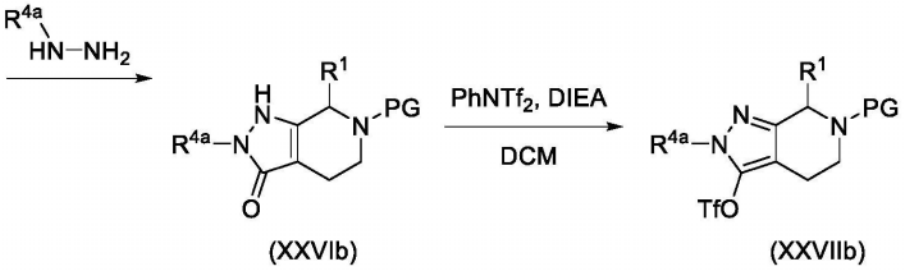
[0665] 在另选的方法中,式(XXIII)的化合物以两步法由式(XXII)的化合物制备,其中R^1为C_{1-4}烷基。在第一步中,采用碘化钾、合适的碱(诸如磷酸氢二钾),将式(XXII)的化合物用4-溴丁酸乙酯烷基化。在第二步中,采用公认的方法(诸如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《Protective Groups in Organic Synthesis》,第3版,John Wiley&Sons出版社,1999年,第518-525页中所述的那些)进行BOC保护,得到式(XXIII)的化合物。在合适的溶剂(诸如四氢呋喃等)中,在-40℃至20℃之间的温度下,使用合适的碱(诸如LiHMDS或叔丁醇钾),在Dieckmann缩合条件下将式(XXIII)的化合物环化,得到式(XXV)的酮酸酯。

[0666] 以类似的方式,在合适的碱(诸如磷酸氢二钾)的存在下,在合适的溶剂(诸如DMF)中,通过用溴丁酸酯和碘化钾处理L-丙氨酸乙酯盐酸盐而将其烷基化。胺部分用氨基甲酸酯保护基团(诸如叔丁氧羰基(BOC))保护。二酯的环化在本领域技术人员已知的Dieckmann缩合条件下发生。例如,在合适的温度范围(诸如介于-40℃至20℃之间)内,用双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(LiHMDS)处理(S)-4-((叔丁氧羰基)(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)氨基)丁酸乙酯,得到(2S)-2-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)-4-乙酯。

[0667] 方案14



[0668]

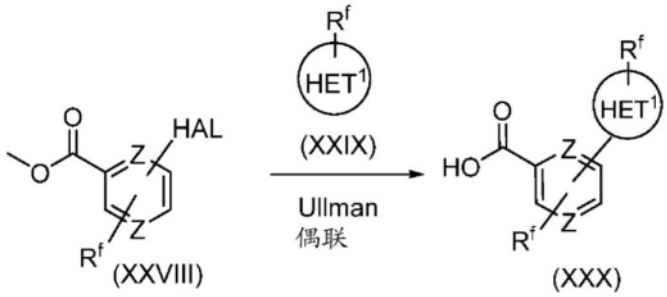


[0669] 根据方案14,在AcOH中,在约80℃的温度下,可商购获得的或可合成获得的式(XXV)的化合物(其中R^1为H,并且PG为BOC(叔丁氧羰基))与可商购获得的或可合成获得的式R^4NHNH_2的肼化合物(其中R^4为C_{1-4}烷基)反应,得到式(XXVIa)的吡唑啉酮化合物(其中R^4为C_{1-4}烷基)。在合适的溶剂(诸如甲苯或乙醇)中,使用合适的碱(诸如N,N-二异丙基乙胺(Hünig碱或DIEA),在介于80℃和110℃之间的温度下,可商购获得的或可合成获得的式(XXV)的化合物(其中R^1为C_{1-4}烷基,并且PG为BOC(叔丁氧羰基))与可商购获得的或可合成获得的式$R^{4a}NHNH_2$的肼化合物或其盐(其中R^{4a}为C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或苯基)反应,得到式(XXVIb)的吡唑啉酮化合物(其中R^{4a}为C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或苯基)。

[0670] 通过在合适的溶剂(诸如DCM等)中,与三氟甲磺酰化剂(诸如三氟甲磺酸酐(Tf_2O))、碱(诸如三乙胺(TEA)、吡啶、N-乙基二异丙胺(DIEA、DIPEA)等)反应,来实现用基于磺酸根的离去基团(诸如三氟甲磺酰基(三氟甲磺酸根))将式(XXVIa)和(XXVIb)的吡唑啉酮化合物衍生化。为了实现更好的选择性,在合适的溶剂(诸如DCM等)中,使用更温和的三氟甲磺酰化剂(诸如N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)(Tf_2NPh))、碱(诸如TEA、DIEA等),得到式(XXVIIa)和(XXVIIb)的化合物。

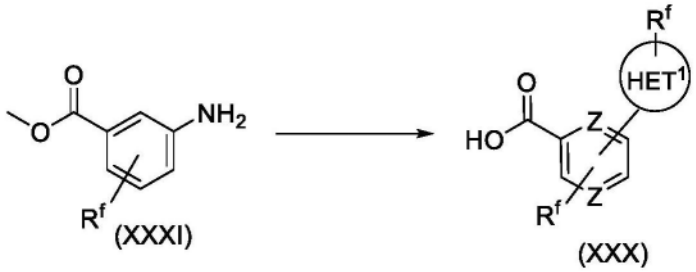
[0671] 以类似的方式,式(XXV)的化合物(其中PG为BOC)与水合肼反应,得到7-甲基-3-氧代-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。7-甲基-3-氧代-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯与如前所述的三氟甲磺酰化剂反应,得到7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0672] 方案15

[0673] 

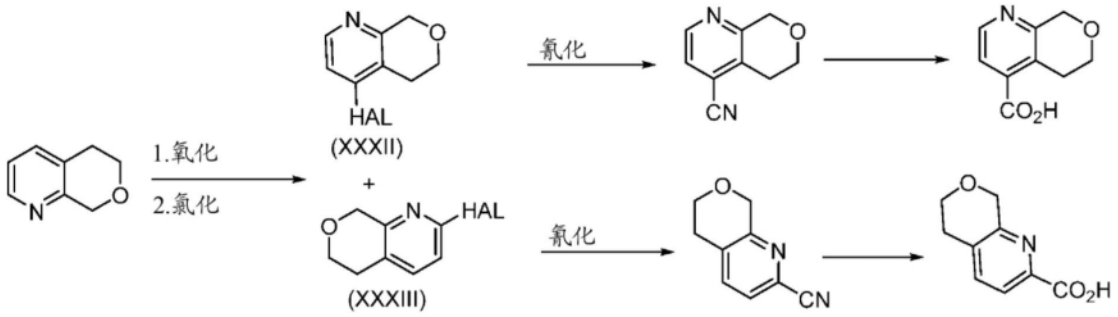
[0674] 根据方案15,在铜催化剂(诸如铜粉、碘化铜(I)等)、无机碱(诸如碳酸铯、碳酸钾、K_3PO_4等)、辅助性二齿胺配体(诸如反式-N,N′-二甲基环己烷-1,2-二胺)的存在下,在惰性高沸点溶剂(诸如硝基苯、甲苯、二甲苯、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)等中,在100℃-200℃范围内的温度下,采用常规或微波加热,式(XXVIII)的任选取代的芳基卤化合物(其中R^f独立地选自:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和OC_{1-4}烷基,HAL为I或Br,并且Z为CH或N,其中仅一个Z可为N)与式(XXIX)的含氮亲核物质(诸如含有2或3个氮成员的5元杂芳基)(其中R^a独立地选自:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基和OC_{1-4}烷基)发生Ullmann型铜介导的置换,得到式(XXX)的化合物。例如,在合适的溶剂(诸如DMF)中,在100℃-140℃范围内的温度下,在微波辐射下,3-碘苯甲酸与3-(三氟甲基)吡唑、碱(诸如碳酸铯)、铜催化剂(诸如CuI)、配体(诸如反式-N,N′-二甲基环己烷-1,2-二胺)反应,得到3-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯甲酸。

[0675] 方案16

[0676] 

[0677] 根据方案16,式(XXX)的化合物(其中Z为CH,并且HET^1为1,2,4-三唑-4-基)以两步法由式(XXXI)的化合物(其中R^f为卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基或OC_{1-4}烷基)制备。在第一步中,在三乙胺、作为路易斯酸的三甲基甲硅烷基氯化物的存在下,在合适的溶剂(诸如吡啶)中,在约100℃的温度下式(XXXI)的化合物(其中R^f为卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基或OC_{1-4}烷基)与二甲酰肼反应约16h,得到1,2,4-三唑-4-基中间体;在第二步中,根据本领域技术人员已知的条件,或如前所述,实现皂化。

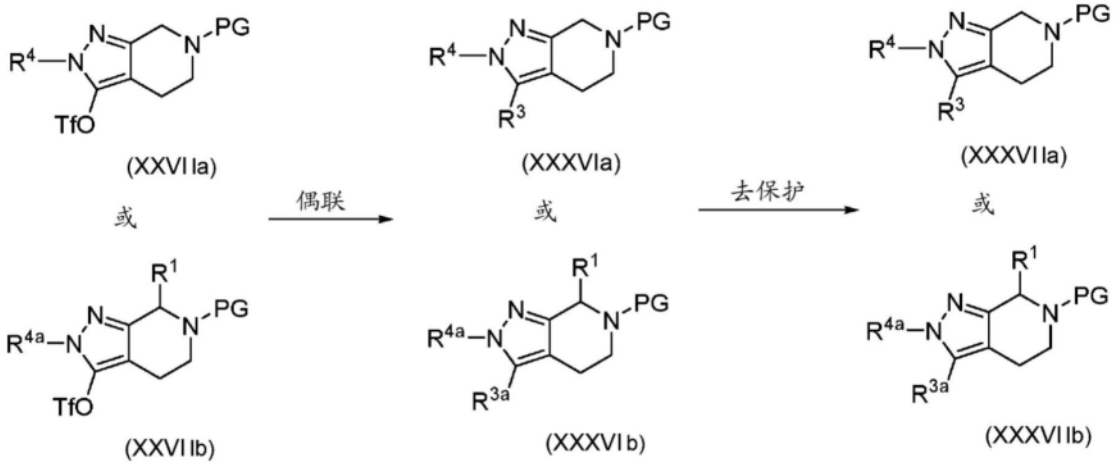
[0678] 方案17

[0679] 

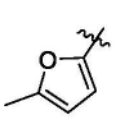
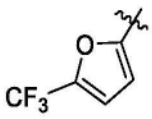
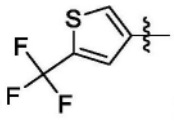
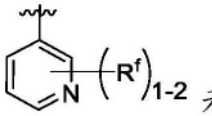
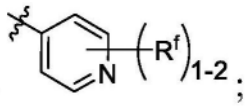
[0680] 根据方案17,通过采用本领域技术人员已知的条件,将5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶(根据Tetrahedron,第45卷第19期,第6211-6220页,1989年中所述的程序制备)氧化来制备5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶1-氧化物。例如,在合适的溶剂(诸如DCM)中,在0℃至25℃范围内的温度下5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶与氧化剂(诸如间氯过氧苯甲酸(mCPBA)反应,得到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶1-氧化物。在合适的溶剂(诸如氯仿等)中,在70℃-90℃范围内的温度下,采用氯化剂(诸如$POCl_3$等)进行卤化,以得到式(XXXII)和(XXXIII)的化合物的混合物(其中HAL为Cl)。在合适的溶剂中,在约90℃的温度下,采用锌、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁和作为亲核物质的氰化锌实现式(XXXII)的(杂)芳基卤化合物的钯催化氰化,持续4天,得到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-甲腈和5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲腈。在合适的溶剂(诸如水、THF、MeOH、乙醇(EtOH)或它们的混合物)中,在室温下,采用合适的碱(诸如NaOH、LiOH等)将5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-甲腈水解,持续约16h,得到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-羧酸。采用先前所述的类似的条件将5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲腈水解,得到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲酰胺,随后在THF中用LiOH处理,得到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-羧酸。

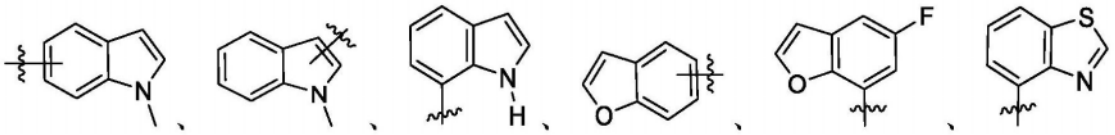
[0681] 根据先前所述的方法,由3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶开始,制备3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-羧酸。

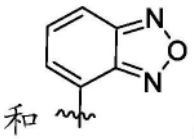
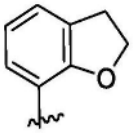
[0682] 方案18

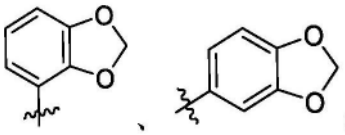
[0683] 

[0684] 根据方案18,式(XXVIIa)的化合物(其中R^4为C_{1-4}烷基,并且PG为BOC)在金属介导的交叉偶联反应中反应,得到式(XXXVIa)的化合物(其中PG为BOC,并且R^3为C_{3-4}环烷基、5-甲基噻吩-2-基、5-(三氟甲基)噻吩-2-基、1H-吲哚-2-基、1-甲基-1H-吲哚-2-基苯基、或被独立地选自卤素或OC_{1-4}卤代烷基的一个或两个成员取代的苯基);例如,在钯催化剂(诸如

[1,1'-双(叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)($PdCl_2$(dtbpf))、四(三苯基膦)钯(0)(Pd(PPh_3)$_4$)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)($PdCl_2$(dppf))、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)、XPhos-Pd-G2预催化剂(氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)等)、碱(诸如K_3PO_4、Na_2CO_3水溶液、Na_2CO_3、Cs_2CO_3等)的存在下,在合适的溶剂(诸如1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧杂环己烷、DMF、水或它们的混合物)中,在60℃至180℃范围内的温度下,采用微波或常规加热,式(XXVIIa)的化合物(其中R^4为C_{1-4}烷基并且PG为BOC)与适当取代的可商购获得的或可合成获得的烷基、环烷基、芳基或杂芳基硼酸、硼酸酯等反应约30分钟至16h,得到式(XXXVIa)的化合物。以类似的方式,式(XXVIIb)的化合物(其中R^1为C_{1-4}烷基;R^{4a}选自:CH_3、CF_2H、CF_3、C_{3-6}环烷基和苯基)在如前所述的金属介导的交叉偶联中与可商购获得的或可合成可获得的烷基、环烷基、芳基或杂芳基硼酸、硼酸酯等反应,得到式(XXXVIb)的化合物(其中R^{3a}选自:(g)苯基;或被各自独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-6}卤代烷基的一个、两个或三个成员取代的苯基;(h)选自以下基团的5元杂芳基:  、  和  ;(i)选自以下基团的6元杂芳基:  和  ;(j)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基:

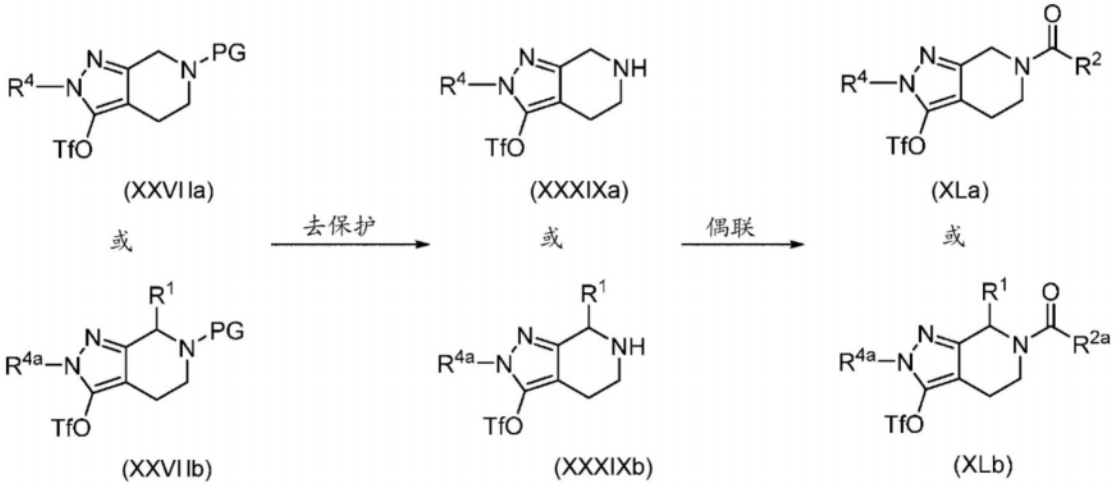


 和(k)选自以下基团的杂环烷基:  、

)。

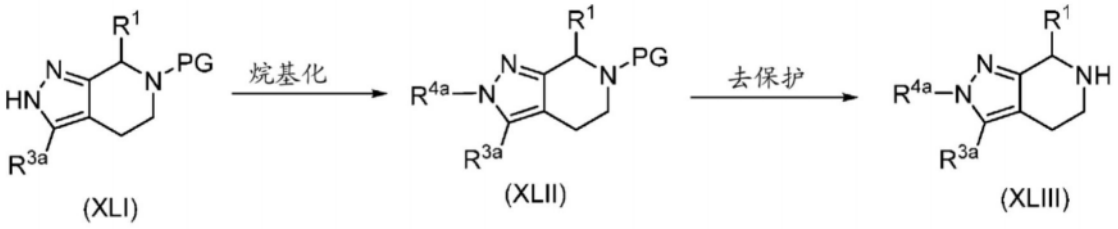
[0685] 根据本领域技术人员已知的程序并采用公认的方法(诸如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《Protective Groups in Organic Synthesis》,第3版,John Wiley&Sons出版社,1999年,第518-525页中所述的那些)实现式(XXXVIa)或(XXXVIb)的化合物上BOC保护基团的脱除。例如,在酸性条件(诸如TFA/CH_2Cl_2、HCl/二氧杂环己烷等)下,得到式(XXXVIIa)和(XXXVIIb)的化合物。

[0686] 方案19

[0687] 

[0688] 根据方案19,根据先前所述的方法脱除式(XXVIIa)和(XXVIIb)的化合物上的BOC保护基团,得到式(XXXIXa)和(XXXIXb)的化合物。式(XLa)的化合物(其中R^4为C_{1-4}烷基,并且R^2为喹啉)由常规的酰胺键形成技术诸如本领域技术人员熟知的偶联反应(诸如HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、BOP(苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐),或酸转变为酰基氯)制备。例如,式(XXXIXa)的化合物(其中R^4为C_{1-4}烷基或苯基)与可商购获得的或可合成获得的(根据上述方案)适当取代的芳基或杂芳基羧酸反应,其中酸用适宜的活化剂(例如碳二亚胺,诸如N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC、EDAC或EDCI))活化,反应任选地在羟基苯并三唑(HOBt)和/或催化剂(诸如4-二甲基氨基吡啶(DMAP))、卤代三氨基鏻盐(诸如(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(BOP)或三吡咯烷基溴化鏻六氟磷酸盐(PyBroP®));适当的吡啶鎓盐诸如2-氯-1-甲基吡啶鎓氯化物;或另一种合适的偶联剂(诸如N,N,N′,N′-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(HBTU)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(T3P®)等)的存在下进行。偶联反应在约0℃至室温范围内的温度下,任选地在叔胺(诸如N-甲基吗啉、N-乙基二异丙基胺(DIEA、DIPEA)或三乙基胺(TEA))的存在下,在合适的溶剂(诸如DCM、THF、DMF等)中进行,得到式(XLa)的化合物。类似地,式(XXXIXb)的化合物以与上文所述相同的方式反应,得到式(XLb)的化合物。

[0689] 方案20

[0690] 

[0691] 根据方案20,式(XLI)的化合物(其中R^1为C_{1-4}烷基,并且R^{3a}为被一个、两个或三个卤素成员取代的苯基)通过采用先前所述的条件,使7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯在金属介导的交叉偶联反应中与可商购获得的或可合成获得的适当取代的苯基硼酸反应来制备。在合适的溶剂(诸如THF

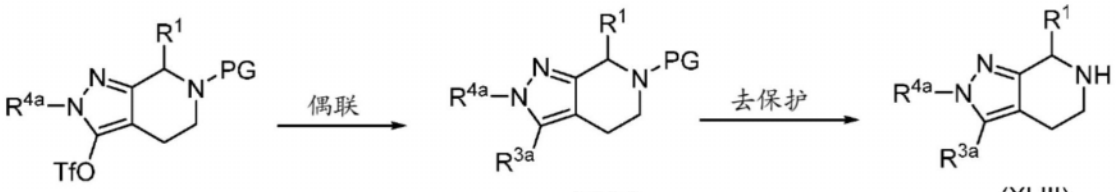
等)中,用合适的烷基化剂(诸如CD_3I)、合适的碱(诸如NaH等)将式(XLI)的化合物烷基化,得到式(XLII)的化合物(其中R^{4a}为CD_3)。

[0692] 在溶剂(诸如DMF等)中,采用2-氯-2,2-二氟乙酸钠、合适的碱(诸如NaH),实现式(XLI)的化合物的二氟甲基化,得到式(XLII)的化合物(其中R^{4a}为CF_2H)。

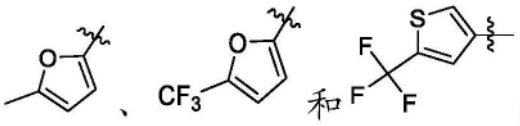
[0693] 式(XLI)的化合物的三氟甲基化以两步法实现。在第一步中,在合适的溶剂(诸如DMF)中,在合适的碱(诸如NaH)的存在下,在高温下与二溴二氟甲烷反应,得到1-溴二氟甲基化中间体。随后在合适的溶剂(诸如DCM)中,在0℃至室温范围内的温度下与四氟硼酸银(I)反应,得到式(XLII)的化合物(其中R^{4a}为CF_3)。

[0694] 根据先前所述的方法脱除BOC保护基团,得到式(XLIII)的化合物。

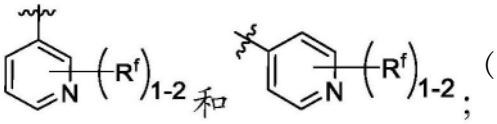
[0695] 方案21

[0696] 

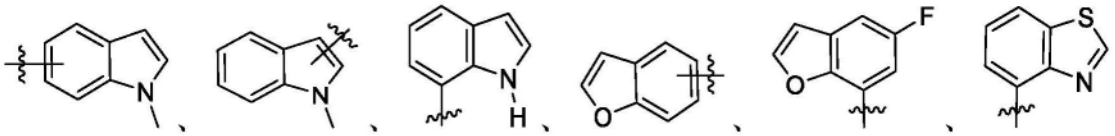
[0697] 根据方案21,式(XXVIIb)的化合物在如前所述的金属介导的交叉偶联反应中与适当取代的可商购获得的或可合成可得的芳基、烷基或杂芳基硼酸偶联,得到式(XLIV)的化合物,其中R^{3a}选自:(g)苯基;或被各自独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基和OC_{1-6}卤代烷基的一个、两个或三个成员取代的苯基;(h)选自以下基团的5元杂芳基:

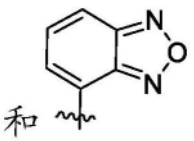


;(i)选自以下基团的6元杂芳基:

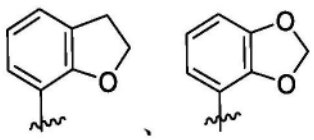


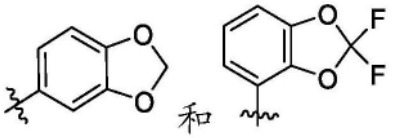
;(j)选自以下基团的5,6-稠合或6,5-稠合杂芳基:





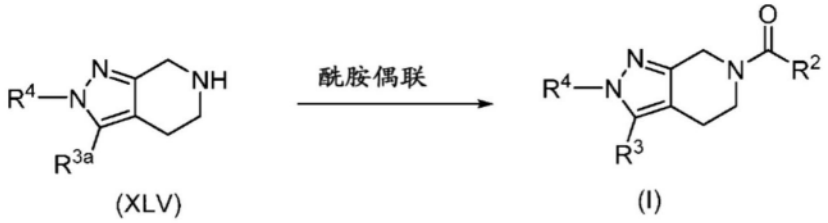
;和(k)选自以下基团的杂环烷基:





;R^{4a}选自:CH_3、CF_2H、CF_3、C_{3-6}环烷基和苯基。随后采用先前所述的方法去保护提供式(XLIII)的化合物。

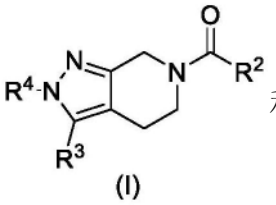
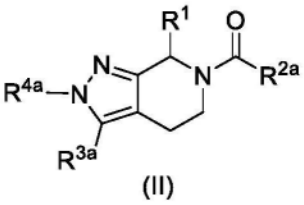
[0698] 方案22



(XLV) (I)

[0699]

(XLIII) (II)

[0700] 根据方案22,根据常规的酰胺键形成技术,诸如先前所述的与适当取代的芳基或杂芳基羧酸的偶联反应,或者通过在合适的溶剂(诸如DCM、THF、乙酸乙酯(EtOAc)等)中采用碱(诸如TEA(三乙胺)等)与适当取代的芳基或杂芳基酰基氯的反应(酸转变为酰基氯),由式(XLV)或(XLIII)的化合物制备式(I)或式(II)的化合物(其中R^1、R^2、R^{2a}、R^3、R^{3a}、R^4和R^{4a}如式(I)的化合物  和式(II)的化合物  的技术方案中所定义)。

(I) (II)

[0701] 在溶剂(诸如乙腈/水)中,用[^{18}F]氟化物、碱(诸如K_2CO_3)将式(II)的化合物(其中R^{2a}为被反应性官能团诸如CH_2CH_2O-Ts取代的苯基)氟化,得到式(II)的化合物(其中R^{2a}为被$CH_2CH_2{}^{18}F$取代的苯基)。

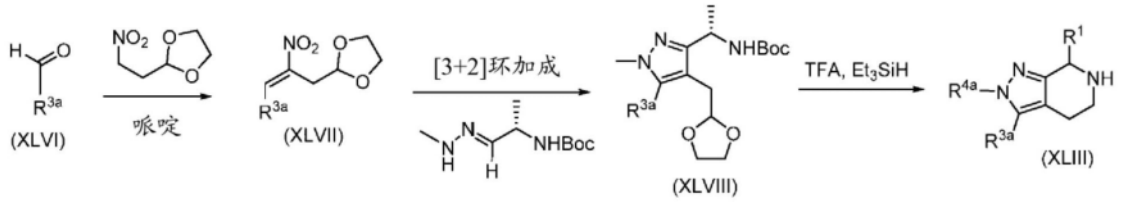
[0702] 用HCl/MeOH将式(II)的化合物(其中R^{2a}为被反应性官能团诸如CH_2CH_2O-THP取代的吲哚)去保护,得到游离的CH_2CH_2OH中间体。随后在合适的溶剂中采用甲苯-对磺酸酐(Ts_2O)、碱(诸如TEA(三乙胺))对OH部分进行甲苯磺酰化,得到甲苯磺酰化的化合物,如先前所述,该甲苯磺酰化的化合物随后用[^{18}F]氟化物氟化,得到式(II)的化合物(其中R^{2a}是被$CH_2CH_2{}^{18}F$取代的吲哚)。

[0703] 在合适的溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中,用氟-2-碘乙烷、合适的碱(诸如Cs_2CO_3、K_2CO_3、NaH等)将式(II)的化合物(其中R^{2a}为1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)烷基化,得到式(II)的化合物(其中R^{2a}为1-(2-氟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)。以类似的方式,在合适的溶剂(诸如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等)中,用MeI、NaH将式(II)的化合物(其中R^{2a}为1H-吲哚-7-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基或1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)烷基化,得到式(II)的化合物(其中R^{2a}为1-甲基-1H-吲哚-7-基、1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基、2-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基、1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基、或3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮)。

[0704] 在合适的溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中,在100℃下将式(II)的化合物(其中R^{2a}为3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)与三甲基环三硼氧烷、合适的催化剂(诸如四(三苯基膦)

钯(0))和合适的碱(诸如碳酸钾)反应,得到式(II)的化合物(其中R^{2a}为3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)。

[0705] 方案23

[0706] 

[0707] 根据方案23,(S)-(1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和甲基肼可在合适的溶剂(诸如THF)中缩合,以得到(S,E)-(1-(2-甲基肼亚基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。在催化量的合适的碱(诸如哌啶)的存在下,在合适的溶剂(诸如甲苯)中,在110℃的温度下用2-(2-硝基乙基)-1,3-二氧杂环戊烷处理可商购获得的或可合成获得的适当取代的式(XLVI)的芳基醛,得到式(XLVII)的化合物(其中R^{3a}和R^{4a}如式(II)中所定义)。

[0708] 吡唑环形成通过(S,E)-(1-(2-甲基肼亚基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯和式(XLVII)的化合物在40℃的温度下的[3+2]环加成反应实现。随后通过在55℃下用三氟乙酸和三乙基硅烷处理进行全面去保护和环化,得到式(XLIII)的化合物。

[0709] 式(I)的化合物(以及式(II)的化合物)可使用本领域普通技术人员已知的方法转变成它们相应的盐。例如,在溶剂(诸如Et_2O、CH_2Cl_2、THF、MeOH、氯仿或异丙醇)中,用三氟乙酸、HCl或柠檬酸处理式(I)的胺(以及式(II)的化合物),得到对应的盐形式。或者,通过反相HPLC纯化条件,获得三氟乙酸或甲酸盐。用极性溶剂(包括极性溶剂的混合物和极性溶剂的水性混合物)或用非极性溶剂(包括非极性溶剂的混合物),通过重结晶可以获得式(I)的化合物(以及式(II)的化合物)的药学上可接受的盐的结晶形式。

[0710] 如果根据本发明的化合物具有至少一个手性中心,则它们可以对映体形式相应地存在。如果化合物具有两个或更多个手性中心,则它们另外可以非对映体形式存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

[0711] 根据上述方案制备的化合物可以通过形式特异性合成或者通过拆分来作为单一形式,诸如单一对映体获得。作为另外一种选择,根据上述方案制备的化合物可作为各种形式的混合物,诸如外消旋混合物(1:1)或非外消旋混合物(非1:1)获得。在获得对映体的外消旋混合物和非外消旋混合物的情况中,可以使用本领域普通技术人员已知的常规分离方法如手性层析、重结晶、非对映体盐形成法、衍生成非对映体加合物、生物转化或酶促转化来分离单一对映体。在获得区域异构体混合物或非对映体混合物的情下,如适用,可以使用常规方法如层析法或结晶来分离单一异构体。

[0712] 提供如下具体实施例来进一步说明本发明和各种优选实施方案。

[0713] 实施例

[0714] 在获得下文实施例中描述的化合物和相应的分析数据时,除非另外指明,否则遵循以下实验和分析方案。

[0715] 除非另外指明,否则反应混合物均在室温(rt)和氮气气氛下进行磁力搅拌。在将溶液"干燥"的情况下,它们通常是经诸如Na_2SO_4或$MgSO_4$之类的干燥剂进行干燥。在将混合物、溶液和提取物"浓缩"的情况下,它们通常是在旋转蒸发仪上进行减压浓缩。微波照射条

件下的反应是在Biotage Initiator或CEM(微波反应器)Discover仪中进行的。

[0716] 对于在连续流动条件下进行的反应,除非另有说明,否则"流过LTF-VS混合器"是指使用通过1/16"PTFE管连接到LTF-VS混合器的Chemyx Fusion 100Touch注射泵(Little Things Factory GmbH(http://www.ltf-gmbh.com)。

[0717] 使用预充填管柱,在硅胶(SiO_2)上进行正相硅胶色谱(FCC)。

[0718] 制备性反相高效液相色谱(RP HPLC)在以下设备中的任一个上进行:

[0719] 方法A:Agilent HPLC,其具有Xterra Prep RP18柱(5μm,30mm×100mm或50mm×150mm)或XBridge C18 OBD柱(5μM,30mm×100mm或50mm×150mm),并且使流动相5% ACN的20mM NH_4OH溶液保持2分钟,然后在15分钟内阶升至5%-99% ACN,接着在99% ACN下保持5分钟,流量为40mL/min或80mL/min。

[0720] 或

[0721] 方法B:Shimadzu LC-8A系列HPLC,其具有Inertsil ODS-3柱(3μm,30mm×100mm,T=45℃),使流动相5% ACN的H_2O溶液(均具有0.05% TFA)保持1分钟,然后在6分钟内阶升至5%-99% ACN,接着在99% ACN下保持3分钟,流量为80mL/min。

[0722] 或

[0723] 方法C:Shimadzu LC-8A系列HPLC,其具有XBridge C18 OBD柱(5μm,50mm×100mm),使流动相5% ACN的H_2O溶液(均具有0.05%TFA)保持1分钟,然后在14分钟内阶升至5%-99% ACN,接着在99%ACN下保持10分钟,流量为80mL/min。

[0724] 或

[0725] 方法D:Gilson HPLC,其具有XBridge C18柱(5μm,100mm×50mm),流动相为5%-99% ACN的20mM NH_4OH溶液,进行10分钟,然后在99ACN下保持2分钟,流量为80mL/min。

[0726] 或

[0727] 方法E:ACCQ Prep HPLC,其具有XBridge C18 OBD柱(5μm,50mm×100mm),使流动相5% ACN的H_2O溶液(均具有0.05% TFA)保持1分钟,然后在12分钟内阶升至5%-95% ACN,接着在95% ACN下保持2分钟,流量为80mL/min。

[0728] 制备性超临界流体高效液相色谱(SFC)是在Jasco制备性SFC系统,来自Berger instruments的APS1010系统或SFC-PICLAB-PREP 200(PIC SOLUTION,Avignon,France)上进行的。分离在100巴至150巴下以40mL/min至60mL/min范围内的流量进行。将柱加热到35℃至40℃。

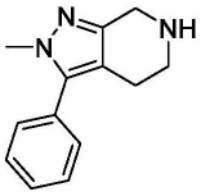
[0729] 除非另外指明,否则质谱(MS)是在Agilent 1100系列MSD上使用电喷雾电离(ESI),以正离子模式获得。计算的质量(calcd.)对应于精确质量。

[0730] 核磁共振(NMR)谱是在Bruker DRX型光谱仪上获得。多重度的定义如下:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=宽峰。应当理解,对于包含可交换质子的化合物而言,所述质子在NMR光谱中可能可见或可能不可见,这取决于用于进行NMR光谱的溶剂的选择以及溶液中化合物的浓度。

[0731] 使用ChemDraw Ultra 17.1(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或OEMetaChem V1.4.0.4(Open Eye)生成化学名。

[0732] 命名为R*或S*的化合物是绝对构型未确定的对映体纯化合物。

[0733] 中间体1:2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0734] 

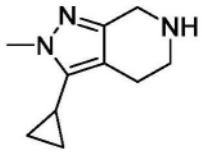
[0735] 步骤A:2-甲基-3-氧代-1,4,5,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向4-乙基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯(8.89g,32.8mmol)在乙酸(100mL)中的混合物中加入甲基肼(2.6mL,49.7mmol,0.88g/mL),并且在80℃下将反应体系搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。纯化(FCC,硅胶(SiO_2)柱色谱法,用乙酸乙酯(EtOAc):甲醇(10:1)洗脱)得到黄色泡沫状标题化合物(8.11g,32.0mmol,97%)。MS(ESI):$C_{12}H_9N_3O_3$的质量计算值为253.1;m/z实测值为254.2$[M+H]^+$。

[0736] 步骤B:2-甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向2-甲基-3-氧代-1,4,5,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(8.70g,34.3mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(DIEA/DIPEA)(6.55mL,37.9mmol,0.747g/mL)和N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)(13.5g,37.8mmol)。将反应混合物在室温(rt)下搅拌8小时,并在减压下浓缩。纯化(FCC,硅胶(SiO_2)柱色谱法,用庚烷:乙酸乙酯(6:1→4:1)洗脱)得到无色油状标题化合物(9.55g,24.8mmol,72%)物。MS(ESI):$C_{13}H_{18}F_3N_3O_5S$的质量计算值为385.1;m/z实测值为330.0$[M+2H-tBu]^+$。

[0737] 步骤C:2-甲基-3-苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向2-甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(2.14g,5.55mmol)在1,4-二氧杂环己烷(60mL)中的溶液中加入苯基硼酸(940mg,7.71mmol)、碳酸钠水溶液(2M,8.3mL,16.6mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(320mg,0.277mmol)。将反应混合物在65℃下并在氩气下搅拌18h,并减压浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯(EtOAc)(50mL)中,用1M氢氧化钠(2×60mL)、盐水(1×90mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法,用庚烷:乙酸乙酯(4:1)洗脱来纯化残余物,以得到黄色粉末状标题化合物(1.51g,4.42mmol,86%)。MS(ESI):$C_{18}H_{23}N_3O_2$的质量计算值为313.2;m/z实测值为314.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.39(m,5H),4.44(s,2H),3.74(s,3H),3.53(t,J=5.8Hz,2H),2.55-2.43(m,2H),1.43(s,9H)。

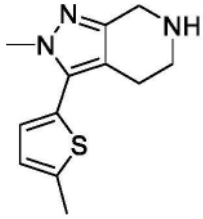
[0738] 步骤D:2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶。在0℃下,向2-甲基-3-苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(6.41g,20.5mmol)在二氯甲烷(65mL)中的混合物中加入三氟乙酸(TFA)(15.5mL,203mmol,1.49g/mL),并且将反应体系在室温下搅拌18h。将反应混合物倒入饱和碳酸钠(250mL)中并分离层。用二氯甲烷(2×200mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(2×150mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到黄色粉末状标题化合物(4.00g,18.8mmol,91%)。MS(ESI):$C_{13}H_{15}N_3$的质量计算值为213.1;m/z为214.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.53-7.48(m,2H),7.44-7.39(m,3H),3.74-3.69(m,5H),3.35-3.27(m,1H),2.83(t,J=5.7Hz,2H),2.41(t,J=5.7Hz,2H)。

[0739] 中间体2:3-环丙基-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0740] 

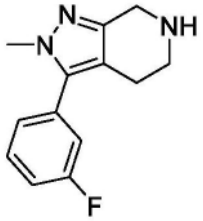
[0741] 以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用环丙基硼酸代替苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_{15}N_3$的质量计算值为177.1;m/z实测值为178.1[M+H]$^+$。

[0742] 中间体3:2-甲基-3-(5-甲基噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0743] 

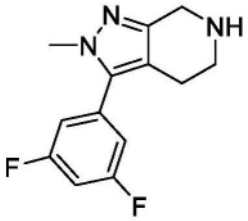
[0744] 以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{12}H_{15}N_3S$的质量计算值为233.1;m/z实测值为234.1[M+H]$^+$。

[0745] 中间体4:3-(3-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0746] 

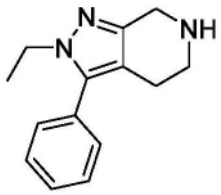
[0747] 以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用3-氟苯基硼酸代替苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{13}H_{14}FN_3$的质量计算值为231.1;m/z实测值为232.1[M+H]$^+$。

[0748] 中间体5:3-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0749] 

[0750] 以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用3,5-二氟苯基硼酸代替苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{13}H_{13}F_2N_3$的质量计算值为249.1;m/z实测值为250.1[M+H]$^+$。

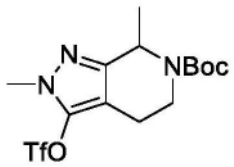
[0751] 中间体6:2-乙基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0752] 

[0753] 以类似于中间体1的方式,在步骤A中使用乙基肼盐酸盐代替甲基肼来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{13}H_{21}N_3O_3$的质量计算值为267.2;m/z实测值为268.2[M+H]$^+$。

[0754] 中间体7:2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并

[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

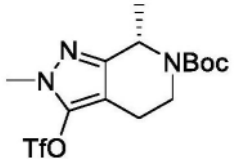
[0755] 

[0756] 步骤A:2-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)-4-乙酯。在10分钟内,向2-甲基-3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(5g,23.4mmol)在四氢呋喃(THF)(35mL)中的冷却的(-78℃)溶液中滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M的THF溶液,28.1mL,28.1mmol)。将搅拌在-78℃下保持30分钟,然后在-78℃下,在10分钟内滴加氰基甲酸乙酯(3.0mL,30.4mmol)在THF(15mL)中的溶液。使反应混合物在-78℃下搅拌2h,然后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将水层用EtOAc(2×100mL)萃取,将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2;0-30% EtOAc/己烷)纯化,以得到油状标题化合物(3.5g,52%收率)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ4.26-4.10(m,2H),2.79(s,1H),2.34-2.14(m,2H),1.47(d,J=27.0Hz,2H),1.40(s,9H),1.36(s,1H),1.29(d,J=6.9Hz,3H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。

[0757] 步骤B:2,7-二甲基-3-氧代-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向[2-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)-4-乙酯](3.5g,12.1mmol)在甲苯(40.0mL)中的溶液中加入甲基肼(0.96mL,18.1mmol)。将反应混合物在110℃下回流3h。将反应混合物冷却至室温并真空除去溶剂。纯化(FCC,SiO_2;0-10% DCM-MeOH)得到油状标题化合物(2.7g,83%收率)。MS(ESI):$C_{13}H_{21}N_3O_3$的质量计算值为267.2;m/z实测值为268.1$[M+H]^+$。

[0758] 步骤C:2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向2,7-二甲基-3-氧代-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(2.7g,10.1mmol)在二氯甲烷(45.0mL)中的溶液中加入二异丙基乙胺(1.9mL,11.1mmol),之后加入1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(4.0g,11.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时并真空浓缩。将粗制残余物通过快速色谱法(SiO_2;0-20%己烷-EtOAc)纯化,以得到油状标题化合物(3.8g,86%收率)。MS(ESI):$C_{14}H_{20}F_3N_3O_5S$的质量计算值为399.1;m/z实测值为344.0$[M+2H-{}^tBu]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.23(s,1H),4.25(s,1H),3.70(s,3H),2.85(s,1H),2.47(dtd,J=30.7,15.4,4.0Hz,2H),1.41(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[0759] 中间体8:(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0760] 

[0761] 方法A:

[0762] 通过手性SFC色谱法(固定相:Whelk-O1(S,S)5μm250mm*21.2mm,流动相:90%CO_2,10%iPrOH)纯化外消旋的2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯—中间体7(8.1g,18.5mmol),得到3.6g标题化合物。

$[\alpha]^{20}_{D}$=+100.3(c=1.0,MeOH)。MS(ESI):$C_{14}H_{20}F_3N_3O_5S$的质量计算值为399.1;m/z实测值为344.0$[M+2H-^tBu]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.23(s,1H),4.25(s,1H),3.70(s,3H),2.85(s,1H),2.47(dtd,J=30.7,15.4,4.0Hz,2H),1.41(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[0763] 方法B:

[0764] 步骤A:(S)-4-((1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)氨基)丁酸乙酯。在20℃-30℃下向50L反应器中依次加入DMF(21L,6V)、L-丙氨酸乙酯盐酸盐(6.13kg,2.0当量,90%w/w)、K_2HPO_4(10.94kg,3.5当量)和KI(2.98kg,1.0当量)。将所得的混合物温热至50℃-55℃并在该温度下保持30min。然后在1h内滴加4-溴丁酸乙酯(3.50kg,1.0当量)在二甲基甲酰胺(DMF)(7L,2V)中的溶液,同时将温度保持在50℃-55℃。将混合物在50℃-55℃下搅拌3h。反应完成后,将反应混合物冷却至20℃-30℃并转移到另一个反应器中,然后加入水(87.5L,25V)。用叔丁基甲基醚(MTBE)(17.5L×4)萃取所得的混合物。收集有机相并用盐水(17.5L)洗涤。将有机相与来自其他两个批次的有机相合并(1.00kg批次和2.50kg批次)。然后将溶液在40℃-45℃下真空浓缩,以得到浅黄色油状6.8kg标题化合物(通过Q-NMR测定,94%w/w),收率为82.2%。^1H NMR($CDCl_3$,300MHz)δ4.26-4.12(m,3H),4.12(d,J=7.1Hz,1H),3.35(q,J=7.0Hz,1H),2.68(dt,J=11.4,7.0Hz,1H),2.55(dt,J=11.4,7.1Hz,1H),2.38(t,J=7.3Hz,2H),1.84(q,J=6.9Hz,1H),1.36-1.17(m,9H)。

[0765] 步骤 B:(S)-4-((叔丁氧羰基)(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)氨基)丁酸乙酯。在20℃-30℃下,向20L反应器中加入粗制(S)-4-((1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)氨基)丁酸乙酯(3.5kg,1.0当量)、四氢呋喃(THF)(10L,3V)和二碳酸二叔丁酯(3.5kg,1.05当量)。将所得的混合物温热至55℃-60℃并在该温度下保持3h。反应完成后,将反应混合物在40℃-45℃下真空浓缩,以得到黄色油状5624g标题化合物,其纯度为87.2%(GC)和99.1%ee。粗制产物用于下一步骤而无需进一步纯化。^1H NMR($CDCl_3$,400MHz,)δ4.43-3.92(m,5H),3.53-3.31(m,1H),3.24-3.03(m,1H),2.47-2.28(m,2H),1.98-1.87(m,2H),1.54(s,3H),1.51-1.40(m,11H),1.33-1.22(m,7H)。

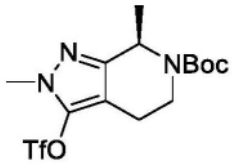
[0766] 步骤 C:(2S)-2-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)-4-乙酯。在20℃-30℃下,向10L四颈烧瓶中加入粗制(S)-4-((叔丁氧羰基)(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)氨基)丁酸乙酯(450g,87%纯度,1.9mol,1.0当量)和THF(2.25L,5V)。在将混合物冷却至-40℃至-30℃后,滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(LiHMDS)(1M的THF溶液,2.9L,2.9mol,1.5当量),同时将温度保持在-40℃至-30℃。将所得的反应混合物温热至10℃-20℃并在该温度下保持1h。在反应完成后,将反应混合物与其他两批混合,然后倒入柠檬酸水溶液(408.6g于2250mL H_2O中,2.9mol,1.5当量)中。相分离后,用MTBE(12L,10V)再次萃取水层,将合并的有机层依次用盐水(9L×2)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,然后真空浓缩,得到粗制产物。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至20/1)纯化,粗制产物得到标题化合物(1100g),其纯度为99%,经过两个步骤后收率为70%。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ4.26-4.10(m,2H),2.79(s,1H),2.34-2.14(m,2H),1.47(d,J=27.0Hz,2H),1.40(s,9H),1.36(s,1H),1.29(d,J=6.9Hz,3H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。

[0767] 步骤D:(7S)-2,7-二甲基-3-氧代-2,3,3a,4,5,7-六氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。在20℃-30℃下,向10L四颈烧瓶中加入甲基肼硫酸盐(360g,2.5mol,1.5当量)、EtOH(5L,10.6V)和DIEA(399mL,2.4mol,1.45当量)。在30min内将所得的混合物温热至

75℃-80℃。然后在20min内滴加(2S)-2-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙酯(495g粗品,测定重量470g,1.6mol,1.0当量)在EtOH(500mL)中的溶液,同时将温度保持在75℃-80℃。将所得的混合物在75℃-80℃下搅拌4h。反应完成后,将反应混合物真空浓缩。将所得的残余物与来自另一470g批次的残余物合并。用DCM(8L,8.5V)、H_2O(2L,2.7V)和盐水(2.5L,2.7V)稀释合并的残余物。相分离后,用DCM(2L×2)再次萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,然后真空浓缩,得到标题化合物,将其用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_{13}H_{21}N_3O_3$的质量计算值为267.2;m/z实测值为268.1$[M+H]^+$。

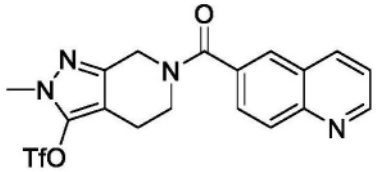
[0768] 步骤E:(S)-2,7-甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-羧酸叔丁酯。在20℃-30℃下,向10L四颈烧瓶中加入(7S)-2,7-二甲基-3-氧代-2,3,3a,4,5,7-六氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(940g,3.3mol,1.0当量)、DCM(6L,6.4V)和DIEA(550mL,3.3mol,1.0当量)。在将混合物冷却至10℃-20℃后,分批加入N-(5-氯-2-吡啶基)双(三氟甲磺酰亚胺)(902g,2.3mol,0.7当量),同时将温度保持在10℃-20℃。加入另外的N-(5-氯-2-吡啶基)双(三氟甲磺酰亚胺)(232g,0.6mol,0.18当量)。搅拌过夜后,HPLC显示反应已完成。然后将反应混合物真空浓缩,接着用硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至8/1)纯化,得到1106g标题化合物,其纯度为99%(经过两个步骤后收率为84%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.19(br,1H),4.30(br,1H),3.78(s,3H),2.99-2.85(m,1H),2.59-2.52(m,1H),1.48(s,10H),1.41(d,J=6.4Hz,3H)。

[0769] 中间体9:(R)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0770] 

[0771] 通过手性SFC色谱法(固定相:Whelk-O1(S,S)5μm250mm*21.2mm,流动相:90%CO_2,10%iPrOH)纯化外消旋的2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯—中间体7(8.1g,18.5mmol),得到3.8g标题化合物。$[\alpha]^{20}_D$=-92.6(c=1.0,MeOH)。MS(ESI):$C_{14}H_{20}F_3N_3O_5S$的质量计算值为399.1;m/z实测值为344.0$[M+2H-^tBu]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.23(s,1H),4.25(s,1H),3.70(s,3H),2.85(s,1H),2.47(dtd,J=30.7,15.4,4.0Hz,2H),1.41(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[0772] 中间体10:2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯。

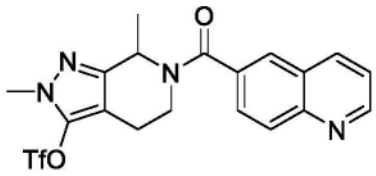
[0773] 

[0774] 步骤A:2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯。向中间体1步骤C的[2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯](1g,2.60mmol)于二氯甲烷(7.8mL)中的溶液中加入三氟乙酸(TFA)(7.8mL,101mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min,然后真空浓缩。通过制备型HPLC(高

效液相色谱法)纯化残余物,以得到黄色固体状标题化合物(354mg,48%收率)。MS(ESI):$C_8H_{10}F_3N_3O_3S$的质量计算值为285.0;m/z实测值为286.1$[M+H]^+$。

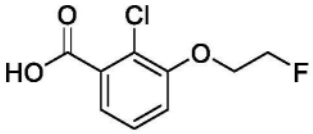
[0775] 步骤B:2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯。向2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(354mg,1.24mmol)和喹啉-6-羧酸(236mg,1.37mmol)在二氯甲烷(5.3mL)中的溶液中加入HATU(708mg,1.86mmol),然后加入DIPEA(0.64mL,3.72mmol)。将反应混合物在36℃下搅拌4.5h,然后用二氯甲烷(DCM)和H_2O稀释。分离层,用DCM萃取水层(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-20% MeOH的DCM溶液)纯化残余物,以得到无定形固体状标题化合物(241mg,44%收率)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}F_3N_4O_4S$的质量计算值为440.1;m/z实测值为441.0$[M+H]^+$。

[0776] 中间体11:2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯。

[0777] 

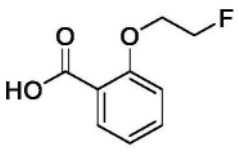
[0778] 以类似于中间体10的方式,在步骤A中使用2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7)代替[2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯]来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{17}F_3N_4O_4S$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.0$[M+H]^+$。

[0779] 中间体12:2-氯-3-(2-氟乙氧基)苯甲酸。

[0780] 

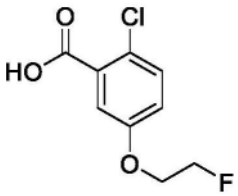
[0781] 在室温下将2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯(150mg,0.80mmol)、1-氟-2-碘乙烷(167mg,0.97mmol)和碳酸铯(392mg,1.2mmol)在二甲基甲酰胺(DMF)(3.1mL)中的溶液搅拌16h。将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯(EtOAc)(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC SiO_2,EtOAc的己烷溶液(0%至25%))得到黄色油状物(183mg,98%)。将油状物(183mg,0.79mmol)进一步稀释于四氢呋喃(THF)(6.4mL)和水(0.28mL)中。加入氢氧化锂一水合物(264mg,6.3mmol)。将反应混合物密封并加热至85℃并持续19h,然后冷却。将反应混合物减压浓缩,并且将所得的粗制产物用HCl(1M,水溶液,6.3mL,6.3mmol)中和。将所得的粗制固体过滤并干燥,得到标题产物(102mg,59%),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_9H_8ClFO_3$的质量计算值为218.0;m/z实测值为217.0$[M-H]^-$。

[0782] 中间体13:2-(2-氟乙氧基)苯甲酸。

[0783] 

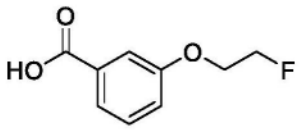
[0784] 以类似于中间体12的方式,使用2-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯来制备标题化合物。粗制产物无需纯化即可直接使用。

[0785] 中间体14:2-氯-5-(2-氟乙氧基)苯甲酸。

[0786] 

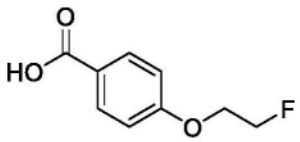
[0787] 以类似于中间体12的方式,使用2-氯-5-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8ClFO_3$的质量计算值为218.0;m/z实测值为217.0$[M-H]^-$。

[0788] 中间体15:3-(2-氟乙氧基)苯甲酸。

[0789] 

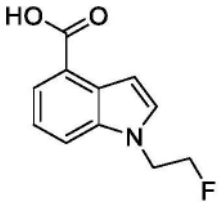
[0790] 以类似于中间体12的方式,使用3-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_9FO_3$的质量计算值为184.1;m/z实测值为183.0$[M-H]^-$。

[0791] 中间体16:4-(2-氟乙氧基)苯甲酸。

[0792] 

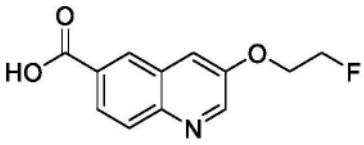
[0793] 以类似于中间体12的方式,使用4-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_9FO_3$的质量计算值为184.1;m/z实测值为183.0$[M-H]^-$。

[0794] 中间体17:1-(2-氟乙基)-1H-吲哚-4-羧酸。

[0795] 

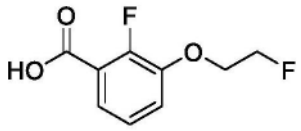
[0796] 以类似于中间体12的方式,使用吲哚-4-羧酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{11}H_{10}FNO_2$的质量计算值为207.1;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。

[0797] 中间体18:3-(2-氟乙氧基)喹啉-6-羧酸。

[0798] 

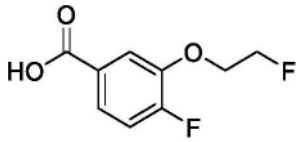
[0799] 以类似于中间体12的方式,使用3-羟基喹啉-6-羧酸代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯并使用NaOH代替LiOH来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{12}H_{10}FNO_3$的质量计算值为235.1;m/z实测值为236.2$[M+H]^+$。

[0800] 中间体19:2-氟-3-(2-氟乙氧基)苯甲酸。

[0801] 

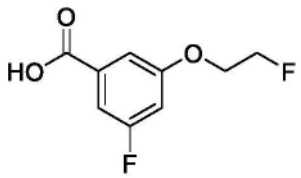
[0802] 以类似于中间体12的方式,使用2-氟-3-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯并使用NaOH代替LiOH来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8F_2O_3$的质量计算值为202.0;m/z实测值为201.0[M-H]$^-$。

[0803] 中间体20:4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯甲酸

[0804] 

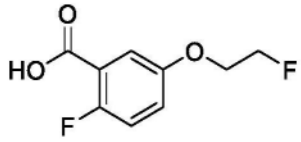
[0805] 以类似于中间体12的方式,使用4-氟-3-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯并使用NaOH代替LiOH来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8F_2O_3$的质量计算值为202.0;m/z实测值为201.0[M-H]$^-$。

[0806] 中间体21:5-氟-3-(2-氟乙氧基)苯甲酸

[0807] 

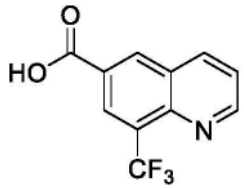
[0808] 以类似于中间体12的方式,使用5-氟-3-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯并使用NaOH代替LiOH来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8F_2O_3$的质量计算值为202.0;m/z实测值为201.0[M-H]$^-$。

[0809] 中间体22:2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯甲酸。

[0810] 

[0811] 以类似于中间体12的方式,使用2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯并使用NaOH代替LiOH来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8F_2O_3$的质量计算值为202.0;m/z实测值为201.0[M-H]$^-$。

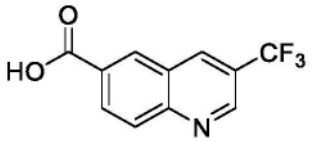
[0812] 中间体23:8-(三氟甲基)喹啉-6-羧酸。

[0813] 

[0814] 将4-氨基-3-(三氟甲基)苯甲酸(870mg,4.24mmol)、甘油(0.62mL,8.49mmol)和3-硝基苯磺酸钠盐(4.30g,19.1mmol)在75%H_2SO_4水溶液中的混合物加热至100℃并持续3h,然后加热至140℃,再保持1h。将反应混合物冷却至室温,并且通过小心地加入20% NaOH水溶液,将反应混合物的pH调节至pH 7。过滤所得的悬浮液,并收集固体,以得到棕色固体状标题化合物。用EtOAc萃取滤液(3次),并且将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,

以得到另外的棕色固体状物质,为。MS(ESI):$C_{11}H_6F_3NO_2$的质量计算值为241.0;m/z实测值为242.0$[M+H]^+$。

[0815] 中间体24:3-(三氟甲基)喹啉-6-羧酸。

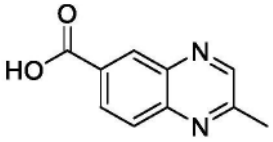
[0816] 

[0817] 步骤A:3-碘代喹啉-6-羧酸甲酯。向喹啉-6-羧酸甲酯(4.0g,21.4mmol)在乙酸(AcOH)(35mL)中的溶液中加入N-碘琥珀酰亚胺(NIS)(7.21g,35.1mmol)。将反应混合物加热至100℃并持续2h。冷却至室温后,将反应混合物倒入在冰浴中冷却的饱和Na_2CO_3水溶液中。经由真空过滤收集所得沉淀物,并且在热甲醇(MeOH)中研磨,以得到白色固体状标题化合物(2.86g,43%收率)。MS(ESI):$C_{11}H_8INO_2$的质量计算值为313.0;m/z实测值为314.0$[M+H]^+$。

[0818] 步骤B:3-(三氟甲基)喹啉-6-羧酸甲酯。向微波小瓶中装入3-碘代喹啉-6-羧酸甲酯(150mg,0.48mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(0.15mL,1.20mmol)、碘化铜(I)(228mg,1.20mmol)、DMPU(0.33mL,2.71mmol)和DMF(3.0mL)。将顶部空间在真空下抽空并用N_2再填充(3次),然后将反应混合物在微波辐射下在130℃下加热30min。将反应混合物在硅藻土垫(Celite®)上过滤,用MeOH洗脱。将滤液浓缩,将残余物溶于EtOAc中,并用饱和NH_4Cl水溶液洗涤该溶液。将水层用EtOAc萃取(3次),并用盐水(3次)洗涤合并的有机物,经Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。纯化(FCC,SiO_2,0-50% EtOAc的己烷溶液)得到标题化合物(16mg,13%收率)。MS(ESI):$C_{12}H_8F_3NO_2$的质量计算值为255.1;m/z实测值为256.1$[M+H]^+$。

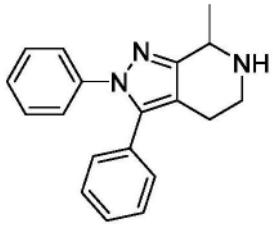
[0819] 步骤C:3-(三氟甲基)喹啉-6-羧酸。将3-(三氟甲基)喹啉-6-羧酸甲酯(25mg,98.0μmol)、NaOH(7.8mg,0.2mmol)和H_2O(20μL,1.11mmol)在1:1THF:MeOH(0.4mL)中的混合物加热至60℃并持续2h。使反应冷却至室温,并且真空除去溶剂。将所得的粗制产物溶于H_2O中,并且用2N HCl将反应混合物酸化至pH 5。经由真空过滤收集所得沉淀物,以得到白色固体状标题化合物。MS(ESI):$C_{11}H_6F_3NO_2$的质量计算值为241.0;m/z实测值为242.0$[M+H]^+$。

[0820] 中间体25:2-甲基喹喔啉-6-羧酸。

[0821] 

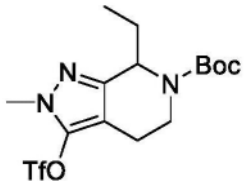
[0822] 向3,4-二氨基苯甲酸(500mg,3.3mmol)在乙醇(EtOH)(4.0mL)中的溶液中加入2-氧代丙醛(0.45mL,6.6mmol)。将反应混合物在80℃下回流16小时(h/hrs)。将反应混合物冷却至室温,并真空除去溶剂。粗制产物用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_{10}H_8N_2O_2$的质量计算值为188.0,m/z实测值为189.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.38(s,1H),8.96(s,1H),8.62-8.49(m,1H),8.31-8.19(m,1H),8.17-7.95(m,1H),2.75(d,J=1.6Hz,3H)。

[0823] 中间体26:7-甲基-2,3-二苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0824] 

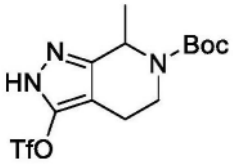
[0825] 以类似于中间体1的方式,在步骤A中使用2-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙酯代替4-乙基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯并使用苯基肼代替甲基肼来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{19}N_3$的质量计算值为289.1;m/z实测值为290.1$[M+H]^+$。

[0826] 中间体27:7-乙基-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0827] 

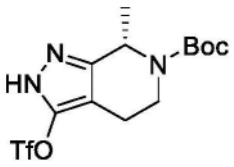
[0828] 以类似于中间体7的方式,在步骤A中使用2-乙基-3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯代替2-甲基-3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯来制备标题化合物:^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.20-4.96(m,1H),4.48-4.14(m,1H),3.78(s,3H),3.05-2.85(m,1H),2.67-2.53(m,1H),2.52-2.44(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.78-1.68(m,1H),1.48(s,9H),1.03(t,J=7.4Hz,3H)。

[0829] 中间体28:7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0830] 

[0831] 以类似于中间体7的方式,在步骤B中使用水合肼代替甲基肼来制备标题化合物。通过硅胶色谱法(0-20% EtOAc/己烷,在220nm波长下)纯化粗制残余物,以得到油状标题化合物(550mg,51%收率)。MS(ESI):$C_{13}H_{18}F_3N_3O_5S$的质量计算值为385.1;m/z实测值为329.1$[M+2H-{}^tBu]^+$。

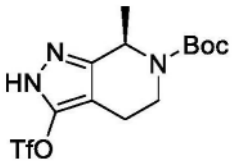
[0832] 中间体29:(S)-7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0833] 

[0834] 通过手性SFC色谱法(固定相:CHIRALPAK IC 5μm250mm*30mm,流动相:87% CO_2,13% MeOH,保留时间=0.86min)纯化7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯—中间体28,得到为纯对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{13}H_{18}F_3N_3O_5S$的质量计算值为385.1;m/z实测值为329.1$[M+2H-{}^tBu]^+$。

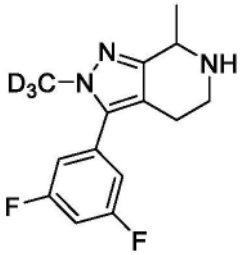
[0835] 中间体30:(R)-7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并

[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0836] 

[0837] 通过手性SFC色谱法(固定相:CHIRALPAK IC 5μm250mm*30mm,流动相:87% CO_2,13% MeOH,保留时间=1.79min)纯化7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯—中间体28,得到为纯对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{13}H_{18}F_3N_3O_5S$的质量计算值为385.1;m/z实测值为329.1[M+2H-^{t}Bu]$^+$。

[0838] 中间体31:3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0839] 

[0840] 步骤A:3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体28)代替2-甲基-3-(三氟甲基磺酰基氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯并使用3,5-二氟苯基硼酸代替苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{18}H_{21}F_2N_3O_2$的质量计算值为349.1;m/z实测值为294.0[M+2H-^{t}Bu]$^+$。

[0841] 步骤B:3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(200mg,0.6mmol)在THF(2.0mL)中的冰冷溶液中加入60重量%氢化钠/矿物油(24mg,0.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30min,然后加入碘甲烷-d_3(40μL,0.6mmol)。将搅拌在0℃下保持1h,并且将粗制混合物用水猝灭,然后用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,并通过反相HPLC(XBridge C18柱(5μm,100mm×4.6mm),流动相:10%-100% ACN的20mM NH_4OH溶液)纯化,以得到白色固体状标题化合物(33mg,16%收率)。MS(ESI):$C_{19}H_{20}D_3F_2N_3O_2$的质量计算值为366.1;m/z实测值为311.1[M+2H-^{t}Bu]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.39-7.20(m,3H),5.09(s,1H),4.12(s,1H),2.92(s,1H),2.70-2.57(m,1H),2.44-2.30(m,1H),1.43(s,9H),1.35(d,J=6.7Hz,3H)。

[0842] 步骤C:3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。向3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(28mg,0.075mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA,并且将混合物在室温下搅拌1h。将溶剂真空浓缩,并且将粗制残余物用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_{14}H_{12}D_3F_2N_3$的质量计算值为266.1;m/z实测值为267.1[M+H]$^+$。

[0843] 中间体32:2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并

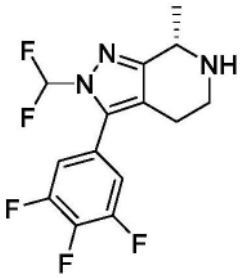
[3,4-c]吡啶。

[0844]

[0845] 步骤A:2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向中间体31步骤A的3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(125mg,0.36mmol)在DMF(5.0mL)中的冰冷溶液中加入60重量%氢化钠/矿物油(36mg,0.9mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后加入2-氯-2,2-二氟乙酸钠(136mg,0.9mmol)。将反应加热至80℃并持续2h,然后冷却至室温,之后用水淬灭并且用EtOAc萃取水层(3次)。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,真空浓缩并通过反相HPLC(XBridge C18柱;5μm,100mm×4.6mm;流动相:10%-100% ACN于20mM NH_4OH中的溶液)纯化,以得到白色固体状标题化合物(47mg,33%收率)。MS(ESI):$C_{19}H_{21}F_4N_3O_2$的质量计算值为399.1;m/z实测值为400.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.70(t,J=57.6Hz,1H),7.44(m,1H),7.32-7.19(m,2H),5.20(s,1H),4.12(d,J=22.4Hz,1H),2.97(s,1H),2.62(q,J=8.5,4.9Hz,1H),2.39(d,J=14.8Hz,1H),1.44(s,9H),1.40(d,J=6.8Hz,3H)。

[0846] 步骤B::2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。向2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(38mg,0.05mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1mL),并且将混合物在室温下搅拌1h。将溶剂真空浓缩,并且将粗制残余物用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_{14}H_{12}D_3F_2N_3$的质量计算值为266.1;m/z实测值为267.1$[M+H]^+$。

[0847] 中间体33:(S)-2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0848] 

[0849] 步骤A:(S)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用(S)-7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体29)代替2-甲基-3-(三氟甲基磺酰基氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯并使用(3,4,5-三氟苯基)硼酸代替苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{18}H_{20}F_3N_3O_2$的质量计算值为367.2;m/z实测值为312.0$[M+2H-{}^tBu]^+$。

[0850] 步骤B:(S)-2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。以类似于中间体32的方式,在步骤A中使用(S)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯

基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯代替3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{14}H_{12}F_5N_3$的质量计算值为317.1,m/z实测值为318.1$[M+H]^+$。

[0851] 中间体34:(R)-2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0852]

[0853] 步骤A:(R)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用(R)-7-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体30)代替2-甲基-3-(三氟甲基磺酰基氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯并使用(3,4,5-三氟苯基)硼酸代替苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{18}H_{20}F_3N_3O_2$的质量计算值为367.2;m/z实测值为312.0$[M+2H-{}^tBu]^+$。

[0854] 步骤B:(R)-2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。以类似于中间体32的方式,在步骤A中使用(R)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯代替3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{14}H_{12}F_5N_3$的质量计算值为317.1,m/z实测值为318.1$[M+H]^+$。

[0855] 中间体35:3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

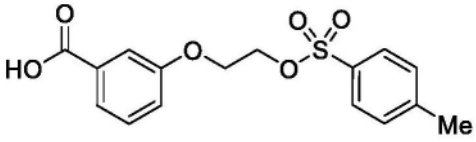
[0856]

[0857] 步骤A:2-(溴二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。以类似于中间体32的方式,在步骤A中使用二氟二溴甲烷代替2-氯-2,2-二氟乙酸钠来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{20}BrF_4N_3O_2$的质量计算值为477.1;m/z实测值为423.9$[M+2H-{}^tBu]^+$。

[0858] 步骤B:3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。向2-(溴二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(90mg,0.2mmol)在DCM(3.0mL)中的冷却(-78℃)溶液中分批加入四氟硼酸银(81mg,0.4mmol)。然后将反应混合物温热至室温并搅拌20h。加入饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)并过滤混合物。用DCM萃取滤液的水层(2次),并且将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并

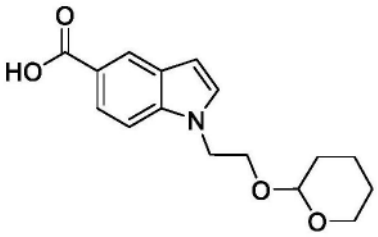
真空浓缩。通过反相HPLC(XBridge C18柱;5μm,100mm×4.6mm;流动相:10%-100% ACN于20mM NH_4OH中的溶液)纯化,以得到白色固体状标题化合物(25mg,42%收率)。MS(ESI):$C_{14}H_{12}F_5N_3$的质量计算值为317.1;m/z实测值为318.1[M+H]$^+$。

[0859] 中间体36:3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯甲酸。

[0860] 

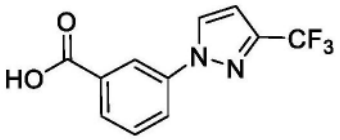
[0861] 以类似于中间体12的方式,使用3-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯,使用乙烷-1,2-二基双(4-甲基苯磺酸酯)代替1-氟-2-碘乙烷,并且使用NaOH代替LiOH来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{16}H_{16}O_6S$的质量计算值为336.1;m/z实测值为337.1[M+H]$^+$。

[0862] 中间体37:1-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1H-吲哚-5-羧酸。

[0863] 

[0864] 以类似于中间体12的方式,使用1H-吲哚-5-羧酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯并且使用2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃代替乙烷-1,2-二基双(4-甲基苯磺酸酯)代替1-氟-2-碘乙烷来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{16}H_{19}NO_4$的质量计算值为289.1;m/z实测值为290.1[M+H]$^+$。

[0865] 中间体38:3-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯甲酸。

[0866] 

[0867] 在微波辐射下,将3-碘苯甲酸(300mg,1.21mmol)、3-(三氟甲基)吡唑(247mg,1.82mmol)、碳酸铯(670mg,2.06mmol)、反式-N,N′-二甲基环己烷-1,2-二胺(32μL,0.203mmol)和碘化铜(I)(25mg,0.131mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.25mL)中的混合物在100℃下搅拌30min,然后在140℃下搅拌70min。将反应混合物吸收在水(5mL)中,用1M盐酸酸化至pH 3,并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过制备型HPLC纯化粗制产物,以得到棕褐色粉末状标题化合物(140mg,45%收率)。MS(ESI):$C_{11}H_7F_3N_2O_2$的质量计算值为256.0;m/z实测值为257.1[M+H]$^+$。

[0868] 中间体39:(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。盐酸盐。

[0869]

[0870] 步骤A:(E)-2-(3-(3,5-二氟苯基)-2-硝基烯丙基)-1,3-二氧杂环戊烷。将2-(2-硝基乙基)-1,3-二氧杂环戊烷(20.26g,137.72mmol)、3,5-二氟苯甲醛(19.57g,137.72mmol)和催化哌啶(2mL,20.25mmol)在甲苯(150mL)中稀释。加热回流过夜。将反应混合物冷却至室温然后用饱和NaCl溶液(150mL)猝灭。将萃取的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩成深色油状物,以回收定量粗收率的标题化合物。该化合物用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0871] 步骤B:(S,E)-(1-(2-甲基肼亚基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将甲基肼(3.04mL,57.73mmol)和(S)-(1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10g,57.73mmol)在THF(150mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。将反应混合物经Na_2SO_4干燥,过滤并过夜减压蒸发。以定量粗收率分离出浅色油状标题化合物。粗制产物无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0872] 步骤C:(S)-(1-(4-((1,3-二氧杂环戊-2-基)甲基)-5-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。向(S,E)-(1-(2-甲基肼亚基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(11.62g,57.73mmol)在EtOH(500mL)中的溶液中加入(E)-2-(3-(3,5-二氟苯基)-2-硝基烯丙基)-1,3-二氧杂环戊烷(16.27g,59.98mmol)。将反应物在室温下并且在露天下搅拌过夜。将反应混合物温和加热至40℃过夜,以促使反应完成。将反应物浓缩为油状物,然后用EtOAc(250mL)和NaCl溶液(250mL)猝灭。将萃取的有机层用水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩成深橙色油状物。纯化(FCC,SiO_2,7/3己烷/EtOAc)得到标题化合物(13.32g,54.5%)。

[0873] 步骤D:(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。将(S)-(1-(4-((1,3-二氧杂环戊-2-基)甲基)-5-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4g,9.446mmol)在CH_2Cl_2(30mL)、TFA(8mL,104.54mmol)和三乙基硅烷(23mL,144.0mmol)中的溶液搅拌30分钟,然后加热至55℃过夜。将反应混合物浓缩成油状物,然后用EtOAc和1N NaOH猝灭至pH 11-12。将萃取的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发成浅棕色油状物。将粗制产物在EtOH中稀释,加入1.1当量的1N HCl(10mL,10mmol)。将混合物搅拌整个周末,而不形成任何HCl盐。将混合物浓缩成浅棕色固体,然后在最少9/1CH_3CN/TBME中浆化过夜。过滤固体以回收标题化合物的HCl盐(1.92g,68%)。

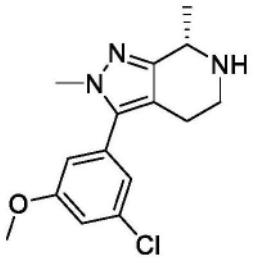
[0874] 中间体40:(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0875]

[0876] 以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替2-甲基-3-(三氟甲基磺酰基氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯,使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替苯基硼酸,并且使用XPhos-Pd-G2代替四(三苯基膦)钯(0)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{14}H_{14}F_3N_3$的质量计算值为281.1;m/z实测值为282.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,

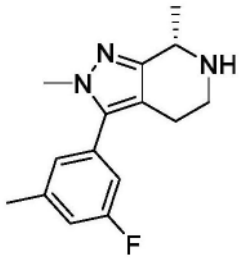
$CDCl_3$)δ7.00-6.92(m,2H),4.04(q,J=6.6Hz,1H),3.80(s,3H),3.31-3.23(m,1H),2.96-2.86(m,1H),2.64-2.54(m,1H),2.47-2.38(m,1H),1.49(d,J=6.6Hz,3H)。

[0877] 中间体41:(S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0878] 

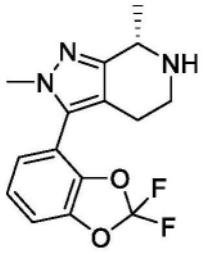
[0879] 以类似于中间体40的方式,使用(3-氯-5-甲氧基苯基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{18}ClN_3O$的质量计算值为291.1;m/z实测值为292.0$[M+H]^+$。

[0880] 中间体42:(S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0881] 

[0882] 以类似于中间体40的方式,使用(3-氟-5-甲基苯基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{18}FN_3$的质量计算值为259.2;m/z实测值为260.1$[M+H]^+$。

[0883] 中间体43:(S)-3-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0884] 

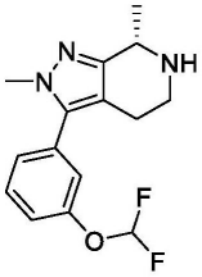
[0885] 以类似于中间体40的方式,使用(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{15}F_2N_3O_2$的质量计算值为307.1.1;m/z实测值为308.1$[M+H]^+$。

[0886] 中间体44:(S)-2,7-二甲基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0887]

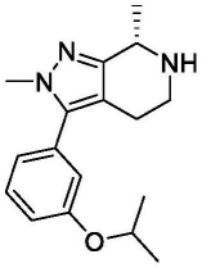
[0888] 以类似于中间体40的方式,使用(3-(三氟甲氧基)苯基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{16}F_3N_3O$的质量计算值为311.1;m/z实测值为312.0$[M+H]^+$。

[0889] 中间体45:(S)-3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0890] 

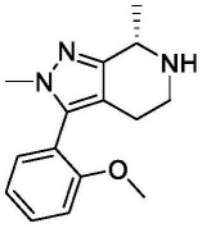
[0891] 以类似于中间体40的方式,使用(3-(二氟甲氧基)苯基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{17}F_2N_3O$的质量计算值为293.1;m/z实测值为294.1$[M+H]^+$。

[0892] 中间体46:(S)-3-(3-异丙氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0893] 

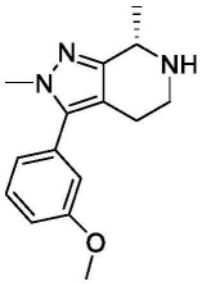
[0894] 以类似于中间体40的方式,使用(3-异丙氧基苯基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{23}N_3O$的质量计算值为285.2;m/z实测值为286.1$[M+H]^+$。

[0895] 中间体47:(S)-3-(2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0896] 

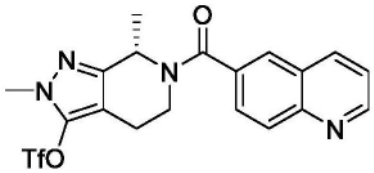
[0897] 以类似于中间体40的方式,使用(2-甲氧基苯基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{19}FN_3O$的质量计算值为257.2;m/z实测值为258.1$[M+H]^+$。

[0898] 中间体48:(S)-3-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0899] 

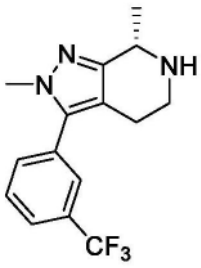
[0900] 以类似于中间体40的方式,使用(3-甲氧基苯基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{23}N_3O$的质量计算值为285.2;m/z实测值为286.1$[M+H]^+$。

[0901] 中间体49:(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯。

[0902] 

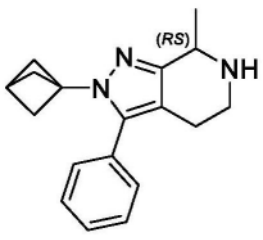
[0903] 以类似于中间体10的方式,在步骤A中使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替[2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯]并且在步骤B中使用1-丙基膦酸酐(T3P®,50%的乙酸乙酯溶液)代替HATU来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{17}F_3N_4O_4S$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.1$[M+H]^+$。

[0904] 中间体50:(S)-2,7-二甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0905] 

[0906] 以类似于中间体40的方式,使用(3-(三氟甲基)苯基)硼酸代替(3,4,5-三氟苯基)硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{15}H_{16}F_3N_3$的质量计算值为295.1;m/z实测值为296.1$[M+H]^+$。

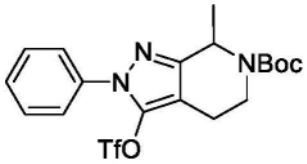
[0907] 中间体51:2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0908] 

[0909] 步骤A:2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-氧代-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向2-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙酯(中间体7,步骤A)(224mg,0.79mmol)和双环[1.1.1]戊烷-1-基肼二盐酸盐(148mg,0.87mmol)在EtOH(1.5mL)中的溶液中加入三乙胺(0.24mL,1.73mmol),并且将反应物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物在己烷中稀释,滤除固体,并将滤液真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-20% MeOH/DCM)纯化粗制残余物,以得到黄色油状标题化合物(164mg,65%收率)。MS(ESI):$C_{17}H_{25}N_3O_3$的质量计算值为319.2;m/z实测值为320.1$[M+H]^+$。

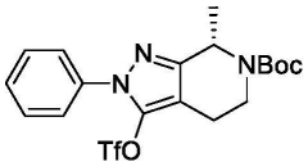
[0910] 步骤B:2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。以类似于中间体1步骤B-D的方式,在步骤B中使用2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-氧代-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯代替2-甲基-3-氧代-1,4,5,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯,并且在步骤C中使用XPhos-Pd-G2代替四(三苯基膦)钯(0)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{18}H_{21}N_3$的质量计算值为279.2;m/z实测值为280.2$[M+H]^+$。

[0911] 中间体52:7-甲基-2-苯基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0912] 

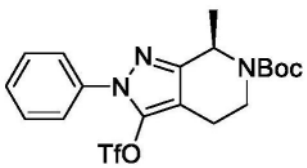
[0913] 以类似于中间体7的方式,在步骤B中使用苯基肼代替甲基肼来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{22}F_3N_3O_5S$的质量计算值为461.5;m/z实测值为406.0$[M+2H-tBu]^+$。

[0914] 中间体53:(S)-7-甲基-2-苯基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0915] 

[0916] 通过手性SFC色谱法(固定相:Whelk-O1(S,S)3μm 100*4.6mm,10%iPrOH,纯,3.5ml/min)纯化外消旋7-甲基-2-苯基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体52)(2.4g,5.2mmol),得到861mg标题化合物。(ESI):$C_{19}H_{22}F_3N_3O_5S$的质量计算值为461.5;m/z实测值为406.0$[M+2H-{}^tBu]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.64-7.45(m,5H),5.17(s,1H),4.20(s,1H),3.03(s,1H),2.69-2.57(m,1H),2.54(d,J=5.4Hz,1H),1.45(s,9H),1.40(d,J=6.8Hz,3H)。

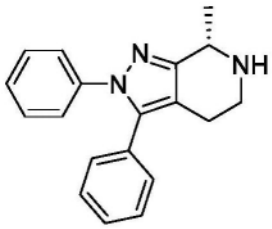
[0917] 中间体54:(R)-7-甲基-2-苯基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。

[0918] 

[0919] 通过手性SFC色谱法(固定相:Whelk-O1(S,S)3μm 100*4.6mm,10%iPrOH,纯,

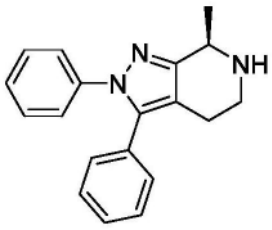
3.5ml/min)纯化外消旋7-甲基-2-苯基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体52)(2.4g,5.2mmol),得到778mg标题化合物。(ESI):$C_{19}H_{22}F_3N_3O_5S$的质量计算值为461.5;m/z实测值为406.0[M+2H-^{t}Bu]$^+$。

[0920] 中间体55:(S)-7-甲基-2,3-二苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0921] 

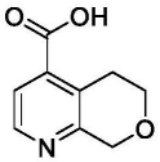
[0922] 以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用(S)-7-甲基-2-苯基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体53)代替2-甲基-3-(三氟甲基磺酰基氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{19}N_3$的质量计算值为289.1;m/z实测值为290.1[M+H]$^+$。

[0923] 中间体56:(R)-7-甲基-2,3-二苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

[0924] 

[0925] 以类似于中间体1的方式,在步骤C中使用(R)-7-甲基-2-苯基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体54)代替2-甲基-3-(三氟甲基磺酰基氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{19}N_3$的质量计算值为289.1;m/z实测值为290.1[M+H]$^+$。

[0926] 中间体57:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-羧酸。

[0927] 

[0928] 步骤A:2-(氯甲基)吡嗪。在0℃和氮气气氛下,将亚硫酰氯(30.9mL,435.9mmol)在DCM(250mL)中的溶液滴加到2-吡嗪基甲醇(16g,145.3mmol)在DCM(250mL)中的混合物。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入饱和$NaHCO_3$水溶液,用DCM萃取混合物。分离有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC,SiO_2,0-50% Et_2O的戊烷溶液)得到标题化合物(18.7g,100%)。标题化合物是挥发性的且不稳定的。MS(ESI):$C_5H_5ClN_2$的质量计算值为128.0;m/z实测值为129[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.75(s,1H),8.55(s,2H),4.70(s,2H)。

[0929] 步骤B:2-((丁-3-炔-1-基氧基)甲基)吡嗪。在氮气气氛和室温下,将钠(4g,174.4mmol)加入到3-丁炔-1-醇(16.5mL,218.0mmol)在THF(300mL)中的溶液。2小时后,将2-(氯甲基)吡嗪(18.7g,145.3mmol)在THF(300mL)中的溶液加入到悬浮液中,并且将反应混合物在40℃下加热2小时。然后,将反应混合物在室温下搅拌过夜。将EtOAc和水(5:1)的

混合物加入反应混合物中。分离有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC,SiO_2,0-40% EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物(14.7g,62%)。MS(ESI):$C_9H_{10}N_2O$的质量计算值为162.1;m/z实测值为163$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.76(s,1H),8.50(s,2H),4.73(s,2H),3.73(t,J=6.8Hz,2H),2.56(td,J=6.7,2.5Hz,2H),2.01(t,J=2.1Hz,1H)。

[0930] 步骤C:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶。

[0931] 将2-((丁-3-炔-1-基氧基)甲基)吡嗪(8.3g,51.0mmol)在十一烷(33mL)中的混合物在195℃下搅拌7天。纯化(FCC,SiO_2,0-90%EtOAc的己烷溶液)得到标题化合物(1.5g,22%)。MS(ESI):C_8H_9NO的质量计算值为135.1;m/z实测值为136$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.38(d,J=4.5Hz,1H),7.42(d,J=7.7Hz,1H),7.10(dd,J=7.4,5.0Hz,1H),4.79(s,2H),3.98(t,J=5.6Hz,2H),2.88(t,J=5.6Hz,2H)。

[0932] 步骤D:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶1-氧化物。

[0933] 将m-CPBA(3.1g,18.0mmol)加入到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶(1.5g,11.2mmol)在DCM(22mL)中的混合物。将反应混合物在室温下搅拌过夜。纯化(FCC,SiO_2,0-3% MeOH的DCM溶液)得到标题化合物(1.5g,86%)。MS(ESI):$C_8H_9NO_2$的质量计算值为151.1;m/z实测值为152$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.12(d,J=6.2Hz,1H),7.20-6.96(m,2H),4.89(s,2H),3.93(t,J=5.5Hz,2H),2.87(t,J=5.3Hz,2H)。

[0934] 步骤E:4-氯-5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶。

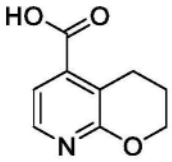
[0935] 将三氯氧磷(V)(6.3mL,67.6mmol)加入到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶1-氧化物(1.5g,9.7mmol)在氯仿(55mL)中的混合物中。将反应混合物在80℃下回流过夜。然后,加入冰水和氨水直至达到碱性pH。向混合物中加入DCM。分离有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC,SiO_2,0-20% EtOAc的庚烷溶液),得到标题化合物(860mg,52%)和2-氯-5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶(370mg,23%)。MS(ESI):C_8H_8ClNO的质量计算值为169.0;m/z实测值为170$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J=5.2Hz,1H),7.20(d,J=5.2Hz,1H),4.77(s,2H),4.02(t,J=5.7Hz,2H),2.88(t,J=5.6Hz,2H)。

[0936] 步骤F:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-甲腈。

[0937] 将4-氯-5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶(100mg,0.6mmol)、氰化锌(69mg,0.6mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(26.1mg,0.05mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(27mg,0.03mmol)和锌(19mg,0.3mmol)在DMF(5mL)中的混合物在90℃和氮气气氛下搅拌。16小时后,将氰化锌(69mg,0.6mmol)、锌(19mg,0.3mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(26.1mg,0.05mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(27mg,0.03mmol)加入到反应混合物中。将反应混合物加热至90℃并持续4天。然后,使反应混合物冷却至室温。加入饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL),并使用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,以得到粗制标题产物1-P1。将标题化合物原样进行下一步骤。MS(ESI):$C_9H_8N_2O$的质量计算值为160.1;m/z实测值为161.1$[M+H]^+$。

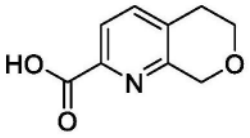
[0938] 步骤G:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-羧酸。将5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-甲腈(94.4mg,0.6mmol)和LiOH(4N水溶液,0.7mL,2.9mmol)在THF(9mL)中的混合物在90℃下回流。16小时后,将反应混合物减压浓缩。纯化(制备型HPLC,方法A)得到标题化合物(82mg,78%)。MS(ESI):$C_9H_9NO_3$的质量计算值为179.1;m/z实测值为180.1$[M+H]^+$。

[0939] 中间体58:3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-羧酸。

[0940] 

[0941] 以类似于中间体57步骤D-G的方式,在步骤D中使用3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-B]吡啶代替5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶;并且在步骤G中使用MeOH代替THF来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_9NO_3$的质量计算值为179.1;m/z实测值为180.1$[M+H]^+$。

[0942] 中间体59:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-羧酸。

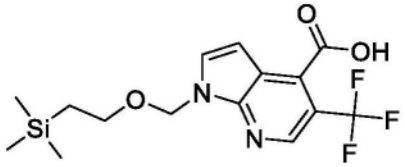
[0943] 

[0944] 步骤A:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲腈。以类似于中间体57步骤F的方式,使用2-氯-5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶(来自中间体57步骤E的副产物)代替4-氯-5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶(中间体57步骤E)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8N_2O$的质量计算值为160.1;m/z实测值为161.1$[M+H]^+$。

[0945] 步骤B:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲酰胺。将NaOH(48.5mg,1.2mmol)加入到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲腈(38.9mg,0.2mmol)在EtOH(2mL)中的混合物中。将混合物加热至50℃过夜。然后,除去挥发物,将水(3.0mL)以及接着将浓HCl(0.65mL)加入到粗制材料中。20分钟后,滤出固体。使用EtOAc萃取滤液(3次)。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,以得到标题化合物。将化合物原样进行下一步骤而无需进一步纯化。

[0946] 步骤C:5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-羧酸。将4N LiOH(0.3mL,1.2mmol)加入到5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-甲酰胺(43.0mg,0.2mmol)在THF(2mL)中的混合物中。将混合物加热至50℃并持续3天。然后,除去挥发物并加入EtOAc。将混合物在室温下搅拌。移取出溶剂,并将DCM加入粗制混合物中。将混合物在室温下搅拌过夜。然后,移取出溶剂,并将MeOH加入到粗制混合物中。将混合物在室温下搅拌。滤出固体,并将滤液减压浓缩,以得到标题化合物。MS(ESI):$C_9H_9NO_3$的质量计算值为179.1;m/z实测值为180.1$[M+H]^+$。

[0947] 中间体60:5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸。

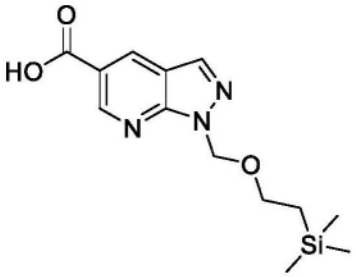
[0948] 

[0949] 步骤A:(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸酯。在氮气气氛和室温下将5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(150mg,0.7mmol)加入到NaH(60%矿物油分散体,65.2mg,1.6mmol)在THF(7mL)中的悬浮液。5分钟后,将2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.36mL,2.0mmol)加入到反应混合物中。16小时后,将水(20mL)加入到反应混合物中。用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,以得到标题

化合物。将化合物原样进行下一步骤而无需进一步纯化。

[0950] 步骤B:5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸。在室温下将氢氧化锂(4N水溶液,1.6mL,6.5mmol)加入到(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸酯(320mg,0.7mmol)在THF(5mL)中的混合物中。在完成后,将反应混合物减压浓缩。纯化(制备型HPLC,方法A)得到标题化合物(65mg,28%)。MS(ESI):$C_{15}H_{19}F_3N_2O_3Si$的质量计算值为360.1;m/z实测值为361.2$[M+H]^+$。

[0951] 中间体61:1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸。

[0952] 

[0953] 步骤A:1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸甲酯。以类似于中间体60步骤A的方式,使用1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸甲酯代替5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸来制备标题化合物。

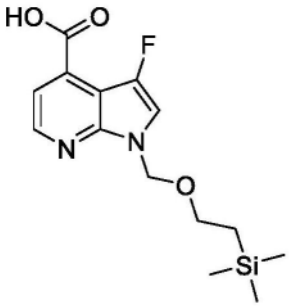
[0954] MS(ESI):$C_{14}H_{21}N_3O_3Si$的质量计算值为307.1;m/z实测值为308.2$[M+H]^+$。

[0955] 步骤B:1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸。

[0956] 以类似于中间体60步骤B的方式,使用1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸甲酯代替(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸酯来制备标题化合物。

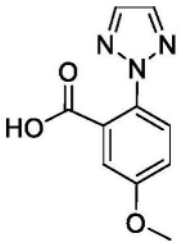
[0957] MS(ESI):$C_{14}H_{21}N_3O_3Si$的质量计算值为293.1;m/z实测值为294.1$[M+H]^+$。

[0958] 中间体62:3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸。

[0959] 

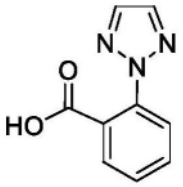
[0960] 以类似于中间体60步骤A-B的方式,在步骤A中使用3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸代替5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸并使用DMF代替THF来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{14}H_{19}FN_2O_3Si$的质量计算值为310.1;m/z实测值为311.1$[M+H]^+$。

[0961] 中间体63:5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。

[0962] 

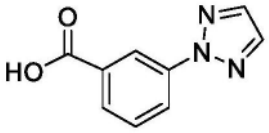
[0963] 以类似于中间体38的方式,使用2-碘-5-甲氧基苯甲酸代替3-碘苯甲酸并使用1,2,3-三唑代替3-(三氟甲基)吡唑来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_9N_3O_3$的质量计算值为219.1;m/z实测值为220.1$[M+H]^+$。

[0964] 中间体64:2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。

[0965] 

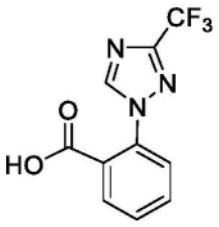
[0966] 以类似于中间体38的方式,使用2-碘苯甲酸代替3-碘苯甲酸并使用1,2,3-三唑代替3-(三氟甲基)吡唑来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_7N_3O_2$的质量计算值为189.1;m/z实测值为190.1$[M+H]^+$。(根据专利公布WO2016040789,2016年3月17日中所述的方法制备)

[0967] 中间体65:3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。

[0968] 

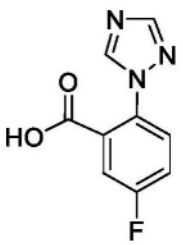
[0969] 以类似于中间体38的方式,使用1,2,3-三唑代替3-(三氟甲基)吡唑来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_7N_3O_2$的质量计算值为189.1;m/z实测值为190.1$[M+H]^+$。

[0970] 中间体66:2-(3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸。

[0971] 

[0972] 以类似于中间体38的方式,使用2-碘苯甲酸代替3-碘苯甲酸并使用3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑代替3-(三氟甲基)吡唑来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_6F_3N_3O_2$的质量计算值为257.0;m/z实测值为258.1$[M+H]^+$。

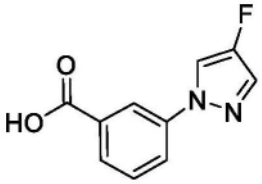
[0973] 中间体67:5-氟-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸。

[0974] 

[0975] 以类似于中间体38的方式,使用5-氟-2-碘苯甲酸代替3-碘苯甲酸并使用1,2,4-

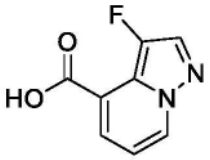
三唑代替3-(三氟甲基)吡唑来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_6FN_3O_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。

[0976] 中间体68:3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯甲酸。

[0977] 

[0978] 以类似于中间体38的方式,使用4-氟吡唑代替3-(三氟甲基)吡唑来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_7F_1N_2O_2$的质量计算值为206.0;m/z实测值为207.1$[M+H]^+$。

[0979] 中间体69:3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸。

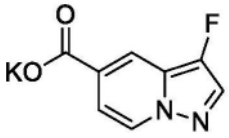
[0980] 

[0981] 步骤A:吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸甲酯。在0℃下通过注射器向吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(500mg,3.08mmol)在MeOH(4.8mL)中的悬浮液小心地滴加亚硫酰氯(0.9mL,12.3mmol)。将反应物回流搅拌过夜,然后冷却至室温并用EtOAc稀释。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液小心碱化,并分离各层。将水层分离并用EtOAc萃取(3次),然后用盐水洗涤合并的有机物,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。MS(ESI):$C_9H_8N_2O_2$的质量计算值为176.1;m/z实测值为177.0$[M+H]^+$。

[0982] 步骤B:3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸甲酯。将吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸甲酯(200mg,1.14mmol)和Selectfluor(442mg,1.25mmol)在MeCN(4.4mL)中在室温下搅拌1小时。将反应物用EtOAc和H_2O稀释,然后分离水层并用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,以得到黄色固体。MS(ESI):$C_9H_7FN_2O_2$的质量计算值为194.0;m/z实测值为195.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.44-8.41(m,1H),7.94(d,J=3.5Hz,1H),7.83(dd,J=7.1,1.1Hz,1H),6.75(t,J=7.1Hz,1H),3.99(s,3H)。

[0983] 步骤C:3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸。将3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸甲酯(55mg,0.28mmol)、NaOH(22.7mg,0.57mmol)和H_2O(58μL,3.21mmol)在1:1THF/MeOH(1.2mL)中的混合物在60℃下搅拌30分钟。然后将反应物冷却至室温,真空浓缩并重新溶解于H_2O中。用2N HCl将混合物酸化至pH 5,并且经由真空过滤收集沉淀物,以得到白色固体状标题化合物。MS(ESI):$C_8H_5FN_2O_2$的质量计算值为180.0;m/z实测值为181.1$[M+H]^+$。

[0984] 中间体70:3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸钾。

[0985] 

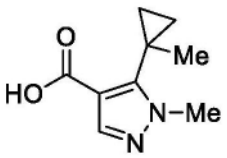
[0986] 步骤A:吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯。以类似于中间体69步骤A的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸代替吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8N_2O_2$的质量计算值为176.1;m/z实测值为177.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.78

(dt,J＝7.3,1.0Hz,1H),8.41(dd,J＝1.9,1.0Hz,1H),8.14(d,J＝2.3Hz,1H),7.26(ddd,J＝7.3,1.9,0.4Hz,1H),6.93(dd,J＝2.4,1.0Hz,1H),3.90(s,3H)。

[0987] 步骤B:3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯。以类似于中间体69步骤B的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯代替吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_7FN_2O_2$的质量计算值为194.1;m/z实测值为195.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.68(ddd,J＝7.4,1.6,1.0Hz,1H),8.33-8.18(m,2H),7.25(dd,J＝7.3,1.9Hz,1H),3.90(s,3H)。

[0988] 步骤C:3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸钾。向3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯(50mg,0.26mmol)在THF(2.0mL)中的溶液中加入三甲基硅醇钾(50mg,0.40mmol),并且将所得混合物在60℃下加热24小时。然后将反应混合物过滤并用THF洗涤,得到白色固体状标题化合物,将其不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI):$C_8H_4KFN_2O_2$的质量计算值为218.0;m/z实测值为181.0$[M-K+2H]^+$。

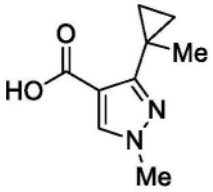
[0989] 中间体71:1-甲基-5-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸。

[0990] 

[0991] 步骤A:1-甲基-5-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯和1-甲基-3-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯。将3-(1-甲基环丙基)-3-氧代丙酸甲酯(500mg,3.20mmol)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(0.51mL,3.84mmol)在一起搅拌1.5小时,然后将混合物真空浓缩。然后加入EtOH(3.0mL)和甲基肼(0.17mL,3.20mmol),并且将反应物加热回流1小时,之后使其在室温下搅拌过夜。用EtOAc和H_2O稀释混合物,然后分离水层并用EtOAc萃取水层(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,然后通过硅胶色谱法(0-25% EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,以得到1-甲基-5-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(183mg,29%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_{14}N_2O_2$的质量计算值为194.1;m/z实测值为195.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.79(s,1H),3.92(s,3H),3.82(s,3H),1.35(s,3H),0.95-0.86(m,4H)。1-甲基-3-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯被分离为第二区域异构体(200mg,32%收率):MS(ESI):$C_{10}H_{14}N_2O_2$的质量计算值为194.1;m/z实测值为195.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.77(s,1H),3.83-3.81(m,6H),1.41(s,3H),0.95-0.91(m,2H),0.72-0.69(m,2H)

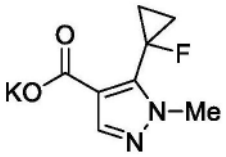
[0992] 步骤B:1-甲基-5-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸。向1-甲基-5-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(169mg,0.87mmol)在EtOH(1.8mL)中的溶液中加入10N NaOH(0.35mL),并且将反应物在室温下搅拌过夜。真空浓缩该混合物,将粗制残余物重新溶解于少量H_2O中,并用6N HCl酸化该混合物。经由真空过滤收集产物,为白色固体,并且将滤液用20%i-PrOH/DCM萃取(2次)。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以得到另外的产物。合并的材料以82%的收率得到标题化合物。MS(ESI):$C_9H_{12}N_2O_2$的质量计算值为180.1;m/z实测值为181.1$[M+H]^+$。

[0993] 中间体72:1-甲基-3-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸。

[0994] 

[0995] 以类似于中间体71步骤B的方式,使用1-甲基-3-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(在步骤A中分离为第二区域异构体)代替1-甲基-5-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_{12}N_2O_2$的质量计算值为180.1;m/z实测值为181.1[M+H]$^+$。

[0996] 中间体73:5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾。

[0997] 

[0998] 步骤A:3-(1-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯。在0℃下向丙二酸单乙酯钾盐(0.82g,4.80mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液中加入$MgCl_2$(1.37g,14.4mmol),然后加入三乙胺(3.3mL,24.0mmol)。使异质混合物升温至室温并搅拌过夜。在单独的烧瓶中,将草酰氯(0.41mL,4.80mmol)和DMF(0.4μL,5.1μmol)加入到1-氟环丙烷羧酸(500mg,4.80mmol)在THF(5.1mL)中的0℃溶液中。然后使混合物在0℃下保持1小时,接着除去冰浴,并且使反应物升温至室温,然后再搅拌2小时。之后,在0℃下将溶液小心地滴加到包含丙二酸单乙酯钾盐的反应容器中。然后将合并的混合物在室温下搅拌过夜,之后用10%柠檬酸水溶液小心地猝灭。分离层,并将水层用CH_2Cl_2萃取(2次),之后将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤一次,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在大约90托和23℃下真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%CH_2Cl_2的己烷溶液)纯化粗制残余物,以得到浅棕色油状物(674mg,81%收率)。

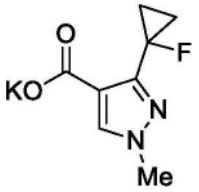
[0999] 步骤B:5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯和3-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯。以类似于中间体71步骤A的方式,使用3-(1-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯代替3-(1-甲基环丙基)-3-氧代丙酸甲酯来制备标题化合物。

[1000] 5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯:MS(ESI):$C_{10}H_{13}FN_2O_2$的质量计算值为212.1;m/z实测值为213.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ7.88(s,1H),4.31(q,J=7.1Hz,2H),4.04(d,J=0.5Hz,3H),1.67-1.57(m,2H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),1.19-1.14(m,2H)。

[1001] 3-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯:MS(ESI):$C_{10}H_{13}FN_2O_2$的质量计算值为212.1;m/z实测值为213.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ7.87(s,1H),4.30(q,J=7.1Hz,2H),3.88(d,J=0.7Hz,3H),1.43-1.37(m,2H),1.34(t,J=7.1Hz,3H),1.18-1.13(m,2H)。

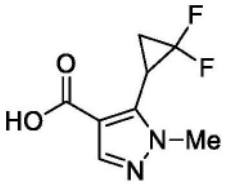
[1002] 步骤C:5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾。向5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(50mg,0.24mmol)在THF(1.6mL)中的溶液中加入三甲基硅醇钾(67.2mg,0.47mmol),并且将反应物在室温下搅拌过夜。然后将混合物用己烷稀释,并通过真空过滤收集白色固体,用另外的己烷洗涤。MS(ESI):$C_8H_8FKN_2O_2$的质量计算值为222.0;m/z实测值为185.1[M-K+2H]$^+$。

[1003] 中间体74:3-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾。

[1004] 

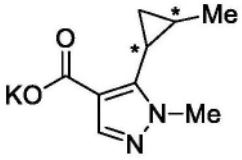
[1005] 以类似于中间体73步骤C的方式,使用3-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(在步骤B中分离为第二区域异构体)代替5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_8FKN_2O_2$的质量计算值为222.0;m/z实测值为185.1[M-K+2H]$^+$。

[1006] 中间体75:5-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸。

[1007] 

[1008] 以类似于中间体73的方式,在步骤A中使用2,2-二氟环丙烷-1-羧酸代替1-氟环丙烷羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_8F_2N_2O_2$的质量计算值为202.1;m/z实测值为203.1[M+H]$^+$。

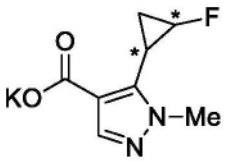
[1009] 中间体76:1-甲基-顺式-5-(2-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸钾。

[1010] 

[1011] 步骤A:3-(2-甲基环丙基)-3-氧代丙酸甲酯。向碳酸二甲酯(1.35mL,16.0mmol)在PhMe(5mL)的溶液中加入1-(2-甲基环丙基)乙-1-酮(0.5g,5.10mmol),并且将混合物在室温下搅拌15分钟。冷却至0℃后,一次性加入叔丁醇钾(0.4g,3.57mmol),并且将反应物在75℃下加热过夜。冷却至室温后,将混合物倒入冷却的(0℃)H_2O中,并且用6NHCl将pH调节至2-3。分离层,将水层用EtOAc萃取,然后将合并的有机物用H_2O洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩(大约65托,28℃),以得到标题化合物,将其直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1012] 步骤B:1-甲基-顺式-5-(2-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸钾。以与中间体73步骤B-C相同的方式,在步骤B中使用3-(2-甲基环丙基)-3-氧代丙酸甲酯代替3-(1-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_{11}KN_2O_2$的质量计算值为218.0;m/z实测值为181.1[M-K+2H]$^+$。(在星号标示的立构中心具有相对顺式构型的异构体的混合物)。

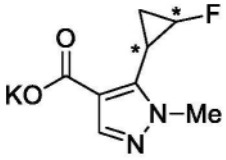
[1013] 中间体77:顺式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾。

[1014] 

[1015] 以与中间体73步骤B-C相同的方式,在步骤B中使用顺式-3-(2-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯代替3-(1-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_8FKN_2O_2$的

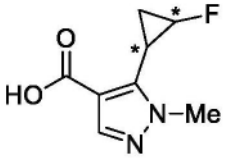
质量计算值为222.0;m/z实测值为185.1[M-K+2H]$^+$。(在星号标示的立构中心具有相对顺式构型的异构体的混合物)。

[1016] 中间体78:反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾。

[1017] 

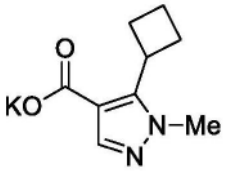
[1018] 以与中间体73步骤B-C相同的方式,在步骤B中使用反式-3-(2-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯代替3-(1-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_8FKN_2O_2$的质量计算值为222.0;m/z实测值为185.1[M-K+2H]$^+$。(在星号标示的立构中心具有相对反式构型的异构体的混合物)。

[1019] 中间体79:反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸。

[1020] 

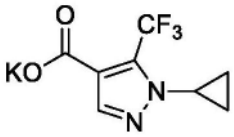
[1021] 以与中间体73步骤B-C相同的方式,在步骤B中使用反式-3-(2-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯代替3-(1-氟环丙基)-3-氧代丙酸乙酯,然后在酸性条件下纯化来制备标题化合物:ACCQPrep HPLC系统,具有XBridge C18OBD柱(5μm,50×100mm);流动相:5% MeCN的H_2O溶液(两相均包含0.05% TFA)保持1分钟,然后5%-95% MeCN的H_2O溶液梯度(均包含0.05% TFA)保持12分钟,流量为80mL/min。MS(ESI):$C_8H_9FN_2O_2$的质量计算值为184.1;m/z实测值为185.1[M+H]$^+$。(在星号标示的立构中心具有相对反式构型的异构体的混合物)。

[1022] 中间体80:5-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾。

[1023] 

[1024] 以与中间体73步骤B-C相同的方式,在步骤B中使用3-环丁基-3-氧代丙酸乙酯代替5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_{11}KN_2O_2$的质量计算值为218.0;m/z实测值为181.1[M-K+2H]$^+$。

[1025] 中间体81:1-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸钾。

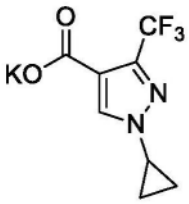
[1026] 

[1027] 步骤A:1-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯和1-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯。向原甲酸三乙酯(0.34mL,2.05mmol)在乙酸酐(0.63mL,6.66mmol)中的溶液中加入4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(0.1mL,0.68mmol),并且将反应物在135℃下加热过夜。冷却至室温后,将混合物真空浓缩,然后重新溶解于EtOH(0.63mL)中。然后加入环丙基肼盐酸盐(164mg,0.68mmol),并且将反应物加热至78℃并保持1小时,然后在

室温下过夜。用EtOAc和H_2O稀释混合物,然后分离水层并用EtOAc萃取水层(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,然后通过硅胶色谱法(0-50% EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,以得到1-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(38mg,22%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_{11}F_3N_2O_2$的质量计算值为248.1;m/z实测值为249.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ7.83(s,1H),4.31(q,J=7.1Hz,2H),3.75-3.69(m,1H),1.36-1.29(m,5H),1.15-1.10(m,2H)。1-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯也被分离为第二区域异构体(39mg,27%收率):MS(ESI):$C_{10}H_{11}F_3N_2O_2$的质量计算值为248.1;m/z实测值为249.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.03(s,1H),4.31(q,J=7.1Hz,2H),3.69-3.64(m,1H),1.34(t,J=7.1Hz,3H),1.21-1.17(m,2H),1.14-1.09(m,2H)。

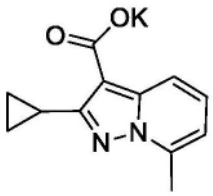
[1028] 步骤B:1-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸钾。以类似于中间体73步骤C的方式,使用1-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯代替5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_6F_3KN_2O_2$的质量计算值为258.0;m/z实测值为220.1$[M-K+2H]^+$。

[1029] 中间体82:1-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸钾。

[1030] 

[1031] 以与中间体73步骤C相同的方式,使用1-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(中间体81,在步骤A中分离为第二区域异构体)代替5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_6F_3KN_2O_2$的质量计算值为258.0;m/z实测值为220.1$[M-K+2H]^+$。

[1032] 中间体83:2-环丙基-7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸钾。

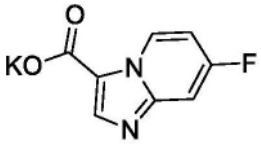
[1033] 

[1034] 步骤A:2-环丙基-7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯。向O-(2,4-二硝基苯基)羟胺在乙腈(25mL)中的溶液中加入2-甲基吡啶(466mg,5.0mmol),并且将所得混合物在40℃下加热18小时。使用旋转蒸发仪将溶液混合物蒸发至干,并且重新溶解于DMF(25mL)中。然后向该混合物中加入3-环丙基丙炔酸乙酯(1.0g,7.5mmol)和碳酸钾(2.1g,15mmol),并且在室温下再搅拌24小时。然后将粗制混合物用EtOAc稀释(2次),并且将合并的有机物用盐水洗涤(4次),经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-50% EtOAc/己烷)纯化残余物,以得到黄色固体状标题化合物(470mg,38.5%收率)。MS(ESI):$C_{14}H_{16}N_2O_2$的质量计算值为244.1;m/z实测值为245.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95-7.86(m,1H),7.46(dd,J=8.9,7.0Hz,1H),6.98(dt,J=7.0,1.2Hz,1H),4.32(q,J=7.1Hz,2H),2.82(tt,J=7.9,5.4Hz,1H),2.63(s,3H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),1.11-0.99(m,4H)。

[1035] 步骤B:2-环丙基-7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸钾。以类似于中间体70步骤C

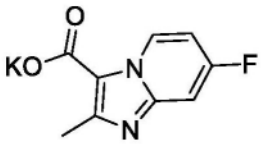
的方式,使用2-环丙基-7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯代替3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{12}H_{11}KN_2O_2$的质量计算值为254.1;m/z实测值为217.1[M-K+2H]$^+$。

[1036] 中间体84:7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾。

[1037] 

[1038] 向7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯(100mg,0.5mmol)在THF(4.0mL)中的溶液中加入三甲基硅醇钾(92.4mg,0.72mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌16小时。然后将反应混合物过滤并用THF洗涤,得到白色固体状标题化合物,将其不经纯化即用于下一步骤。MS(ESI):$C_8H_4FKN_2O_2$的质量计算值为218.0;m/z实测值为181.1[M+H]$^+$。

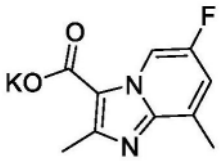
[1039] 中间体85: 7-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾。

[1040] 

[1041] 步骤A:7-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯。向4-氟吡啶-2-胺(250mg,2.2mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(2.1mL,20.2mmol)的溶液中加入2-氯-3-氧代丁酸乙酯(2.3mL,2.7mmol),并且将混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物减压浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤有机层(2次)。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO4干燥,并真空浓缩。通过快速色谱法(SiO_2;0-100% EtOAc/己烷)纯化,得到白色固体状标题化合物(66.4mg,14%收率)。MS(ESI):$C_{11}H_{11}FN_2O_2$的质量计算值为222.2;m/z实测值为223.1[M+H]$^+$。

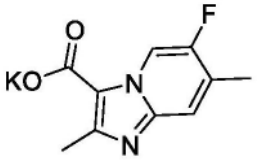
[1042] 步骤B:7-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾。以类似于中间体70步骤C的方式,使用7-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯代替3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_6FKN_2O_2$的质量计算值为232.0;m/z实测值为195.1[M-K+2H]$^+$。

[1043] 中间体86:6-氟-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾。

[1044] 

[1045] 以类似于中间体85的方式,在步骤A中使用5-氟-3-甲基吡啶-2-胺代替4-氟吡啶-2-胺来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_8FKN_2O_2$的质量计算值为246.0;m/z实测值为209.1[M-K+2H]$^+$。

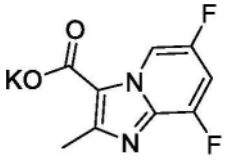
[1046] 中间体87:6-氟-2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾。

[1047] 

[1048] 以类似于中间体85的方式,在步骤A中使用5-氟-4-甲基吡啶-2-胺代替4-氟吡啶-

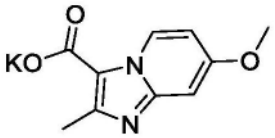
2-胺来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_8FKN_2O_2$的质量计算值为246.0;m/z实测值为209.1[M-K+2H]$^+$。

[1049] 中间体88:6,8-二氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾。

[1050] 

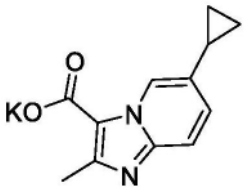
[1051] 以类似于中间体85的方式,在步骤A中使用3,5-二氟吡啶-2-胺代替4-氟吡啶-2-胺并且在90℃下加热3小时来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_5F_2KN_2O_2$的质量计算值为250.0;m/z实测值为213.1[M-K+2H]$^+$。

[1052] 中间体89:7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾。

[1053] 

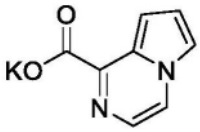
[1054] 以类似于中间体85的方式,在步骤A中使用5-甲氧基吡啶-2-胺代替4-氟吡啶-2-胺来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_9KN_2O_3$的质量计算值为244.0;m/z实测值为207.0[M-K+2H]$^+$。

[1055] 中间体90:6-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾。

[1056] 

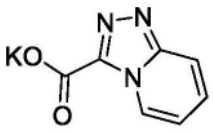
[1057] 以类似于中间体85的方式,在步骤A中使用5-环丙基吡啶-2-胺代替4-氟吡啶-2-胺并且在90℃下加热2小时来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{12}H_{11}KN_2O_2$的质量计算值为254.0;m/z实测值为217.1[M-K+2H]$^+$。

[1058] 中间体91:吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-羧酸钾。

[1059] 

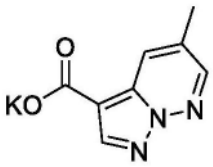
[1060] 以类似于中间体70步骤C的方式,使用吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-羧酸乙酯代替3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_5KN_2O_2$的质量计算值为200.0;m/z实测值为163.1[M-K+2H]$^+$。

[1061] 中间体92:[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸钾。

[1062] 

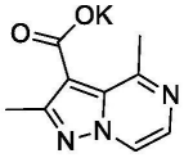
[1063] 以类似于中间体84的方式,使用[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸乙酯代替7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯并在室温下搅拌1小时来制备标题化合物。MS(ESI):$C_7H_4KN_3O_2$的质量计算值为201.0;m/z实测值为164.1[M-K+2H]$^+$。

[1064] 中间体93:5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-羧酸钾。

[1065] 

[1066] 以类似于中间体70步骤C的方式,使用5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-羧酸甲酯代替3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_6KN_3O_2$的质量计算值为215.0;m/z实测值为178.1$[M-K+2H]^+$。

[1067] 中间体94:2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸钾。

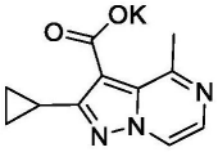
[1068] 

[1069] 步骤A:1-氨基-2-甲基吡嗪-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸酯。向乙基(E)-N-((均三甲苯基磺酰基)氧基)乙酰亚胺酯(3.9g,13.8mmol)在二氧杂环己烷(6.0mL)中的冷(0℃)溶液中滴加70%高氯酸(2.8mL,33.3mmol)。加完后,将温度在0℃下保持10分钟,然后立即加入冰冷的水(13mL)。通过真空过滤收集所得沉淀物并用水洗涤(注意:据报道该化合物在干燥时可能具有爆炸性)。将白色固体立即溶解在DCM(5.0mL)中,经Na_2SO_4干燥并过滤。然后将滤液滴加到2-甲基吡嗪(1.0g,11.0mmol)在DCM(10mL)中的冷(0℃)溶液中。使反应物升温至室温并搅拌2小时。真空浓缩所得的粗制混合物,以得到黄色油状标题化合物。MS(ESI):$C_5H_8N_3$的质量计算值为110.1;m/z实测值为111.1$[M+H]^+$。

[1070] 步骤B: 2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸乙酯。向1-氨基-2-甲基吡嗪-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸酯(0.5g,1.6mmol)在DMF(8.0mL)中的粗制溶液中加入丁-2-炔酸乙酯(0.27g,2.4mmol)和碳酸钾(0.67g,4.8mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16小时。然后将粗制混合物用EtOAc稀释(2次),并且将合并的有机物用盐水洗涤(4次),经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-50% EtOAc/已烷)纯化残余物,以得到黄色固体状标题化合物(65mg,18%收率)。MS(ESI):$C_{11}H_{13}N_3O_2$的质量计算值为219.1;m/z实测值为220.1$[M+H]^+$。

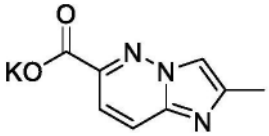
[1071] 步骤C:2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸钾。以类似于中间体70步骤C的方式,使用2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸乙酯代替3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8KN_3O_2$的质量计算值为229.0;m/z实测值为192.0$[M-K+2H]^+$。

[1072] 中间体95:2-环丙基-4-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸钾。

[1073] 

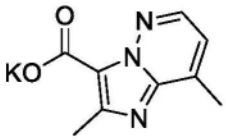
[1074] 以类似于中间体94的方式,在步骤B中使用3-环丙基丙炔酸乙酯代替丁-2-炔酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{11}H_{10}KN_3O_2$的质量计算值为255.0;m/z实测值为218.1[M-K+2H]。

[1075] 中间体96:2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸钾。

[1076] 

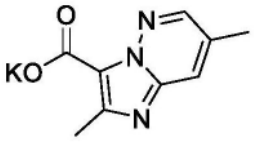
[1077] 以类似于中间体70步骤C的方式,使用2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯代替7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_6KN_3O_2$的质量计算值为215.0;m/z实测值为178.1$[M-K+2H]^+$。

[1078] 中间体97:2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸钾。

[1079] 

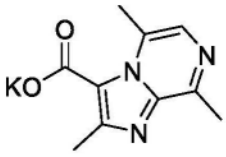
[1080] 以类似于中间体85的方式,在步骤A中使用4-甲基哒嗪-3-胺代替4-氟吡啶-2-胺来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8KN_3O_2$的质量计算值为229.1;m/z实测值为192.0$[M-K+2H]^+$。

[1081] 中间体98:2,7-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸钾。

[1082] 

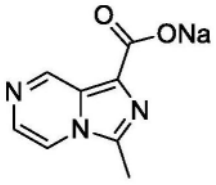
[1083] 以类似于中间体85的方式,在步骤A中使用5-甲基哒嗪-3-胺代替4-氟吡啶-2-胺来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8KN_3O_2$的质量计算值为229.1;m/z实测值为192.0$[M-K+2H]^+$。

[1084] 中间体99:2,5,8-三甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-羧酸钾。

[1085] 

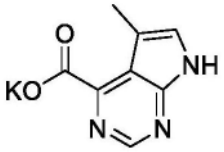
[1086] 以类似于中间体85的方式,在步骤A中使用3,6-二甲基吡嗪-2-胺代替4-氟吡啶-2-胺来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_{10}KN_3O_2$的质量计算值为243.1;m/z实测值为206.1$[M-K+2H]^+$。

[1087] 中间体100:3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸钠。

[1088] 

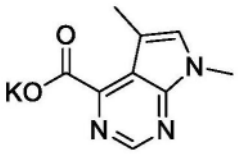
[1089] 向3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯(53mg,0.275mmol)在乙醇(3.0mL)和水(1.0mL)中的搅拌溶液加入氢氧化钠(33mg,0.82mmol),并且将所得混合物在80℃下加热16小时。然后将混合物冷却并过滤,得到白色固体状标题化合物,将其用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_8H_6N_3NaO_2$的质量计算值为199.0;m/z实测值为178.1$[M-Na+2H]^+$。

[1090] 中间体101:2-环丙基-4-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸钾。

[1091] 

[1092] 以类似于中间体70步骤C的方式,使用5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸甲酯代替7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_8H_6KN_3O_2$的质量计算值为215.0;m/z实测值为178.1$[M-K+2H]^+$。

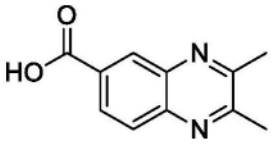
[1093] 中间体102:5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸钾。

[1094] 

[1095] 步骤A:5,7-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸甲酯。向5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸甲酯(0.25g,1.3mmol)在THF(7.5mL)中的冷(0℃)溶液加入氢化钠(60%矿物油溶液,105mg,2.62mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌1小时。1小时后,将混合物冷却至0℃,然后加入碘甲烷(0.25mL,4.0mmol),并且将反应混合物搅拌16小时。然后将反应物用水猝灭,用EtOAc稀释(2次),并且将合并的有机物用盐水洗涤(4次),经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。粗制残余物用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_{10}H_{11}N_3O_2$的质量计算值为205.1;m/z实测值为206.1$[M+H]^+$。

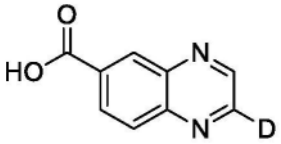
[1096] 步骤B:5,7-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸钾。以类似于中间体70步骤C的方式,使用5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸甲酯代替3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_8KN_3O_2$的质量计算值为229.0;m/z实测值为192.0$[M-K+2H]^+$。

[1097] 中间体103:2,3-二甲基喹喔啉-6-羧酸。

[1098] 

[1099] 向3,4-二氨基苯甲酸(0.25g,1.64mmol)在乙醇(2.0mL)中的搅拌溶液加入2,3-丁二酮(0.2mL,2.0mmol),并且将所得混合物在80℃下加热1小时。然后将混合物冷却并浓缩溶剂,以得到棕色固体状标题化合物,将用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_{11}H_{10}N_2O_2$的质量计算值为202.2;m/z实测值为202.9$[M+H]^+$。

[1100] 中间体104:喹喔啉-6-羧酸锂(I)-2-d。

[1101] 

[1102] 步骤A:2-羟基喹喔啉-6-羧酸甲酯。向3,4-二氨基苯甲酸甲酯(2.0g,12mmol)在乙醇(6.0mL)中的溶液中加入2-氧代乙酸乙酯(1.4mL,14.4mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。浓缩溶剂,并且用乙酸乙酯(10.0mL)重结晶粗制混合物。将所得黄色固体过滤并

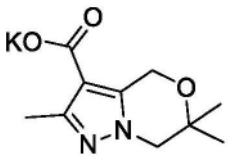
真空干燥,以得到标题化合物(1.5g,63%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_8N_2O_3$的质量计算值为204.2;m/z实测值为205.1$[M+H]^+$。

[1103] 步骤B:2-氯喹喔啉-6-羧酸甲酯。向2-羟基喹喔啉-6-羧酸甲酯(655mg,3.2mmol)在甲苯(20.0mL)中的溶液中加入亚硫酰氯(5.0mL,64.1mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL,3.8mmol)。将所得溶液加热至回流温度并持续3小时。在冷却混合物后,真空浓缩溶剂并用乙酸乙酯研磨。将所得棕色固体过滤并真空干燥,以得到标题化合物(426mg,60%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_7ClN_2O_2$的质量计算值为222.1;m/z实测值为222.9$[M+H]^+$。

[1104] 步骤C:喹喔啉-6-羧酸甲酯-2-d。向2-氯喹喔啉-6-羧酸甲酯(225mg,1.0mmol)在THF(20.0mL)中的溶液中加入$PdCl_2$(dppf)(37mg,0.05mmol)、N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(0.26mL,1.72mmol)和硼氘化钠(72mg,1.72mmol)。将混合物用氮气脱气,然后在室温下搅拌2小时。用水稀释反应混合物,并用乙酸乙酯萃取(2次)。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法(SiO_2;0-100% EtOAc/己烷)纯化,得到白色固体状标题化合物(130mg,68%收率)。MS(ESI):$C_{10}H_7DN_2O_2$的质量计算值为189.2;m/z实测值为190.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,J=1.2Hz,1H),8.64(dd,J=2.0,0.6Hz,1H),8.32(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),8.22(dd,J=8.7,0.6Hz,1H),3.97(s,3H)。

[1105] 步骤D:喹喔啉-6-羧酸锂(I)-2-d。向喹喔啉-6-羧酸甲酯-2-d(100mg,0.53mmol)在THF(3.5mL)中的溶液中加入氢氧化锂(25.0mg,1.05mmol)在水(1.5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩溶剂,以得到白色固体状标题化合物,将用于下一步骤而无需进一步纯化(定量收率)。MS(ESI):$C_9H_4DLiN_2O$的质量计算值为181.1,m/z实测值为176.0$[M-Li+2H]^+$。

[1106] 中间体105:2,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-羧酸钾。

[1107] 

[1108] 步骤A:6,6-二甲基吗啉-3-羧酸。向6,6-二甲基吗啉-3,4-二羧酸4-(叔丁基)3-甲酯(5g,18.3mmol)在DCM(18.3mL)中的溶液中加入三氟乙酸(6.0mL),并将混合物在室温下搅拌2小时。浓缩溶剂,将粗制残余物溶解于MeOH(9.2mL)中,然后加入氢氧化钠(3.0g,73.2mmol)的水溶液。使用旋转蒸发仪浓缩溶剂,并且粗制产物用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_7H_{13}NO_3$的质量计算值为159.1;m/z实测值为160.2$[M+H]^+$。

[1109] 步骤B:6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-[1,2,3]噁二唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-8-鎓-3-醇盐。向6,6-二甲基吗啉-3-羧酸(2.9g,18.3mmol)在水(1.8mL,95.2mmol)中的溶液中加入亚硝酸钠(1.9g,27.4mmol)和盐酸(37%的水溶液)(1.24mL,14.8mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,用水稀释,并且用20%iPrOH/氯仿混合物萃取3次。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO4干燥,并真空浓缩。然后将粗制残余物溶解于乙腈(7.5mL)中,接着加入2,2,2-三氟乙酸酐(1.5mL,11.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用碳酸钾(2.0g,14.8mmol)猝灭,加入水并过滤,以得到标题化合物,为用20%iPrOH/氯仿萃取3次的结晶沉淀物。固体用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ESI):$C_7H_{12}N_2O_4$的质量计算值为170.2;m/z实测值为171.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 4.6(s,2H)4.3(s,2H)1.3

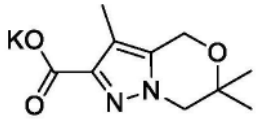
(s,6H)。

[1110] 步骤C:2,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-羧酸乙酯和3,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯:

[1111] 向6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-[1,2,3]噁二唑[4,3-c][1,4]噁嗪-8-鎓-3-醇盐(200mg,1.2mmol)在二甲苯(4.0mL)中的溶液中加入丁-2-炔酸乙酯(0.28mL,2.4mmol)并将混合物在145℃下搅拌16小时。浓缩溶剂并通过快速色谱法(SiO_2;0-100% EtOAc/己烷)纯化,得到区域异构体的混合物(91mg;52mg,33%;18%收率)。MS(ESI):$C_{12}H_{18}N_2O_3$的质量计算值为238.3;m/z实测值为239.1$[M+H]^+$。

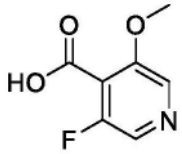
[1112] 步骤D:(A).2,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-羧酸钾和(B).3,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸钾:以类似于中间体6的方式,使用2,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-羧酸乙酯和3,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯(步骤C)代替3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_{13}KN_2O_3$的质量计算值为248.2;m/z实测值为211.1$[M-K+2H]^+$。

[1113] 中间体106:3,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸钾。

[1114] 

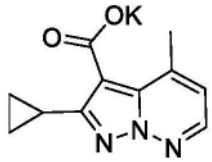
[1115] 从中间体105步骤C中分离出标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_{13}KN_2O_3$的质量计算值为248.2;m/z实测值为211.1$[M-K+2H]^+$。

[1116] 中间体107:3-氟-5-甲氧基异烟酸。

[1117] 

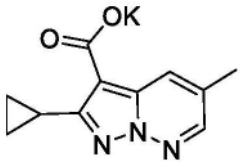
[1118] 在氮气气氛下,在-78℃下,向4-溴-3-氟-5-甲氧基吡啶(100mg,0.5mmol)在THF(2.3mL)中的混合物中加入-BuLi(2.5M已烷溶液,0.21mL,0.53mmol)。1小时后,插管通入CO_2并从干冰鼓泡通入反应混合物。然后将反应混合物缓慢升温至室温。16小时后,加入水(20mL),并使用6N HCl酸化该混合物。使用DCM(3×30mL)萃取混合物。弃去合并的有机物。将水层减压浓缩。纯化(制备型HPLC,方法A)得到标题化合物(133mg,64%)。MS(ESI):$C_7H_6FNO_3$的质量计算值为171.0;m/z实测值为172.1$[M+H]^+$。

[1119] 中间体108:2-环丙基-4-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-羧酸钾。

[1120] 

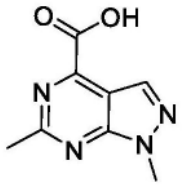
[1121] 以类似于中间体94的方式,在步骤A中使用4-甲基哒嗪并且在步骤B中使用3-环丙基丙炔酸乙酯代替丁-2-炔酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{11}H_{10}KN_3O_2$的质量计算值为255.0;m/z实测值为218.1$[M-K+2H]^+$。

[1122] 中间体109:2-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-羧酸钾。

[1123] 

[1124] 以类似于中间体94的方式,在步骤A中使用4-甲基哒嗪并且在步骤B中使用3-环丙基丙炔酸乙酯代替丁-2-炔酸乙酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{11}H_{10}KN_3O_2$的质量计算值为255.0;m/z实测值为218.1$[M-K+2H]^+$。

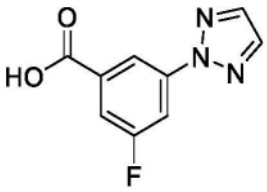
[1125] 中间体110:1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-羧酸。

[1126] 

[1127] 步骤A:4-(1-乙氧基乙烯基)-1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶。向4-氯-1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(500mg,2.74mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL)中的溶液中加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.92mL,2.74mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(192mg,0.27mmol)。将反应混合物在氮气下于60℃搅拌18小时,然后减压浓缩。冷却后,用饱和氟化钾水溶液猝灭反应,并用乙酸乙酯(EtOAc)稀释。滤出所得沉淀物,收集滤液,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法,用庚烷:乙酸乙酯(4:1)洗脱来纯化残余物,以得到白色固体状标题化合物(177mg,30%收率)。MS(ESI):$C_{11}H_{14}N_4O$的质量计算值为218.1;m/z实测值为219.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.27(s,1H),5.74(d,J=2.0Hz,1H),4.76(d,J=2.0Hz,1H),4.05(t,J=6.9Hz,2H),3.99(s,3H),2.71(s,3H),1.48(t,J=7.0Hz,3H)。

[1128] 步骤B:1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-羧酸。向4-(1-乙氧基乙烯基)-1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(50mg,0.23mmol)在1,4-二氧杂环已烷(1.5mL)中的溶液中加入高碘酸钠(98mg,0.46mmol)在水(0.5mL)中的溶液,然后加入高锰酸钾(18.1mg,0.11mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。完成后,用饱和碳酸钾溶液将反应混合物调节至pH 7-8。滤出沉淀物并用二氯甲烷洗涤,以得到白色固体状标题化合物。(28mg,64%收率)。MS(ESI):$C_8H_8N_4O_2$的质量计算值为192.1;m/z实测值为193.1$[M+H]^+$。

[1129] 中间体111:3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸。

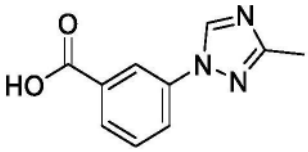
[1130] 

[1131] 向3-氟-5-碘苯甲酸(270mg,1.02mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2.7mL)中的混合物中加入1H-1,2,3-三唑(88μL,1.52mmol,1.192g/mL)、碳酸铯(562mg,1.72mmol)、反式-N,N′-二甲基环已烷-1,2-二胺(27μL,0.171mmol,0.902g/mL)和碘化铜(I)(19mg,0.0998mmol)。在微波辐射下将反应混合物在140℃下搅拌80分钟。将反应混合物通过Celite®垫过滤,并将Celite®用乙酸乙酯(2×5mL)洗涤。将合并的滤液用水(1×5mL)萃取。通过用1M盐酸将水层酸化至pH 3。将水层用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层经硫

酸镁干燥,过滤并蒸发。通过制备型HPLC纯化粗制产物,以得到灰白色粉末状标题化合物(57mg,27%收率)。

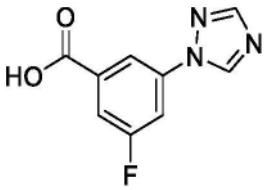
[1132] MS(ESI):$C_9H_6FN_3O_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ13.75(br s,1H),9.01(d,J=1.2Hz,1H),8.38-8.30(m,1H),8.16(dt,J=9.4,2.2Hz,1H),8.03(d,J=1.2Hz,1H),7.82-7.74(m,1H)。

[1133] 中间体112:3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸。

[1134] 

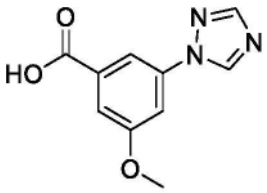
[1135] 以类似于中间体111(3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸)的方式,使用3-碘苯甲酸代替3-氟-5-碘苯甲酸并使用3-甲基-1H-1,2,4-三唑代替1H-1,2,3-三唑来制备化合物。MS(ESI):$C_{10}H_9N_3O_2$的质量计算值为203.1;m/z实测值为204.1$[M+H]^+$。

[1136] 中间体113:3-氟-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸。

[1137] 

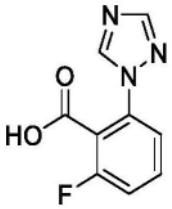
[1138] 以类似于中间体111(3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸)的方式,使用1H-1,2,4-三唑代替1H-1,2,3-三唑来制备化合物。MS(ESI):$C_9H_6FN_3O_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。

[1139] 中间体114:3-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸。

[1140] 

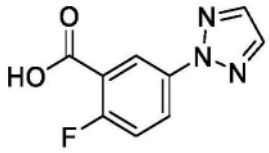
[1141] 以类似于中间体111(3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸)的方式,使用3-碘-5-甲氧基苯甲酸代替3-氟-5-碘苯甲酸并使用1H-1,2,4-三唑代替1H-1,2,3-三唑来制备化合物。MS(ESI):$C_{10}H_9N_3O_3$的质量计算值为219.1;m/z实测值为220.1$[M+H]^+$。

[1142] 中间体115:2-氟-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸。

[1143] 

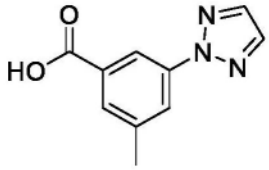
[1144] 以类似于中间体111(3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸)的方式,使用2-氟-6-碘苯甲酸代替3-氟-5-碘苯甲酸并使用1H-1,2,4-三唑代替1H-1,2,3-三唑来制备化合物。MS(ESI):$C_9H_6FN_3O_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。

[1145] 中间体116:2-氟-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。

[1146] 

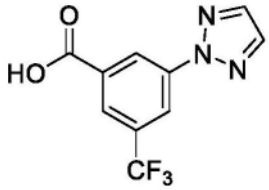
[1147] 以类似于中间体111(3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸)的方式,使用2-氟-5-碘苯甲酸代替3-氟-5-碘苯甲酸来制备化合物。MS(ESI):$C_9H_6FN_3O_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。

[1148] 中间体117:3-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸。

[1149] 

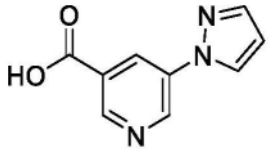
[1150] 以类似于中间体111(3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸)的方式,使用3-碘-5-甲基苯甲酸代替3-氟-5-碘苯甲酸来制备化合物。MS(ESI):$C_9H_6FN_3O_2$的质量计算值为203.1;m/z实测值为204.1$[M+H]^+$。

[1151] 中间体118:3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。

[1152] 

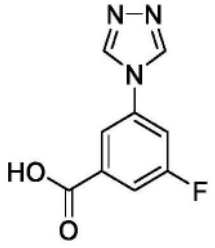
[1153] 以类似于中间体111(3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸)的方式,使用3-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸代替3-氟-5-碘苯甲酸来制备化合物。MS(ESI):$C_{10}H_6F_3N_3O_2$的质量计算值为257.0;m/z实测值为256.1$[M-H]^-$。

[1154] 中间体119:5-(1H-吡唑-1-基)烟酸。

[1155] 

[1156] 以类似于中间体111(3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸)的方式,使用5-碘烟酸代替3-氟-5-碘苯甲酸并使用1H-吡唑代替1H-1,2,3-三唑来制备化合物。MS(ESI):$C_9H_7N_3O_2$的质量计算值为189.1;m/z实测值为190.1$[M+H]^+$。

[1157] 中间体120:3-氟-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸。

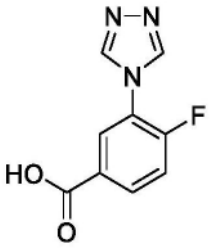
[1158] 

[1159] 步骤A:3-氟-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸甲酯。向3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯(250mg,1.48mmol)在吡啶(8mL)中的溶液中加入1,2-二甲酰肼(325mg,3.69mmol)和三乙胺

(1mL,7.16mmol)。向混合物中滴加三甲基氯硅烷(375μL,2.96mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时并蒸发。将残余物用二氯甲烷(8mL)和水(10mL)稀释。用二氯甲烷(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层用10%硫酸氢钾(1×15mL)和1M氢氧化钠(1×15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,以得到白色粉末状标题化合物(131mg,0.592mmol,40%)。MS(ESI):$C_{10}H_8FN_3O_2$的质量计算值为221.1;m/z实测值为222.1$[M+H]^+$。

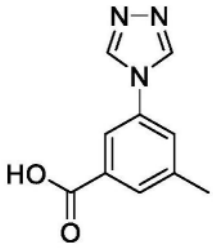
[1160] 步骤B:3-氟-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸。向3-氟-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸甲酯(130mg,0.588mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1mL)和水(1mL)中的溶液中加入氢氧化钠(48mg,1.20mmol),并且将反应物在室温下搅拌16小时。将反应物用6M盐酸(0.20mL)猝灭。收集沉淀物并用水(1×1mL)洗涤,以得到白色粉末状标题化合物(80mg,0.386mmol,65%)。MS(ESI):$C_9H_6FN_3O_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。

[1161] 中间体121:4-氟-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸。

[1162] 

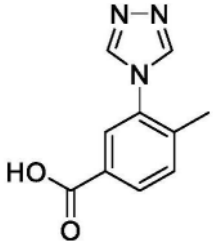
[1163] 以类似于中间体120的方式,在步骤A中使用3-氨基-4-氟苯甲酸甲酯代替3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_9H_6FN_3O_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为206.0$[M-H]^-$。

[1164] 中间体122:3-甲基-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸。

[1165] 

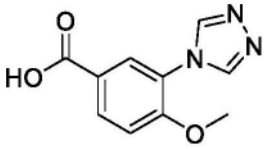
[1166] 以类似于中间体120的方式,在步骤A中使用3-氨基-5-甲基苯甲酸甲酯代替3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_9N_3O_2$的质量计算值为203.1;m/z实测值为204.1$[M+H]^+$。

[1167] 中间体123:4-甲基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸。

[1168] 

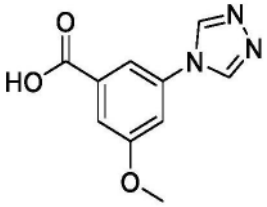
[1169] 以类似于中间体120的方式,在步骤A中使用3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯代替3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_9N_3O_2$的质量计算值为203.1;m/z实测值为204.1$[M+H]^+$。

[1170] 中间体124:4-甲氧基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸。

[1171] 

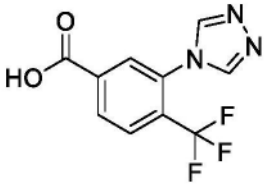
[1172] 以类似于中间体120的方式,在步骤A中使用3-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯代替3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_9N_3O_3$的质量计算值为219.1;m/z实测值为220.1$[M+H]^+$。

[1173] 中间体125:3-甲氧基-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸。

[1174] 

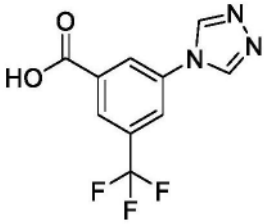
[1175] 以类似于中间体120的方式,在步骤A中使用3-氨基-5-甲氧基苯甲酸甲酯代替3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_9N_3O_3$的质量计算值为219.1;m/z实测值为220.1$[M+H]^+$。

[1176] 中间体126:3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酸。

[1177] 

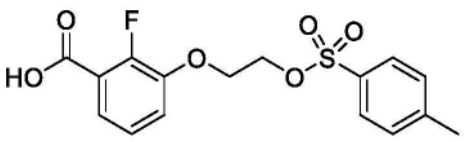
[1178] 以类似于中间体120的方式,在步骤A中使用3-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯代替3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_6F_3N_3O_2$的质量计算值为257.1;m/z实测值为258.1$[M+H]^+$。

[1179] 中间体127:3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。

[1180] 

[1181] 以类似于中间体120的方式,在步骤A中使用3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯代替3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{10}H_6F_3N_3O_2$的质量计算值为257.1;m/z实测值为258.1$[M+H]^+$。

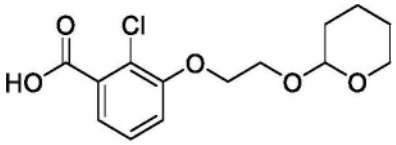
[1182] 中间体128:2-氟-3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯甲酸。

[1183] 

[1184] 以类似于中间体12的方式,使用2-氟-3-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸

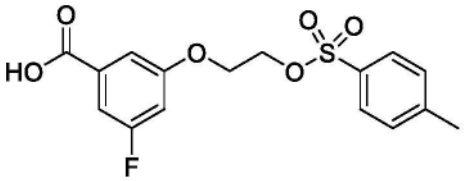
甲酯,使用乙烷-1,2-二基双(4-甲基苯磺酸酯)代替1-氟-2-碘乙烷,并且使用NaOH代替LiOH来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{16}H_{15}FO_6S$的质量计算值为354.1;m/z实测值为376.9[M-H+Na]$^+$。

[1185] 中间体129:2-氯-3-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)苯甲酸。

[1186] 

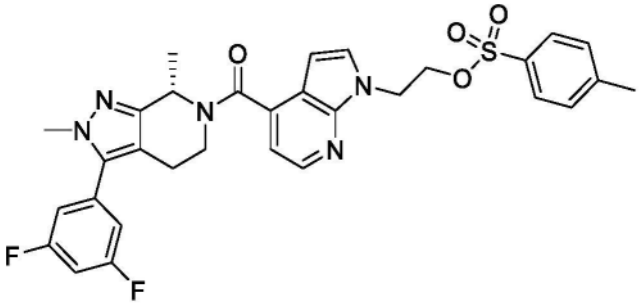
[1187] 以类似于中间体12的方式,使用2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃代替1-氟-2-碘乙烷来制备标题化合物。

[1188] 中间体130:3-氟-5-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯甲酸。

[1189] 

[1190] 以类似于中间体12的方式,使用3-氟-5-羟基苯甲酸甲酯代替2-氯-3-羟基苯甲酸甲酯,使用乙烷-1,2-二基双(4-甲基苯磺酸酯)代替1-氟-2-碘乙烷,并且使用NaOH代替LiOH来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{16}H_{15}FO_6S$的质量计算值为354.1;m/z实测值为354.9[M+H]$^+$。

[1191] 中间体131:(S)-2-(4-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯。

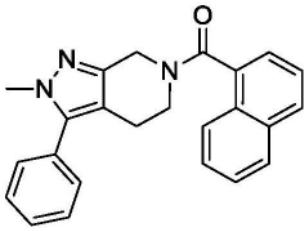
[1192] 

[1193] 步骤A:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。向(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)(50mg,0.19mmol)在二氯甲烷(DCM)(1.5mL)中的溶液中加入HATU(144mg,0.38mmol),然后加入DIPEA(0.1mL,0.66mmol)和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(62mg,0.38mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且将水层用DCM萃取(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。将粗制残余物通过快速柱色谱法(SiO_2;0-15% MeOH的DCM溶液)纯化,以得到标题化合物(76mg,99%收率)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_2N_5O$的质量计算值为407.2;m/z实测值为408.2[M+H]$^+$。

[1194] 步骤B:(S)-2-(4-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯。将(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-b]

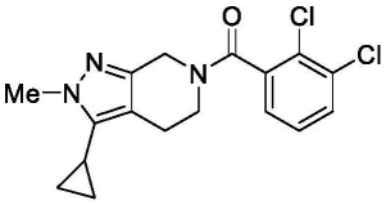
吡啶-4-基)甲酮(140mg,0.34mmol)、乙烷-1,2-二基双(4-甲基苯磺酸酯)(255mg,0.69mmol)和碳酸铯(230mg,0.70mmol)在DMF(2.7mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释,并用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机层减压浓缩,并通过快速柱色谱法(SiO_2,0-5% MeOH的DCM溶液)纯化,以得到标题化合物。MS(ESI):$C_{31}H_{29}F_2N_5O_4S$的质量计算值为605.2;m/z实测值为606.0$[M+H]^+$。

[1195] 实施例1:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(萘-1-基)甲酮。

[1196] 

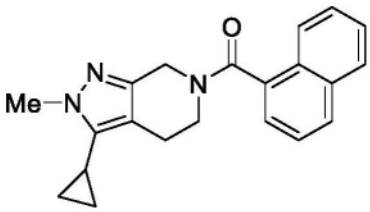
[1197] 向2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体1)(150mg,0.7mmol)在二氯甲烷(DCM)(5.0mL)中的溶液中加入HATU(348mg,0.91mmol),之后加入DIPEA(0.6mL,3.5mmol)和1-萘甲酸(222mg,1.3mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且将水层用DCM萃取(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过反相HPLC(方法A)纯化粗制残余物,以得到白色固体状标题化合物(94mg,36%收率)。MS(ESI):$C_{24}H_{21}N_3O$的质量计算值为367.1;m/z实测值为368.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400Mhz,甲醇-d_4)δ8.12-7.93(m,2H),7.89-7.74(m,1H),7.67-7.35(m,9H),5.20-4.92(m,2H),4.46-4.22(m,1H),4.13-3.98(m,0.3H),3.76(d,J=54.9Hz,3H),3.52-3.41(m,1H),2.93-2.75(m,0.7H),2.57-2.30(m,1H)。

[1198] 实施例2:(3-环丙基-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2,3-二氯苯基)甲酮。

[1199] 

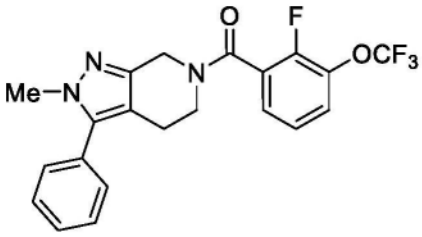
[1200] 以类似于实施例1的方式,使用3-环丙基-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体2)和2,3-二氯苯甲酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{17}H_{17}Cl_2N_3O$的质量计算值为349.0;m/z实测值为350.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.69(m,1H),7.52-7.24(m,2H),4.64(dd,J=116.8,16.1Hz,2H),4.13(s,0.5H),3.91-3.82(m,0.5H),3.74(d,J=31.1Hz,3H),3.33-3.27(m,1H),2.64-2.57(m,1H),2.45(t,J=5.8Hz,1H),1.74(td,J=8.4,4.3Hz,1H),0.97-0.85(m,2H),0.69-0.56(m,2H)。

[1201] 实施例3:(3-环丙基-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(萘-1-基)甲酮。

[1202] 

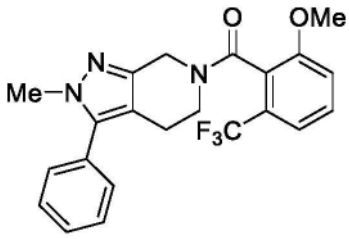
[1203] 以类似于实施例1的方式,使用3-环丙基-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体2)代替3-(苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体1)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{21}N_3O$的质量计算值为331.1;m/z实测值为332.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400Mhz,甲醇-d_4)δ8.06-7.91(m,2H),7.87-7.66(m,1H),7.63-7.40(m,4H),5.06-4.90(m,1H),4.41-3.94(m,2H),3.82(d,J=54.2Hz,3H),3.46-3.38(m,1H),2.91-2.76(m,1H),2.56-2.33(m,1H),1.82-1.69(m,1H),1.09-0.91(m,2H),0.84-0.60(m,2H)。

[1204] 实施例4:(2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1205] 

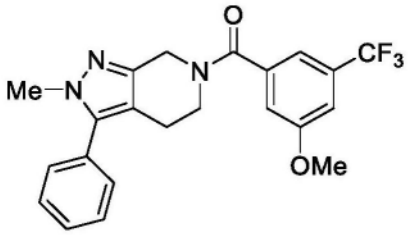
[1206] 以类似于实施例1的方式,使用2-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_4N_3O_2$的质量计算值为419.1;m/z实测值为420.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.79-7.62(m,1H),7.62-7.37(m,7H),4.77(s,1H),4.38(s,1H),3.97-3.86(m,1H),3.81-3.69(m,3H),3.45(t,J=5.8Hz,1H),2.63(t,J=5.8Hz,1H),2.55-2.52(m,1H)。

[1207] 实施例5:(2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1208] 

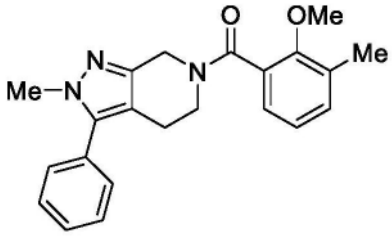
[1209] 以类似于实施例1的方式,使用2-甲氧基-6-三氟甲基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.66-7.60(m,1H),7.55-7.48(m,2H),7.48-7.40(m,4H),7.40-7.34(m,1H),4.86(d,J=16.3Hz,1H),4.56(d,J=16.3Hz,1H),3.85(s,3H),3.78(s,3H),3.38-3.30(m,2H),2.51-2.34(m,2H)。

[1210] 实施例6:(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1211] 

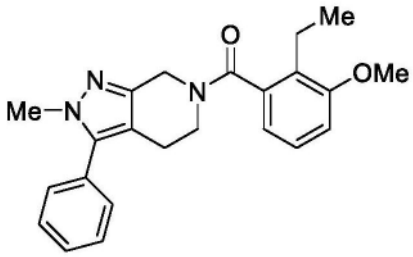
[1212] 以类似于实施例1的方式,使用3-甲氧基-5-三氟甲基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.56-7.49(m,2H),7.49-7.41(m,3H),7.39-7.28(m,3H),4.72(s,2H),3.88(s,3H),3.79(s,3H),3.55-3.41(m,2H),2.61-2.53(m,2H)。

[1213] 实施例7:(2-甲氧基-3-甲基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1214] 

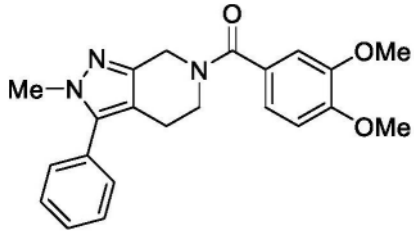
[1215] 以类似于实施例1的方式,使用2-甲氧基-3-甲基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{23}N_3O_2$的质量计算值为361.2;m/z实测值为362.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.58-7.35(m,5H),7.31-7.19(m,1H),7.06-6.95(m,1H),6.81(d,J=7.5Hz,1H),4.90(d,J=16.2Hz,1H),4.61(d,J=16.2Hz,1H),3.81(s,3H),3.78(s,3H),3.46-3.21(m,2H),2.57-2.29(m,2H),2.05(s,3H)。

[1216] 实施例8:(2-乙基-3-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1217] 

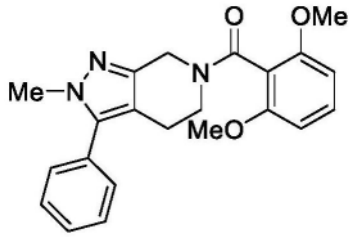
[1218] 以类似于实施例1的方式,使用2-乙基-3-甲氧基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{25}N_3O_2$的质量计算值为375.2;m/z实测值为376.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.40(m,5H),7.26-7.22(m,1H),7.03-6.99(m,1H),6.80(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),4.95(d,J=16.1Hz,1H),4.55(d,J=16.2Hz,1H),3.82(s,3H),3.78(s,3H),3.41-3.34(m,1H),3.33-3.24(m,1H),2.69-2.52(m,2H),2.42-2.28(m,2H),1.05(t,J=7.4Hz,3H)。

[1219] 实施例9:(3,4-二甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1220] 

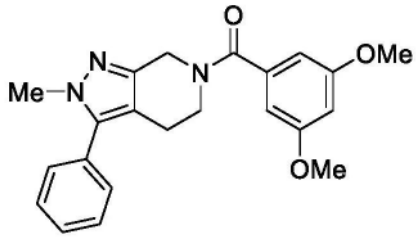
[1221] 以类似于实施例1的方式,使用3,4-二甲氧基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{23}N_3O_3$的质量计算值为377.2;m/z实测值为378.3$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.59-7.39(m,5H),7.09-6.96(m,3H),4.62(s,2H),3.80(s,3H),3.78(s,3H),3.75(s,3H),3.74-3.46(m,2H),2.67-2.54(m,2H)。

[1222] 实施例10:(2,6-二甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1223] 

[1224] 以类似于实施例1的方式,使用2,6-二甲氧基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{23}N_3O_3$的质量计算值为377.2;m/z实测值为378.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.48(m,2H),7.48-7.40(m,3H),7.33(t,J=8.4Hz,1H),6.72(d,J=8.5Hz,2H),4.70(s,2H),3.74(s,6H),3.67(s,3H),3.35-3.30(m,2H),2.44-2.37(m,2H)。

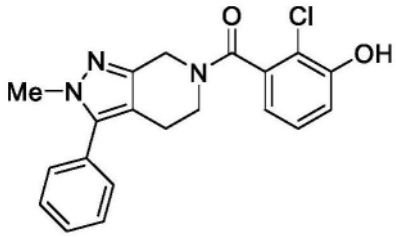
[1225] 实施例11:(3,5-二甲氧基苯基)-(2-甲基-3-苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1226] 

[1227] 向2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体1)(60mg,0.281mmol)在乙酸乙酯(1mL)中的悬浮液加入三乙胺(87μL,0.624mmol,0.726g/mL)和3,5-二甲氧基苯甲酰氯(67mg,0.334mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时,并用乙酸乙酯(5mL)稀释。将有机层用水(2×3mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。通过制备型HPLC纯化残余物,以得到灰白色粉末状标题化合物(38mg,0.101mmol,36%)。MS(ESI):$C_{22}H_{23}N_3O_3$的质量计算值为377.2;m/z实测值为378.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.56-7.40(m,5H),6.62-6.55(m,1H),6.57-6.53(m,2H),4.68(br s,2H),3.77(s,9H),3.54-3.43(m,2H),2.63-2.53(m,2H)。

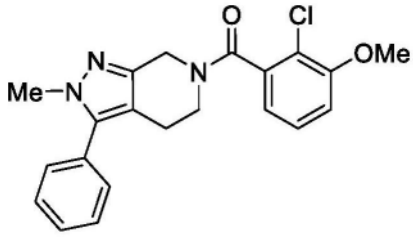
[1228] 实施例12:(2-氯-3-羟基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-

c]吡啶-6-基)甲酮。

[1229] 

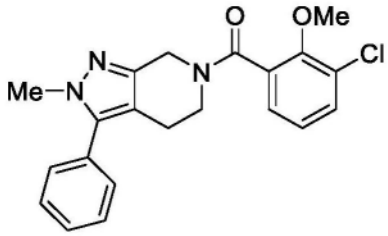
[1230] 以类似于实施例1的方式,使用2-氯-3-羟基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}ClN_3O_2$的质量计算值为367.1;m/z实测值为368.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.48(br s,1H),7.56-7.40(m,5H),7.23-7.18(m,1H),7.01(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),6.80(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),4.87(d,J=16.2Hz,1H),4.61(d,J=16.2Hz,1H),3.78(s,3H),3.41-3.31(m,2H),2.51-2.40(m,2H)。

[1231] 实施例13:(2-氯-3-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1232] 

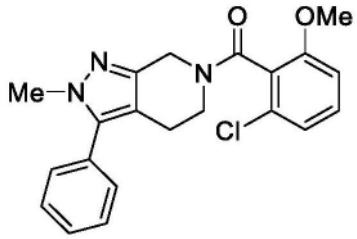
[1233] 以类似于实施例1的方式,使用2-氯-3-甲氧基苯甲酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}ClN_3O$的质量计算值为381.1;m/z实测值为382.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61-7.33(m,6H),7.28-7.18(m,1H),7.07-6.85(m,1H),4.96-4.78(m,1H),4.69-4.58(m,1H),4.24(s,1H),3.94-3.85(m,3H),3.81-3.69(m,3H),3.39-3.34(m,1H),2.70-2.58(m,1H),2.48-2.40(m,1H)。

[1234] 实施例14:(3-氯-2-甲氧基苯基)-(2-甲基-3-苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1235] 

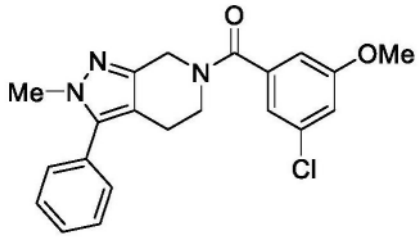
[1236] 以类似于实施例1的方式,使用3-氯-2-甲氧基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}ClN_3O_2$的质量计算值为381.1;m/z实测值为382.1$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63-7.38(m,6H),7.34-7.17(m,2H),4.91(d,J=16.3Hz,1H),4.61(d,J=16.2Hz,1H),3.78(s,6H),3.45-3.28(m,2H),2.66-2.37(m,2H)。

[1237] 实施例15:(2-氯-6-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1238] 

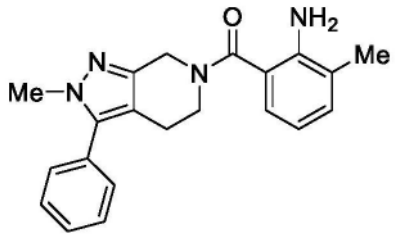
[1239] 以类似于实施例1的方式,使用2-氯-6-甲氧基苯甲酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}ClN_3O$的质量计算值为381.1;m/z实测值为382.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.54-7.33(m,6H),7.07(d,J=8.2Hz,2H),4.82-4.66(m,1H),4.21(s,1H),3.79(d,J=3.3Hz,2H),3.76-3.71(m,3H),3.68(s,1H),3.36(t,J=5.8Hz,1H),2.59(t,J=5.8Hz,1H),2.50(t,J=5.7Hz,1H),2.45(d,J=5.9Hz,1H)。

[1240] 实施例16:(3-氯-5-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1241] 

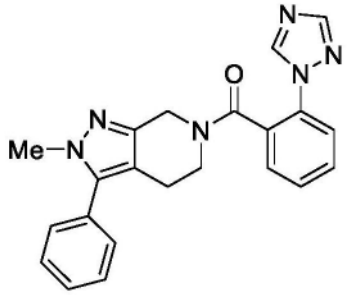
[1242] 以类似于实施例1的方式,使用3-氯-5-甲氧基苯甲酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}ClN_3O_2$的质量计算值为381.1;m/z实测值为382.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ7.53(t,J=7.5Hz,2H),7.49-7.42(m,3H),7.08(d,J=27.0Hz,2H),6.96(s,1H),4.61-4.51(m,1.5H),3.98(s,0.73H),3.89-3.74(m,6.24H),3.63(s,1H),3.37-3.33(m,0.53H),2.76-2.61(m,2H)。

[1243] 实施例17:(2-氨基-3-甲基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1244] 

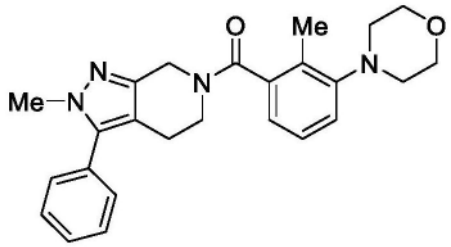
[1245] 以类似于实施例1的方式,使用2-氨基-3-甲基苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{22}N_4O$的质量计算值为346.2;m/z实测值为347.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.49(m,2H),7.48-7.41(m,3H),7.06-7.01(m,1H),6.96-6.91(m,1H),6.55(t,J=7.5Hz,1H),4.88(s,2H),4.76-4.42(m,2H),3.75(s,3H),3.73-3.45(m,2H),2.62-2.53(m,2H),2.12(s,3H)。

[1246] 实施例18:(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1247] 

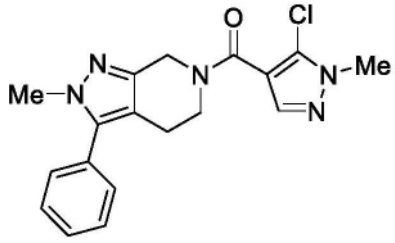
[1248] 以类似于实施例1的方式,使用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_6O$的质量计算值为384.1;m/z实测值为385.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(d,J=28.1Hz,1H),8.11(d,J=56.1Hz,1H),7.80-7.41(m,9H),4.81(d,J=16.8Hz,1H),4.35(dd,J=45.8,16.1Hz,2H),4.05(d,J=16.1Hz,1H),3.84-3.64(m,3H),2.46-2.14(m,2H)。

[1249] 实施例19:(2-甲基-3-吗啉代苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1250] 

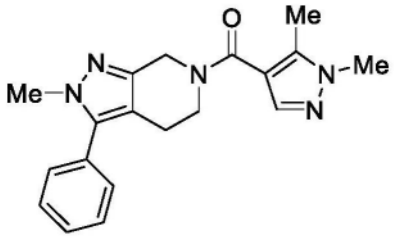
[1251] 以类似于实施例1的方式,使用2-甲基-3-吗啉代苯甲酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{28}N_4O_2$的质量计算值为416.2;m/z实测值为417.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.39(m,5H),7.26-7.22(m,1H),7.12-7.08(m,1H),6.96-6.92(m,1H),4.92(d,J=16.1Hz,1H),4.59(d,J=16.2Hz,1H),3.80-3.76(m,2H),3.76-3.71(m,4H),3.72-3.69(m,1H),3.36-3.31(m,2H),2.92-2.77(m,3H),2.57-2.48(m,2H),2.43-2.32(m,1H),2.17(s,3H)。

[1252] 实施例20:(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1253] 

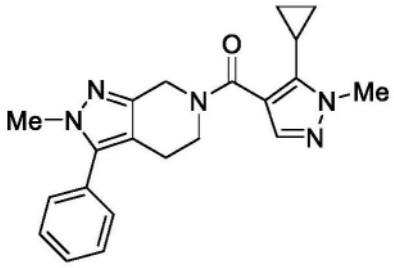
[1254] 以类似于实施例1的方式,使用5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{18}H_{18}ClN_5O$的质量计算值为355.1;m/z实测值为356.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.79(s,1H),7.58-7.37(m,5H),4.64(s,2H),3.84(s,3H),3.76(s,3H),3.66(s,2H),2.62(s,2H)。

[1255] 实施例21:(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1256] 

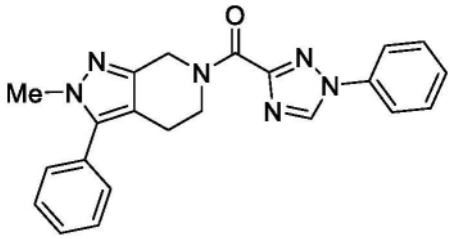
[1257] 以类似于实施例1的方式,使用1,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{21}N_5O$的质量计算值为335.1;m/z实测值为336.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.60-7.39(m,6H),4.64(s,2H),3.75(s,6H),3.71(d,J=6.0Hz,2H),2.61(d,J=5.4Hz,2H),2.32(s,3H)。

[1258] 实施例22:(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1259] 

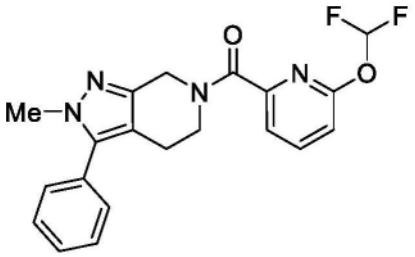
[1260] 以类似于实施例1的方式,使用5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{23}N_5O$的质量计算值为361.1;m/z实测值为362.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.34(m,6H),4.63(s,2H),3.84(s,3H),3.75(s,3H),3.57(s,2H),2.56(t,J=5.8Hz,2H),1.98-1.81(m,1H),0.89(d,J=8.2Hz,2H),0.59(s,2H)。

[1261] 实施例23:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮。

[1262] 

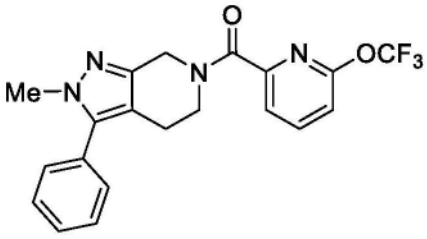
[1263] 以类似于实施例1的方式,使用1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_6O$的质量计算值为384.1;m/z实测值为385.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.42(d,J=4.3Hz,1H),7.96-7.87(m,2H),7.64-7.56(m,2H),7.57-7.40(m,6H),4.79(d,J=16.5Hz,2H),3.92(t,J=5.8Hz,1H),3.81-3.78(m,3H),3.73(s,1H),2.71-2.60(m,2H)。

[1264] 实施例24:(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1265] 

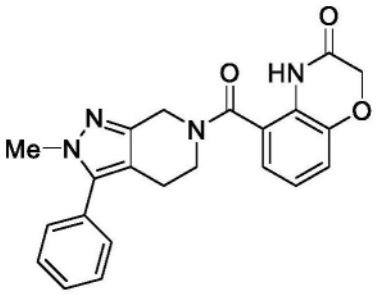
[1266] 以类似于实施例1的方式,使用6-(二氟甲氧基)吡啶甲酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}F_2N_4O_2$的质量计算值为384.1;m/z实测值为385.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12-8.00(m,1H),7.92-7.67(m,1H),7.59-7.42(m,6H),7.29-7.18(m,1H),4.65(d,J=58.2Hz,2H),3.87(t,J=5.8Hz,1H),3.82-3.70(m,3H),3.57(t,J=5.7Hz,1H),2.67-2.57(m,2H)。

[1267] 实施例25:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)甲酮。

[1268] 

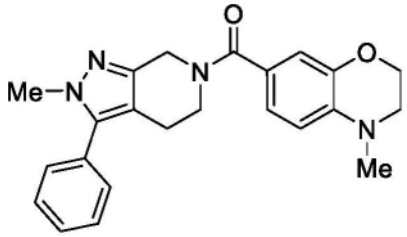
[1269] 以类似于实施例1的方式,使用6-(三氟甲氧基)吡啶甲酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$的质量计算值为402.1;m/z实测值为403.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.19(dd,J=8.2,7.5Hz,1H),7.70(dd,J=7.6,0.9Hz,1H),7.59-7.40(m,6H),4.74(s,1H),4.58(s,1H),3.89(t,J=5.8Hz,1H),3.79-3.70(m,3H),3.57(t,J=5.7Hz,1H),2.61(dt,J=15.5,5.8Hz,2H)。

[1270] 实施例26:5-(2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮。

[1271] 

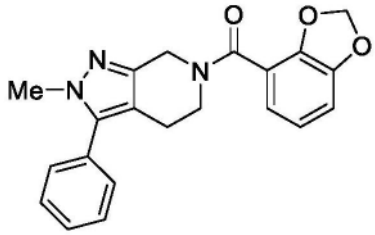
[1272] 以类似于实施例1的方式,使用3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O_3$的质量计算值为388.1;m/z实测值为389.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.36(s,1H),7.67-7.34(m,5H),7.24-6.81(m,3H),4.65(d,J=26.7Hz,3H),4.41(s,1H),3.95-3.64(m,3H),3.42(s,2H),2.66(d,J=10.9Hz,1H),2.49(s,1H)。

[1273] 实施例27:(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1274] 

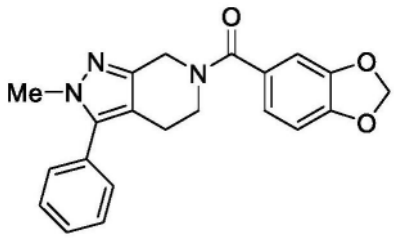
[1275] 以类似于实施例1的方式,使用4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{24}N_4O_2$的质量计算值为388.2;m/z实测值为389.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.39(m,5H),6.94(dt,J=8.3,1.5Hz,1H),6.83-6.66(m,2H),4.59(s,2H),4.28-4.21(m,2H),3.75(s,3H),3.65(s,2H),3.30(d,J=4.3Hz,2H),2.89(d,J=1.1Hz,3H),2.59(t,J=5.8Hz,2H)。

[1276] 实施例28:苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1277] 

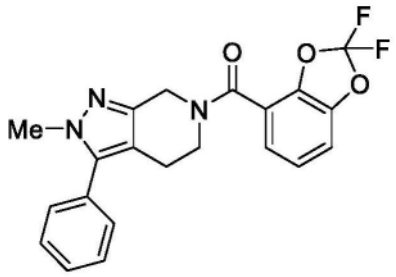
[1278] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_3O_3$的质量计算值为361.1;m/z实测值为362.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.59-7.37(m,5H),7.03-7.00(m,1H),6.92(t,J=7.7Hz,1H),6.89-6.86(m,1H),6.08(s,2H),4.69(s,2H),3.78(s,3H),3.56-3.47(m,2H),2.63-2.52(m,2H)。

[1279] 实施例29:苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1280] 

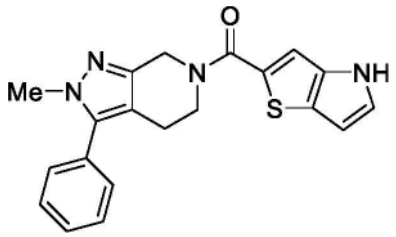
[1281] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_3O_3$的质量计算值为361.1;m/z实测值为362.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63-7.37(m,5H),7.06-7.01(m,1H),7.00-6.94(m,2H),6.09(s,2H),4.60(br s,2H),3.76(s,3H),3.77-3.39(m,2H),2.70-2.52(m,2H)。

[1282] 实施例30:(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1283] 

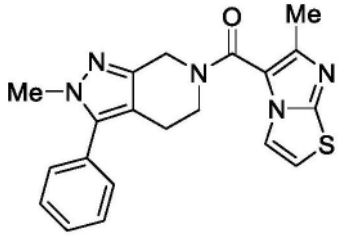
[1284] 以类似于实施例1的方式,使用2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_2N_3O_3$的质量计算值为397.1;m/z实测值为398.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.58-7.40(m,6H),7.36-7.23(m,2H),4.79-4.47(m,2H),3.89(s,1H),3.75(d,J=25.6Hz,3H),3.53(t,J=5.8Hz,1H),2.70-2.54(m,2H)。

[1285] 实施例31:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-基)甲酮。

[1286] 

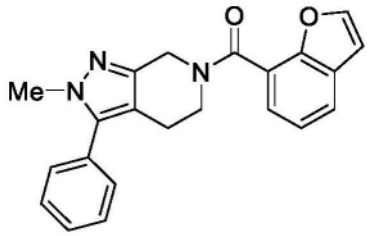
[1287] 以类似于实施例1的方式,使用4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_4OS$的质量计算值为362.1;m/z实测值为363.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.32(s,1H),7.57-7.39(m,6H),7.24(d,J=3.0Hz,1H),6.41(d,J=3.0Hz,1H),4.78(s,2H),3.88(t,J=5.7Hz,2H),3.76(s,3H),2.68(t,J=5.5Hz,2H)。

[1288] 实施例32:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)甲酮。

[1289] 

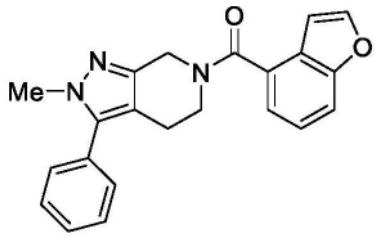
[1290] 以类似于实施例1的方式,使用6-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{19}N_5OS$的质量计算值为377.1;m/z实测值为378.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(d,J=4.4Hz,1H),7.54-7.41(m,5H),7.30(d,J=4.4Hz,1H),4.67(s,2H),3.77(s,1H),3.75(s,3H),3.27(s,1H),2.70-2.59(m,2H),2.35(s,3H)。

[1291] 实施例33:苯并呋喃-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1292] 

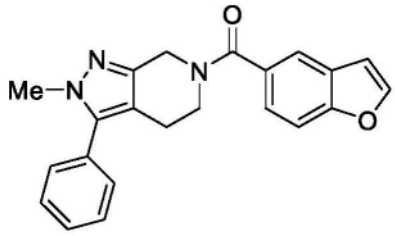
[1293] 以类似于实施例1的方式,使用苯并呋喃-7-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3O_2$的质量计算值为357.1;m/z实测值为358.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.80-7.75(m,1H),7.56-7.40(m,5H),7.39-7.30(m,2H),7.07-7.03(m,1H),4.81(s,2H),3.79(s,3H),3.48-3.36(m,2H),2.58-2.44(m,2H)。

[1294] 实施例34:苯并呋喃-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1295] 

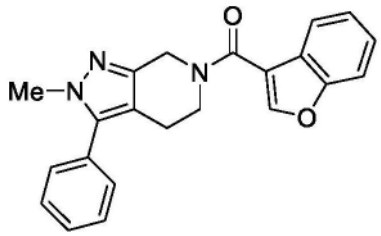
[1296] 以类似于实施例1的方式,使用苯并呋喃-4-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3O_2$的质量计算值为357.1;m/z实测值为358.3$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.77-7.67(m,1H),7.58-7.38(m,6H),7.36-7.30(m,1H),7.01-6.84(m,1H),4.89-4.71(m,2H),3.78(br s,3H),3.58-3.38(m,2H),2.76-2.48(m,2H)。

[1297] 实施例35:苯并呋喃-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1298] 

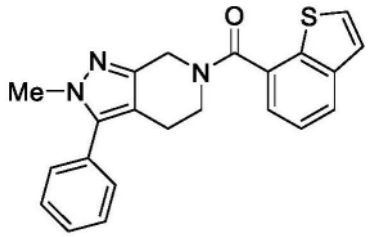
[1299] 以类似于实施例1的方式,使用苯并呋喃-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3O_2$的质量计算值为357.1;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.80-7.77(m,1H),7.71-7.66(m,1H),7.55-7.39(m,6H),7.05-7.01(m,1H),4.79-4.61(m,2H),3.76(br s,3H),3.64-3.42(m,2H),2.69-2.55(m,2H)。

[1300] 实施例36:苯并呋喃-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1301] 

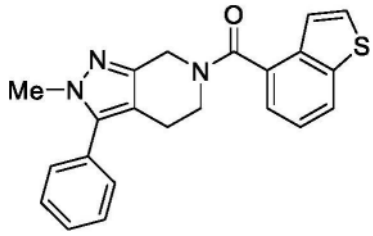
[1302] 以类似于实施例1的方式,使用苯并呋喃-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3O_2$的质量计算值为357.1;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,1H),7.77-7.71(m,1H),7.72-7.65(m,1H),7.59-7.30(m,7H),4.76(s,2H),3.93-3.59(m,2H),3.76(s,3H),2.72-2.58(m,2H)。

[1303] 实施例37:苯并[b]噻吩-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1304] 

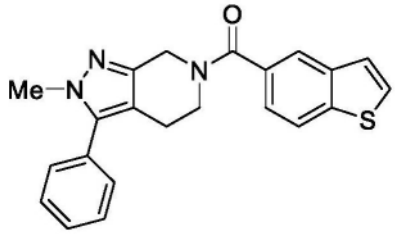
[1305] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[b]噻吩-7-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3OS$的质量计算值为373.1;m/z实测值为374.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04-7.97(m,1H),7.83(d,J=5.4Hz,1H),7.57-7.40(m,8H),4.96-4.45(m,2H),3.76(br s,3H),4.00-3.38(m,2H),2.71-2.55(m,2H)。

[1306] 实施例38:苯并[b]噻吩-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1307] 

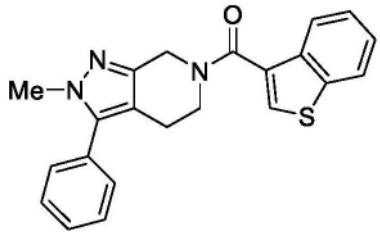
[1308] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[b]噻吩-4-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3OS$的质量计算值为373.1;m/z实测值为374.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.02(m,1H),7.87(d,J=5.5Hz,1H),7.60-7.23(m,8H),4.84(s,2H),3.80(s,3H),3.49-3.30(m,2H),2.81-2.46(m,2H)。

[1309] 实施例39:苯并[b]噻吩-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1310] 

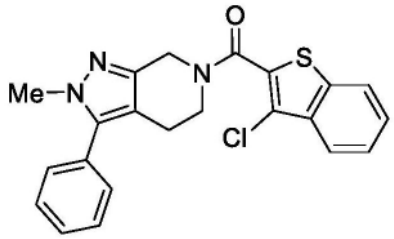
[1311] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[b]噻吩-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3OS$的质量计算值为373.1;m/z实测值为374.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.13-8.08(m,1H),8.02-7.98(m,1H),7.87(d,J=5.4Hz,1H),7.56-7.53(m,1H),7.53-7.47(m,4H),7.47-7.41(m,2H),4.84-4.62(m,2H),3.77(s,3H),3.64-3.43(m,2H),2.67-2.54(m,2H)。

[1312] 实施例40:苯并[b]噻吩-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1313] 

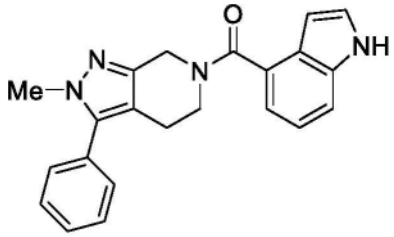
[1314] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[b]噻吩-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3O_2S$的质量计算值为373.1;m/z实测值为374.3$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14-8.04(m,1H),8.06(s,1H),7.87-7.73(m,1H),7.62-7.35(m,7H),4.93-4.59(m,2H),3.76(br s,3H),3.70-3.41(m,2H),2.71-2.53(m,2H)。

[1315] 实施例41:(3-氯苯并[b]噻吩-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1316] 

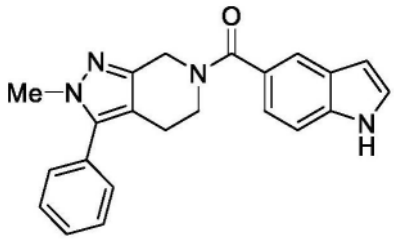
[1317] 以类似于实施例1的方式,使用3-氯苯并[b]噻吩-2-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}ClN_3OS$的质量计算值为407.0;m/z实测值为408.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.17-8.09(m,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.66-7.38(m,7H),4.85-4.52(m,2H),3.78(s,3H),3.63(s,1H),2.61(d,J=10.5Hz,2H),3.98-3.87(m,1H)。

[1318] 实施例42:(1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1319] 

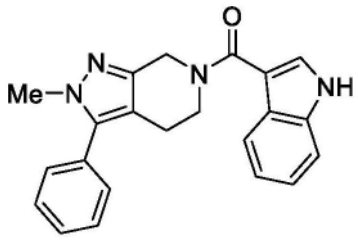
[1320] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲哚-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O$的质量计算值为356.1;m/z实测值为357.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.34(s,1H),7.59-7.38(m,8H),7.16(d,J=7.4Hz,1H),7.04(dd,J=7.2,0.9Hz,1H),6.36(s,1H),4.79(s,2H),3.99-3.64(m,4H),3.44(s,1H),2.67(dd,J=3.8,1.8Hz,1H)。

[1321] 实施例43:(1H-吲哚-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1322] 

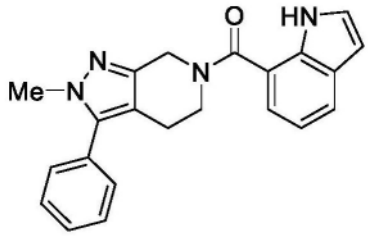
[1323] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲哚-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O$的质量计算值为356.2;m/z实测值为357.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.30(br s,1H),7.71-7.67(m,1H),7.57-7.39(m,7H),7.20(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),6.55-6.48(m,1H),4.65(s,2H),3.75(s,3H),3.90-3.49(m,2H),2.69-2.56(m,2H)。

[1324] 实施例44:(1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1325] 

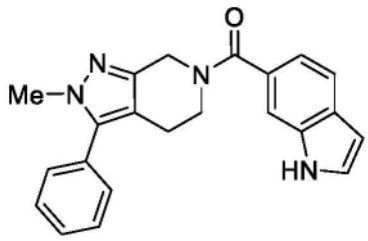
[1326] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲哚-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O$的质量计算值为356.1;m/z实测值为357.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.64(s,1H),7.73(d,J=7.9Hz,1H),7.58-7.42(m,7H),7.23-7.06(m,2H),4.75(s,2H),3.83(t,J=5.7Hz,2H),3.75(s,3H),2.67(q,J=7.1,5.7Hz,2H)。

[1327] 实施例45:(1H-吲哚-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1328] 

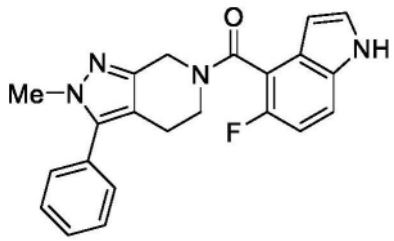
[1329] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲哚-7-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用DMA代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O$的质量计算值为356.2;m/z实测值为357.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.11(br s,1H),7.70-7.63(m,1H),7.55-7.48(m,2H),7.48-7.40(m,3H),7.39-7.32(m,1H),7.18-7.12(m,1H),7.06(t,J=7.5Hz,1H),6.54-6.49(m,1H),4.93-4.40(m,2H),4.09-3.40(m,2H),3.75(br s,3H),2.69-2.49(m,2H)。

[1330] 实施例46:(1H-吲哚-6-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1331] 

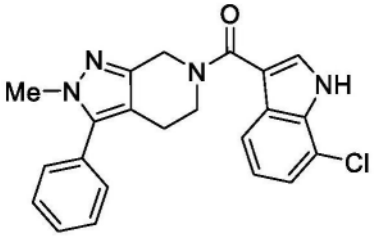
[1332] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲哚-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O$的质量计算值为356.1;m/z实测值为357.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ11.26(s,1H),7.60(d,J=8.1Hz,1H),7.57-7.40(m,6H),7.10(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),6.59-6.43(m,1H),5.75(s,2H),4.65(s,2H),3.75(s,4H),2.62(t,J=5.7Hz,2H)。

[1333] 实施例47:(5-氟-1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1334] 

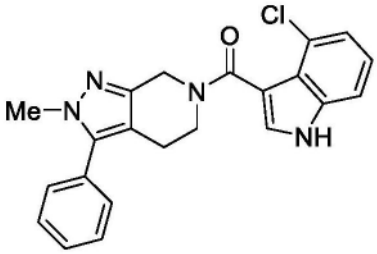
[1335] 以类似于实施例1的方式,使用5-氟-1H-吲哚-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}FN_4O$的质量计算值为374.1;m/z实测值为375.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(s,1H),7.59-7.37(m,6H),7.07-6.95(m,1H),6.34-6.20(m,1H),4.94-4.75(m,1H),4.34(s,1H),4.19-4.06(m,1H),3.85-3.66(m,3H),3.50-3.39(m,1H),3.17(d,J=4.9Hz,1H),2.78-2.55(m,1H),2.46-2.31(m,1H)。

[1336] 实施例48:(7-氯-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1337] 

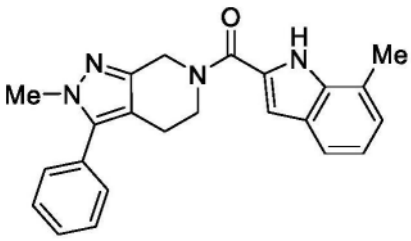
[1338] 以类似于实施例1的方式,使用7-氯-1H-吲哚-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClN_4O$的质量计算值为390.1;m/z实测值为391.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.15-11.94(m,1H),7.82(d,J=2.4Hz,1H),7.71(dd,J=8.0,0.9Hz,1H),7.60-7.40(m,5H),7.27(dd,J=7.6,0.9Hz,1H),7.12(t,J=7.8Hz,1H),4.76(s,2H),3.83(t,J=5.7Hz,2H),3.75(s,3H),2.66(t,J=5.8Hz,2H)。

[1339] 实施例49:(4-氯-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1340] 

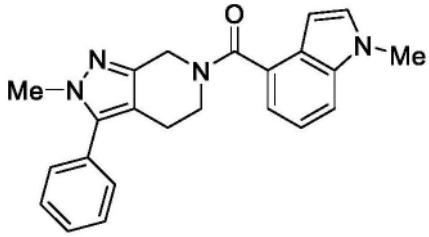
[1341] 以类似于实施例1的方式,使用4-氯-1H-吲哚-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClN_4O$的质量计算值为390.1;m/z实测值为391.1$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.76(br s,1H),7.62(s,1H),7.56-7.36(m,6H),7.16(t,J=7.6Hz,1H),7.11(dd,J=7.6,1.3Hz,1H),4.88-4.62(m,2H),3.76(br s,3H),3.59-3.37(m,2H),2.68-2.44(m,2H)。

[1342] 实施例50:(7-甲基-1H-吲哚-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1343] 

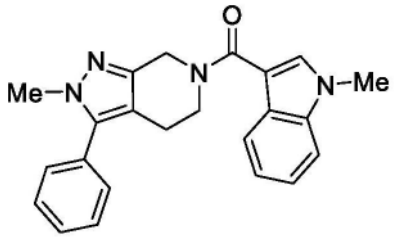
[1344] 以类似于实施例1的方式,使用7-甲基-1H-吲哚-2-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}FN_4O$的质量计算值为370.1;m/z实测值为371.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H),7.56-7.43(m,6H),7.02-6.83(m,3H),4.83(s,2H),3.93(t,J=5.7Hz,2H),3.77(s,3H),3.33(s,3H),2.70(s,2H)。

[1345] 实施例51:(1-甲基-1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1346] 

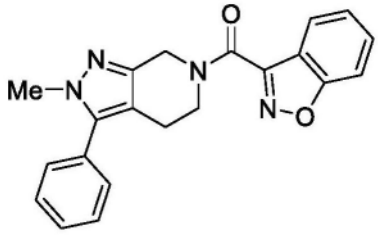
[1347] 以类似于实施例1的方式,使用1-甲基-1H-吲哚-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}FN_4O$的质量计算值为370.1;m/z实测值为371.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.59-7.35(m,7H),7.22(dd,J=8.2,7.1Hz,1H),7.07(dd,J=7.2,0.9Hz,1H),6.35(s,1H),4.91-4.22(m,2H),3.83(s,3H),3.78(s,3H),3.42(s,1H),2.72-2.53(m,2H),2.47-2.30(m,1H)。

[1348] 实施例52:(1-甲基-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1349] 

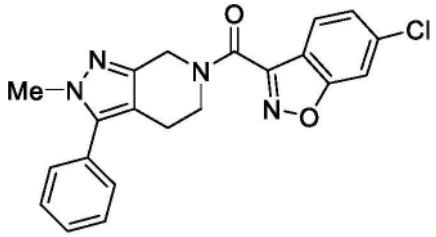
[1350] 以类似于实施例1的方式,使用1-甲基-1H-吲哚-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}FN_4O$的质量计算值为370.1;m/z实测值为371.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.84-7.74(m,2H),7.56-7.41(m,6H),7.29-7.12(m,2H),4.75(s,2H),3.85(s,3H),3.84(d,J=5.9Hz,2H),3.75(s,3H),2.67(t,J=5.8Hz,2H)。

[1351] 实施例53:苯并[d]异噁唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1352] 

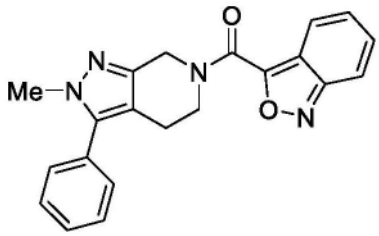
[1353] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]异噁唑-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.1;m/z实测值为359.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ7.97-7.89(m,1H),7.76-7.69(m,2H),7.56-7.50(m,2H),7.49-7.41(m,4H),4.97(d,J=4.7Hz,2H),4.17-3.96(m,2H),3.85-3.74(m,3H),2.81-2.70(m,2H)。

[1354] 实施例54:(6-氯苯并[d]异噁唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1355] 

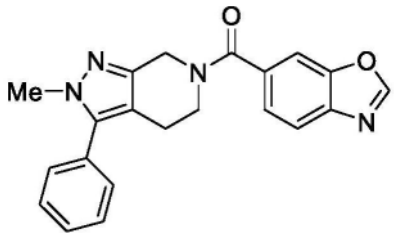
[1356] 在0℃下,向6-氯苯并[d]异噁唑-3-羧酸(52mg,0.263mmol)在二氯甲烷(600μL)中的溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺(10μL,0.13mmol,0.948g/mL)和草酰氯(25μL,0.287mmol,1.45g/mL)。将反应混合物在0℃下搅拌5分钟。在0℃下,向该反应混合物中加入2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶,中间体1(55mg,0.258mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌18小时。用水(2mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将合并的有机层用10%硫酸氢钾(1×5mL)、1M碳酸钠(1×5mL)和盐水(1×5mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。通过反相HPLC纯化残余物,以得到灰白色粉末状标题化合物(14mg,0.036mmol,13%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}ClN_4O_2$的质量计算值为392.1;m/z实测值为393.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.15-8.12(m,1H),7.96(d,J=8.5Hz,1H),7.58-7.42(m,6H),4.86(s,2H),3.88-3.83(m,2H),3.79(s,3H),2.67-2.60(m,2H)。

[1357] 实施例55:苯并[c]异噁唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1358] 

[1359] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[c]异噁唑-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.1;m/z实测值为359.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.88-7.80(m,1H),7.80-7.74(m,1H),7.56-7.43(m,6H),7.30-7.24(m,1H),4.83(s,2H),3.96-3.87(m,2H),3.79(s,3H),2.78-2.69(m,2H)。

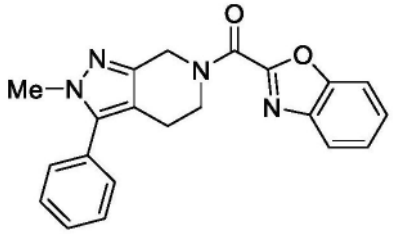
[1360] 实施例56:苯并[d]噁唑-6-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1361] 

[1362] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]噁唑-6-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.1;m/z实测值为359.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.86(s,1H),7.95-7.91(m,1H),7.89(d,J=8.1Hz,1H),7.58-7.41(m,6H),4.79-4.62(m,2H),3.78(br s,3H),3.59-

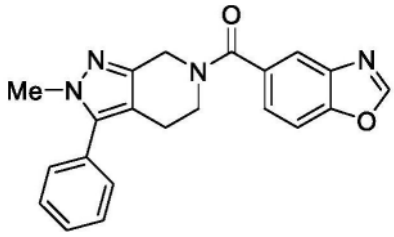
3.42(m,2H),2.68-2.55(m,2H)。

[1363] 实施例57:苯并[d]噁唑-2-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1364] 

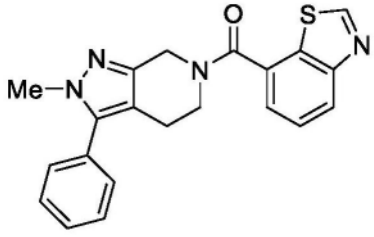
[1365] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]噁唑-2-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.1;m/z实测值为359.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.94-7.91(m,1H),7.90-7.86(m,1H),7.61-7.43(m,7H),4.82(s,2H),4.14-4.05(m,2H),3.79(s,3H),2.77-2.71(m,2H)。

[1366] 实施例58:苯并[d]噁唑-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1367] 

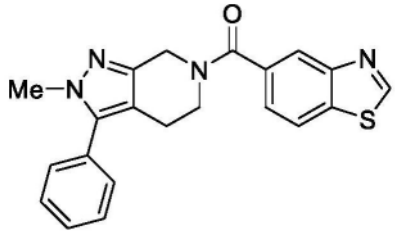
[1368] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]噁唑-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.1;m/z实测值为359.1$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.86(s,1H),7.94-7.89(m,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.60-7.38(m,6H),4.86-4.61(m,2H),3.77(br s,3H),3.63-3.40(m,2H),2.71-2.53(m,2H)。

[1369] 实施例59:苯并[d]噻唑-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1370] 

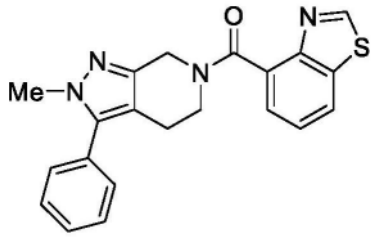
[1371] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]噻唑-7-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4OS$的质量计算值为374.1;m/z实测值为375.1$[M+H]^+$。^1HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.47(s,1H),8.25-8.20(m,1H),7.69-7.63(m,2H),7.55-7.42(m,5H),4.71(br s,2H),3.94-3.47(m,2H),3.76(br s,3H),2.70-2.60(m,2H)。

[1372] 实施例60:苯并[d]噻唑-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1373] 

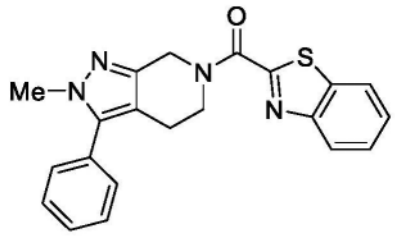
[1374] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]噻唑-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4OS$的质量计算值为374.1;m/z实测值为375.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.50(s,1H),8.28(d,J=8.2Hz,1H),8.16(d,J=1.5Hz,1H),7.61-7.55(m,1H),7.55-7.47(m,4H),7.47-7.41(m,1H),4.75(br s,2H),3.79(br s,3H),3.63-3.44(m,2H),2.68-2.55(m,2H)。

[1375] 实施例61:苯并[d]噻唑-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1376] 

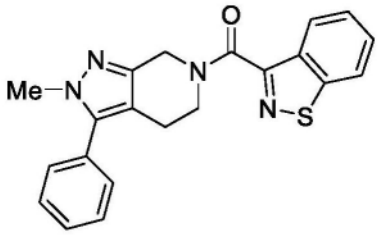
[1377] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]噻唑-4-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4OS$的质量计算值为374.1;m/z实测值为375.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.45(s,1H),8.26(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.62-7.37(m,7H),4.96-4.71(m,2H),3.79(s,3H),3.36-3.28(m,2H),2.47-2.40(m,2H)。

[1378] 实施例62:苯并[d]噻唑-2-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1379] 

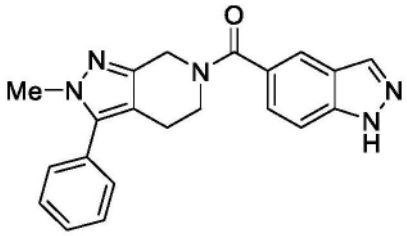
[1380] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]噻唑-2-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4OS$的质量计算值为374.1;m/z实测值为375.3$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.30-8.06(m,2H),7.72-7.35(m,7H),4.82(s,2H),4.49-4.31(m,2H),3.79(s,3H),2.80-2.69(m,2H)。

[1381] 实施例63:苯并[d]异噻唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1382] 

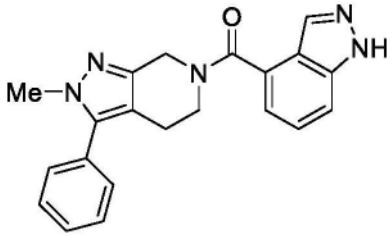
[1383] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]异噻唑-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4OS$的质量计算值为374.1;m/z实测值为375.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.33-8.30(m,1H),8.17-8.11(m,1H),7.71-7.65(m,1H),7.60-7.41(m,6H),4.87(s,2H),3.80(s,3H),3.69-3.60(m,2H),2.64-2.56(m,2H)。

[1384] 实施例64:(1H-吲唑-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1385] 

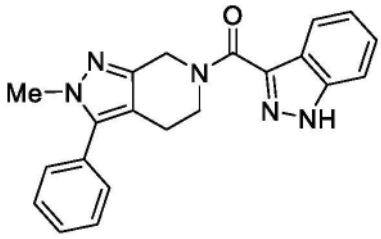
[1386] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲唑-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用DMA代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.3$[M+H]^+$。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.26(br s,1H),8.16(s,1H),7.99-7.86(m,1H),7.61(d,J=8.6Hz,1H),7.56-7.39(m,6H),4.66(s,2H),3.96-3.45(m,2H),3.76(s,3H),2.69-2.56(m,2H)。

[1387] 实施例65:(1H-吲唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1388] 

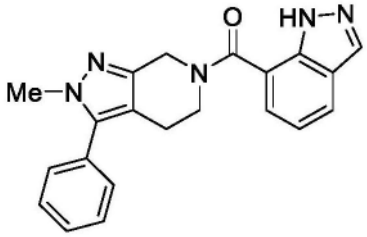
[1389] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲唑-4-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.3$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.31(br s,1H),8.02(br s,1H),7.72-7.60(m,1H),7.60-7.34(m,6H),7.19(d,J=6.9Hz,1H),4.94-4.65(m,2H),3.84-3.70(m,3H),3.61-3.39(m,2H),2.75-2.48(m,2H)。

[1390] 实施例66:(1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1391] 

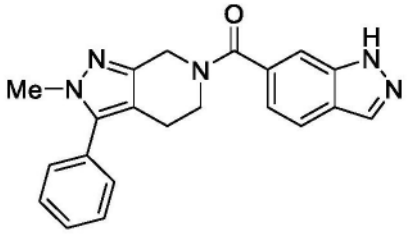
[1392] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲唑-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.1;m/z实测值为358.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ13.55(s,1H),8.00(d,J=8.2Hz,1H),7.62(d,J=8.5Hz,1H),7.57-7.39(m,6H),7.27-7.20(m,1H),5.20(s,1H),4.81(s,1H),4.16(s,1H),3.95(s,1H),3.81-3.71(m,3H),2.68(s,2H)。

[1393] 实施例67:(1H-吲唑-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1394] 

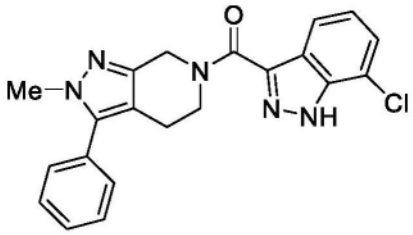
[1395] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲唑-7-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.25(br s,1H),8.17(s,1H),7.93-7.84(m,1H),7.56-7.48(m,2H),7.49-7.37(m,4H),7.24-7.15(m,1H),4.98-4.61(m,2H),3.76(s,3H),3.67-3.42(m,2H),2.73-2.48(m,2H)。

[1396] 实施例68:(1H-吲唑-6-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1397] 

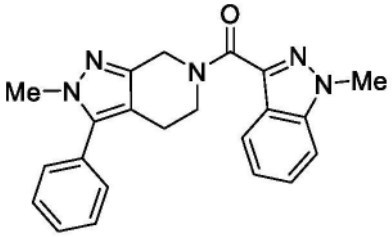
[1398] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吲唑-6-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.22(br s,1H),8.18-8.11(m,1H),7.85(d,J=8.2Hz,1H),7.61(s,1H),7.55-7.50(m,2H),7.50-7.41(m,3H),7.22-7.11(m,1H),4.88-4.59(m,2H),3.77(br s,3H),3.65-3.45(m,2H),2.67-2.53(m,2H)。

[1399] 实施例69:(7-氯-1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1400] 

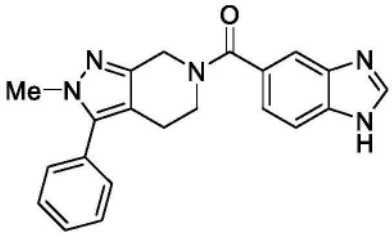
[1401] 以类似于实施例1的方式,使用7-氯-1H-吲唑-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用DMA代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClN_5O$的质量计算值为391.1;m/z实测值为392.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ14.10(s,1H),8.01-7.92(m,1H),7.57-7.49(m,3H),7.50-7.41(m,3H),7.27-7.20(m,1H),4.82(s,2H),4.21-4.07(m,2H),3.79(s,3H),2.73-2.60(m,2H)。

[1402] 实施例70:(1-甲基-1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1403] 

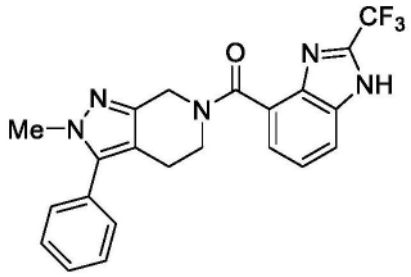
[1404] 以类似于实施例1的方式,使用1-甲基-1H-吲唑-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O$的质量计算值为371.1;m/z实测值为372.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.01(d,J=8.2Hz,1H),7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.59-7.38(m,5H),7.34-7.21(m,1H),5.20(s,1H),4.81(s,1H),4.20-4.11(m,3H),3.95(s,1H),3.86-3.70(m,3H),3.41-3.35(m,1H),3.30(s,1H),2.68(s,2H)。

[1405] 实施例71:(1H-苯并[d]咪唑-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1406] 

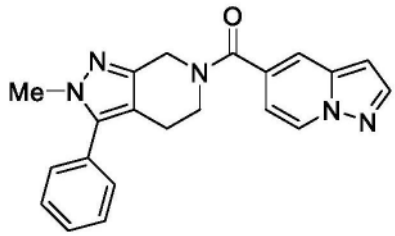
[1407] 以类似于实施例1的方式,使用1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.15-12.02(m,1H),8.32(s,1H),7.72-7.67(m,1H),7.65(d,J=8.3Hz,1H),7.57-7.39(m,5H),7.30(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),4.66(s,2H),3.76(s,3H),3.80-3.47(m,2H),2.68-2.52(m,2H)。

[1408] 实施例72:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲酮。

[1409] 

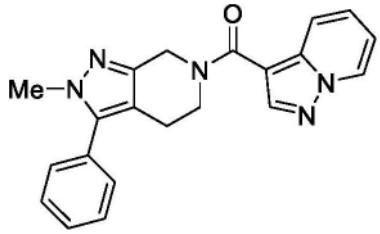
[1410] 以类似于实施例1的方式,使用2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.18(s,1H),7.79(s,1H),7.61-7.20(m,7H),4.82(s,1H),4.36(s,1H),3.97(s,1H),3.86-3.59(m,3H),3.40(s,1H),2.74-2.62(m,1H),2.49(s,1H)。

[1411] 实施例73:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮。

[1412] 

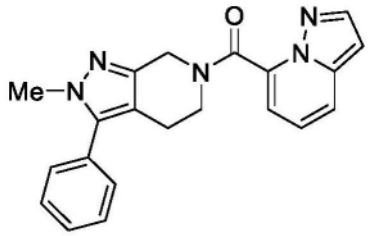
[1413] 以类似于实施例1的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(d,J=7.1Hz,1H),8.08(d,J=2.3Hz,1H),7.92-7.81(m,1H),7.60-7.37(m,5H),6.93(dd,J=7.2,1.9Hz,1H),6.78-6.70(m,1H),4.89-4.44(m,2H),3.77(br s,3H),3.70-3.49(m,2H),2.70-2.56(m,2H)。

[1414] 实施例74:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[1415] 

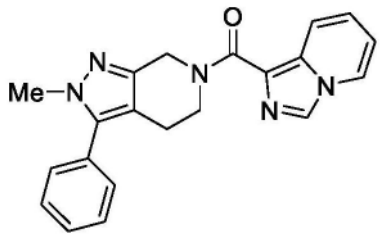
[1416] 以类似于实施例1的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.83-8.77(m,1H),8.37(s,1H),7.97-7.90(m,1H),7.55-7.47(m,4H),7.48-7.42(m,2H),7.07(td,J=6.9,1.4Hz,1H),4.77(s,2H),3.89-3.81(m,2H),3.76(s,3H),2.76-2.65(m,2H)。

[1417] 实施例75:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲酮。

[1418] 

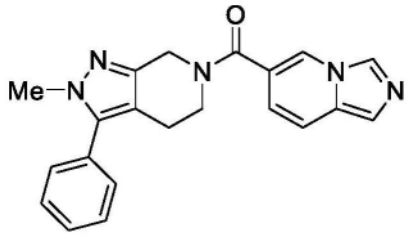
[1419] 以类似于实施例1的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=2.3Hz,1H),7.79(dd,J=8.9,1.3Hz,1H),7.57-7.45(m,3H),7.46-7.41(m,2H),7.32-7.25(m,1H),7.02(dd,J=6.8,1.3Hz,1H),6.73(d,J=2.3Hz,1H),4.94(d,J=16.2Hz,1H),4.73(d,J=16.1Hz,1H),3.79(s,3H),3.37-3.19(m,2H),2.56-2.41(m,2H)。

[1420] 实施例76:咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1421] 

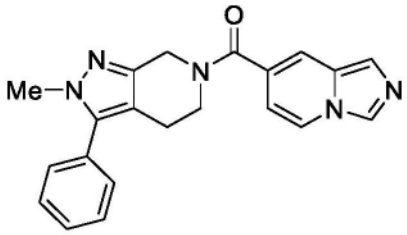
[1422] 以类似于实施例1的方式,使用咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.58-8.41(m,2H),8.13-7.98(m,1H),7.60-7.34(m,5H),7.18-7.04(m,1H),6.95-6.83(m,1H),5.73-5.11(m,1H),4.98-4.55(m,1H),4.59-4.22(m,1H),4.15-3.61(m,1H),3.76(s,3H),2.81-2.58(m,2H)。

[1423] 实施例77:咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1424] 

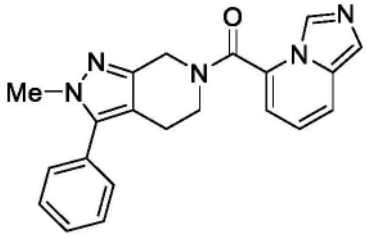
[1425] 以类似于实施例1的方式,使用咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(br s,1H),8.44(s,1H),7.68-7.57(m,1H),7.57-7.39(m,6H),6.88-6.79(m,1H),4.67(s,2H),3.77(s,3H),3.90-3.58(m,2H),2.74-2.57(m,2H)。

[1426] 实施例78:咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1427] 

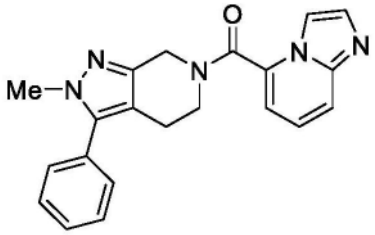
[1428] 以类似于实施例1的方式,使用咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,1H),8.39(d,J=7.2Hz,1H),7.74(s,1H),7.58-7.38(m,6H),6.75-6.68(m,1H),4.66(s,2H),3.76(s,3H),3.75-3.51(m,2H),2.70-2.57(m,2H)。

[1429] 实施例79:咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1430] 

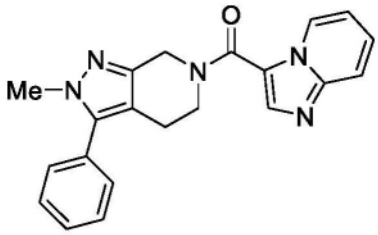
[1431] 以类似于实施例1的方式,使用咪唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.29(br s,1H),7.77-7.65(m,1H),7.59-7.38(m,6H),6.95-6.81(m,2H),4.94-4.46(m,2H),4.06-3.43(m,2H),3.77(s,3H),2.73-2.58(m,2H)。

[1432] 实施例80:咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1433] 

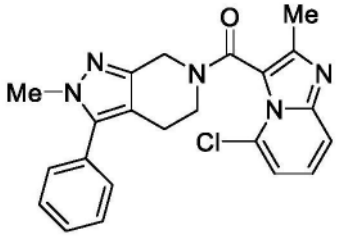
[1434] 以类似于实施例1的方式,使用咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.1;m/z实测值为358.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.75-7.65(m,2H),7.60-7.42(m,5H),7.33(dd,J=9.1,6.9Hz,1H),7.12(dd,J=6.9,1.1Hz,1H),4.94-4.53(m,2H),4.15-3.95(m,1H),3.78(s,3H),3.54(s,1H),2.61(s,2H)。

[1435] 实施例81:咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1436] 

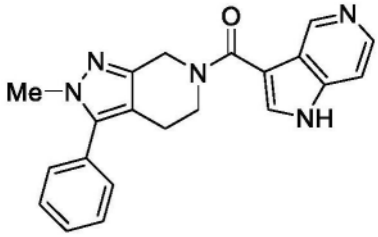
[1437] 以类似于实施例1的方式,使用咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.97-8.92(m,1H),8.13(s,1H),7.74-7.70(m,1H),7.56-7.48(m,4H),7.48-7.43(m,2H),7.09(td,J=6.9,1.3Hz,1H),4.84(s,2H),3.98-3.88(m,2H),2.80-2.69(m,2H)。

[1438] 实施例82:(5-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1439] 

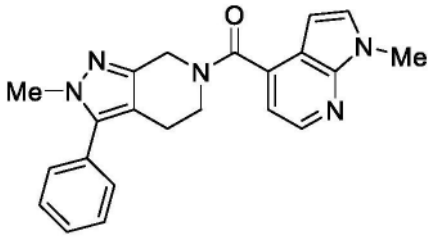
[1440] 以类似于实施例1的方式,使用5-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}ClN_5O$的质量计算值为405.1;m/z实测值为406.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60-8.52(m,1H),7.68-7.59(m,1H),7.58-7.38(m,6H),4.71(s,2H),3.80-3.72(m,4H),3.18(s,1H),2.71-2.60(m,2H),2.43(s,3H)。

[1441] 实施例83:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮。

[1442] 

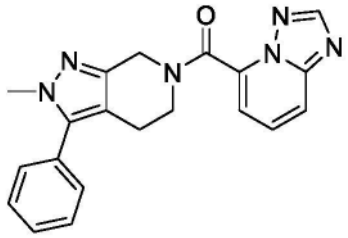
[1443] 以类似于实施例1的方式,使用1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O$的质量计算值为357.2;m/z实测值为358.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.51-11.44(m,1H),9.02-8.91(m,1H),8.25-8.14(m,1H),7.94-7.79(m,1H),7.56-7.36(m,6H),4.75(s,2H),3.93-3.77(m,2H),3.73(s,3H),2.72-2.59(m,2H)。

[1444] 实施例84:(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1445] 

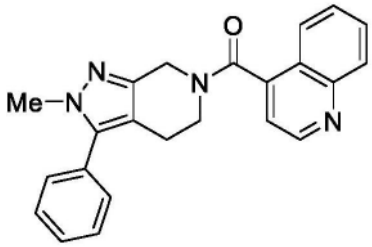
[1446] 以类似于实施例1的方式,使用1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O$的质量计算值为371.1;m/z实测值为372.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(d,J=4.7Hz,1H),7.67-7.36(m,4H),7.30(t,J=7.8Hz,1H),7.22-7.02(m,2H),6.47-6.29(m,1H),4.82(s,1H),4.46(d,J=85.4Hz,1H),3.91-3.75(m,3H),3.74-3.51(m,1H),3.40(d,J=5.6Hz,1H),2.49-2.31(m,1H),1.41(d,J=3.8Hz,1H),1.29-1.21(m,3H)。

[1447] 实施例85:[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1448] 

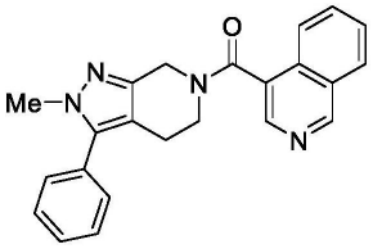
[1449] 以类似于实施例1的方式,使用[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸代替1-萘甲酸,使用三乙胺代替DIPEA,并使用乙酸乙酯代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}FN_6O$的质量计算值为358.2;m/z实测值为359.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.56(br s,1H),8.02-7.91(m,1H),7.83-7.70(m,1H),7.60-7.29(m,6H),5.05-4.66(m,2H),3.80(s,3H),3.48-3.25(m,2H),2.63-2.40(m,2H)。

[1450] 实施例86:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-4-基)甲酮。

[1451] 

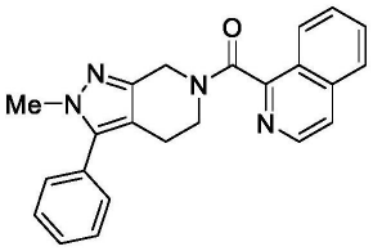
[1452] 以类似于实施例1的方式,使用喹啉-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ8.96(dd,J=8.6,4.4Hz,1H),8.17-8.11(m,1H),7.93-7.79(m,2H),7.73-7.64(m,1H),7.58-7.37(m,6H),5.18-4.94(m,1.55H),4.43-4.21(m,1H),4.04(m,0.35H),3.87-3.67(m,3H),3.48-3.44(m,1.1H),2.91-2.37(m,2H)。

[1453] 实施例87:异喹啉-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1454] 

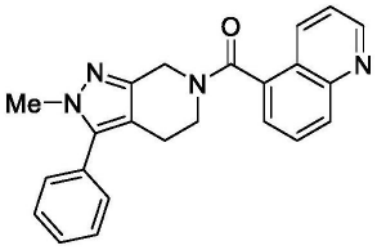
[1455] 以类似于实施例1的方式,使用异喹啉-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ9.36(d,J=10.0Hz,1H),8.49(d,J=19.7Hz,1H),8.25-8.20(m,1H),7.94-7.77(m,3H),7.57-7.38(m,5H),5.19-4.94(m,1.2H),4.48-4.25(m,1.21H),4.03(s,0.44H),3.86-3.68(m,3H),3.55-3.48(m,1.14H),2.91-2.38(m,2H)。

[1456] 实施例88:异喹啉-1-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1457] 

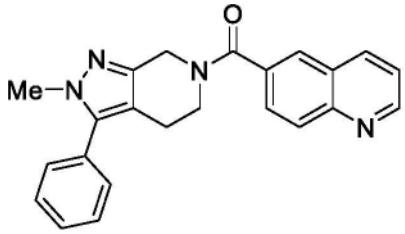
[1458] 以类似于实施例1的方式,使用异喹啉-1-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ8.51(m,,1H),8.07-7.91(m,3H),7.87-7.81(m,1H),7.76-7.69(m,1H),7.56-7.38(m,5H),5.06(s,1.28H),4.33-4.15(m,1.45H),3.86-3.68(m,3H),3.42(t,J=5.8Hz,1.27H),2.88-2.49(m,2H)。

[1459] 实施例89:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-5-基)甲酮。

[1460] 

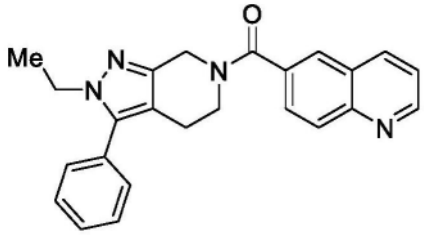
[1461] 以类似于实施例1的方式,使用喹啉-5-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ8.93(td,J=4.6,1.6Hz,1H),8.37-8.25(m,1H),8.19-8.14(m,1H),7.87(m,1H),7.71-7.38(m,7H),5.22-4.91(m,1.54H),4.48-3.94(m,1.41H),3.76(m,3H),3.48(d,J=15.2Hz,1.24H),2.93-2.30(m,1.81H)。

[1462] 实施例90:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1463] 

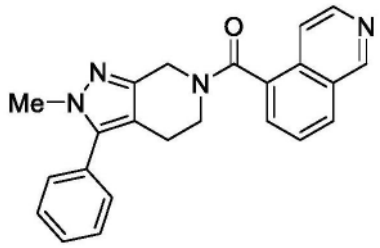
[1464] 以类似于实施例1的方式,使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ8.96(s,1H),8.49(d,J=8.3Hz,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),8.13(d,J=1.8Hz,1H),7.88(d,J=8.6Hz,1H),7.68-7.61(m,1H),7.57-7.43(m,5H),4.93(s,1.23H),4.66(s,0.81H),4.08(s,0.72H),3.89-3.64(m,4.24H),2.80-2.65(m,2H)。

[1465] 实施例91:(2-乙基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1466] 

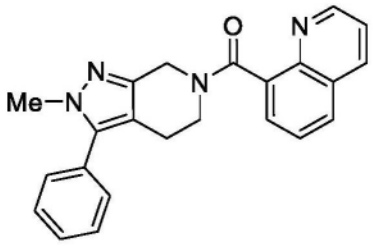
[1467] 以类似于实施例1的方式,使用2-乙基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体6)代替3-(苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体1)并使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}N_4O$的质量计算值为382.2;m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。^1HNMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ8.94(s,1H),8.47(d,J=8.5Hz,1H),8.19-8.10(m,2H),7.89-7.84(m,1H),7.66-7.58(m,1H),7.57-7.36(m,5H),4.93(s,1.2H),4.66(s,0.8H),4.21-3.99(m,3H),3.67(s,1H),2.76-2.60(m,2H),1.41-1.21(m,3H)。

[1468] 实施例92:异喹啉-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1469] 

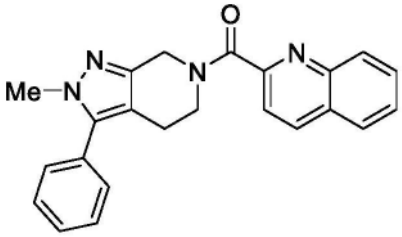
[1470] 以类似于实施例1的方式,使用异喹啉-5-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.35(d,J=5.8Hz,1H),8.51(dd,J=24.1,6.0Hz,1H),8.31-8.23(m,1H),7.89-7.70(m,3H),7.57-7.39(m,5H),5.19-4.91(m,1.51H),4.44-3.98(m,1.52H),3.87-3.69(m,3H),3.48(s,1.13H),2.95-2.36(m,1.84H)。

[1471] 实施例93:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-8-基)甲酮。

[1472] 

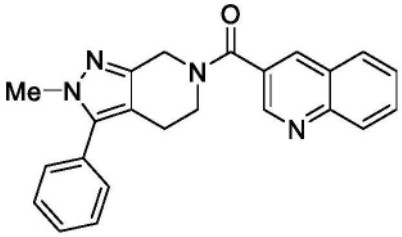
[1473] 以类似于实施例1的方式,使用喹啉-8-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.96-8.91(m,1H),8.51-8.43(m,1H),8.12-8.03(m,1H),7.78-7.59(m,3H),7.56-7.39(m,5H),4.95(d,J=16.1Hz,1H),4.79(d,J=16.1Hz,1H),4.38(dt,J=12.5,4.8Hz,0.3H),4.26-3.95(m,0.7H),3.80(s,2H),3.66(s,1H),3.25(t,J=5.8Hz,1H),2.77-2.59(m,0.6H),2.39(q,J=5.5Hz,1.4H)。

[1474] 实施例94:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-2-基)甲酮。

[1475] 

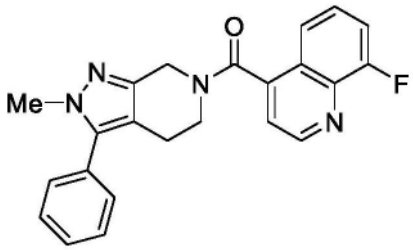
[1476] 以类似于实施例1的方式,使用喹啉-2-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.52-8.47(m,1H),8.12-8.06(m,1H),8.01(t,J=8.9,8.2,1.5Hz,1H),7.89-7.82(m,1H),7.75-7.67(m,2H),7.56-7.50(m,2H),7.49-7.42(m,3H),4.95(s,1.4H),4.73(s,0.7H),4.09(t,J=5.9Hz,0.73H),3.83(s,1.8H),3.76-3.69(m,2.37H),2.80-2.72(m,2H)。

[1477] 实施例95:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-3-基)甲酮。

[1478] 

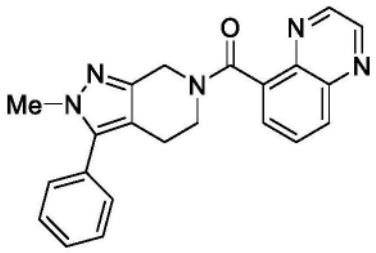
[1479] 以类似于实施例1的方式,使用喹啉-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O$的质量计算值为368.2;m/z实测值为369.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.55-8.51(m,1H),8.11(d,J=8.5Hz,1H),8.08-8.05(m,1H),7.89(t,J=7.7Hz,1H),7.71(t,J=7.5Hz,1H),7.53(t,J=7.5Hz,2H),7.45(t,J=5.2Hz,3H),4.93(s,1.4H),4.73(s,0.6H),4.17-3.66(m,5H),2.82-2.67(m,2H)。

[1480] 实施例96:(8-氟喹啉-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1481] 

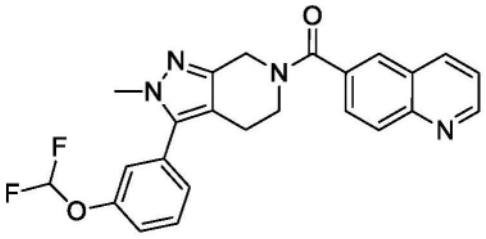
[1482] 以类似于实施例1的方式,使用8-氟喹啉-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}FN_4O$的质量计算值为386.1;m/z实测值为387.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(dd,J=5.6,4.2Hz,1H),7.77-7.36(m,9H),5.12-4.68(m,2H),4.37-4.05(m,1H),4.02-3.83(m,1H),3.85-3.62(m,3H),2.85-2.55(m,1H),2.33(s,1H)。

[1483] 实施例97:(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-5-基)甲酮。

[1484] 

[1485] 以类似于实施例1的方式,使用喹喔啉-5-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}FN_5O$的质量计算值为369.1;m/z实测值为370.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09-8.94(m,2H),8.19(td,J=8.6,1.4Hz,1H),7.99-7.77(m,2H),7.67-7.32(m,5H),4.97-4.78(m,1H),4.37-4.08(m,1H),3.82-3.65(m,3H),3.27(t,J=5.7Hz,1H),2.80-2.53(m,1H),2.49-2.28(m,2H)。

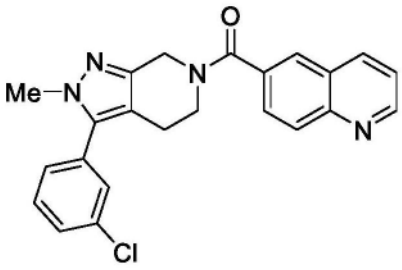
[1486] 实施例98:(3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1487] 

[1488] 向微波小瓶中装入[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10,30mg,68.1μmol)、3-(二氟甲氧基)苯基硼酸(15.4mg,81.7μmol)、XPhos-Pd-G2预催化剂(5.4mg,6.81μmol)、饱和Na_2CO_3水溶液(0.23mL)和1,4-二氧杂环己烷(0.93mL)。在真空下抽空顶部空间并用N_2重填(3次),然后将反应物在微波反应器中于110℃下搅拌30分钟。冷却至室温后,将混合物用DCM和H_2O稀释,分离层,并且将水层用DCM萃取(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,以得到白色泡沫(13.7mg,46%收率)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_2N_4O_2$的质量计算值为434.2;m/z实测值为435.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.93(dd,J=4.3,1.7Hz,1H),8.43(d,J=8.4Hz,1H),8.15(d,J=8.6Hz,1H),8.07(d,J=1.9Hz,1H),7.83(dd,J=

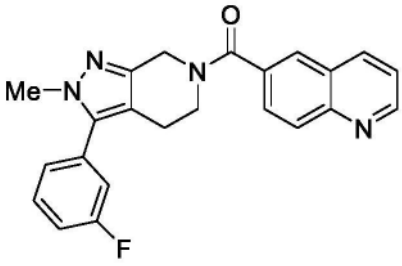
8.7,1.9Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.31-7.19(m,3H),6.85(t,J＝73.8Hz,1H),4.79(s,2H),4.10-3.58(m,5H),2.70(s,2H)。

[1489] 实施例99:(3-(3-氯苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1490] 

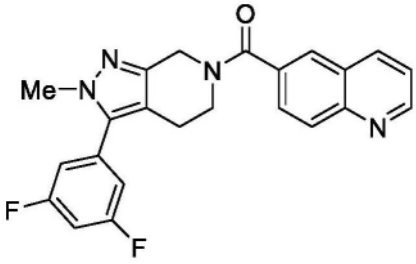
[1491] 以类似于实施例98的方式,使用3-氯苯基硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}ClN_4O$的质量计算值为402.1;m/z实测值为403.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.93(dd,J＝4.3,1.7Hz,1H),8.44(d,J＝8.3Hz,1H),8.15(d,J＝8.7Hz,1H),8.07(d,J＝1.9Hz,1H),7.84(dd,J＝8.7,1.9Hz,1H),7.62-7.58(m,1H),7.52-7.44(m,3H),7.36(d,J＝7.4Hz,1H),4.79(s,2H),3.77(s,5H),2.69(s,2H)。

[1492] 实施例100:(3-(3-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1493] 

[1494] 以类似于实施例1的方式,使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸并使用3-(3-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体4)代替3-(苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体1)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}FN_4O$的质量计算值为386.2;m/z实测值为387.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98(dd,J＝4.3,1.7Hz,1H),8.24(d,J＝8.3Hz,1H),8.19(d,J＝8.6Hz,1H),7.99(d,J＝1.8Hz,1H),7.80(dd,J＝8.7,1.9Hz,1H),7.52-7.41(m,2H),7.17-7.09(m,2H),7.05(ddd,J＝9.4,2.6,1.6Hz,1H),4.95(s,1H),4.67(s,1H),4.11-3.43(m,5H),2.69(d,J＝37.1Hz,2H)。

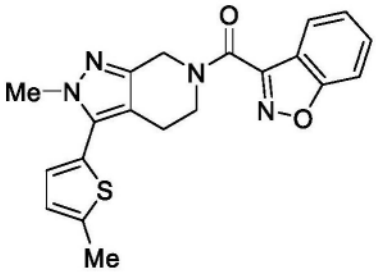
[1495] 实施例101:(3-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1496] 

[1497] 以类似于实施例1的方式,使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸并使用3-(3,5-二氟苯

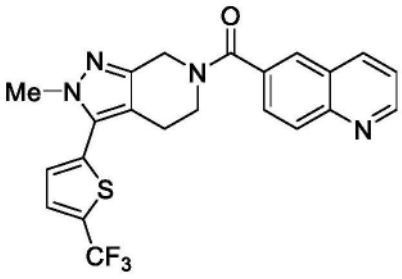
基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体5)代替3-(苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体1)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_2N_4O$的质量计算值为404.1;m/z实测值为404.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.99(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.21(d,J=8.3Hz,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),7.98(d,J=1.8Hz,1H),7.79(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.47(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.91-6.83(m,3H),5.06-4.56(m,2H),4.08-3.56(m,5H),2.70(d,J=48.8Hz,2H)。

[1498] 实施例102:苯并[d]异噁唑-3-基(2-甲基-3-(5-甲基噻吩-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1499] 

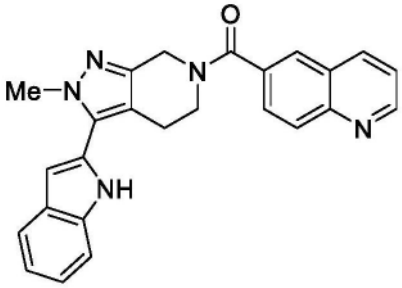
[1500] 以类似于实施例1的方式,使用苯并[d]异噁唑-3-羧酸代替1-萘甲酸并使用2-甲基-3-(5-甲基噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体3)代替3-(苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体1)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_4O_2S$的质量计算值为378.1;m/z实测值为379.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.95-7.88(m,1H),7.77-7.68(m,2H),7.49-7.43(m,1H),7.04(t,J=3.3Hz,1H),6.90-6.85(m,1H),4.94(s,2H),4.16-3.96(m,2H),3.92-3.82(m,3H),2.81(dt,J=22.4,5.8Hz,2H),2.56-2.51(m,3H)。

[1501] 实施例103:(2-甲基-3-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1502] 

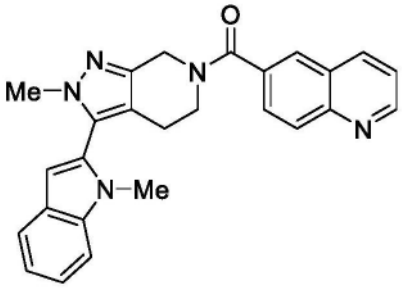
[1503] 以类似于实施例98的方式,使用5-三氟甲基-噻吩-2-硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_4OS$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ8.95(dd,J=4.4,1.7Hz,1H),8.48(d,J=7.7Hz,1H),8.18-8.09(m,2H),7.86(s,1H),7.68-7.61(m,2H),7.34(d,J=3.8Hz,1H),4.90(s,1.15H),4.64(s,0.67H),4.18-3.62(m,5.2H),2.94-2.69(m,2H)。

[1504] 实施例104:(3-(1H-吲哚-2-基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1505] 

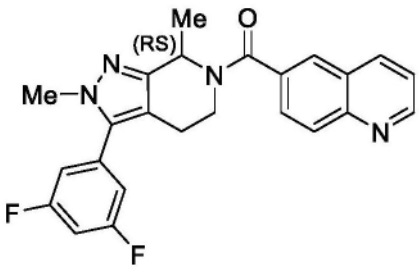
[1506] 以类似于实施例98的方式,使用2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}FN_5O$的质量计算值为407.2;m/z实测值为408.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.93(d,J=4.3Hz,1H),8.44(d,J=8.3Hz,1H),8.14(d,J=8.7Hz,1H),8.09(s,1H),7.85(s,1H),7.64-7.57(m,2H),7.42(s,1H),7.16(t,J=7.6Hz,1H),7.06(t,J=7.5Hz,1H),6.65(s,1H),4.91(s,1.1H),4.63(s,0.63H),4.14-3.84(m,4.3H),3.67(s,1H),2.95-2.73(m,2H)。

[1507] 实施例105:(2-甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1508] 

[1509] 以类似于实施例98的方式,使用1-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O$的质量计算值为421.2;m/z实测值为422.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ8.93(s,1H),8.48-8.43(m,1H),8.18-8.10(m,2H),7.86(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.60(d,J=7.5Hz,2H),7.44(d,J=8.1Hz,1H),7.25(t,J=7.5Hz,1H),7.11(t,J=7.3Hz,1H),6.61(d,J=0.8Hz,1H),4.95(s,1H),4.68(s,1H),4.07(s,0.64H),3.82-3.63(m,7.36H),2.75-2.55(m,2H)。

[1510] 实施例106:(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1511] 

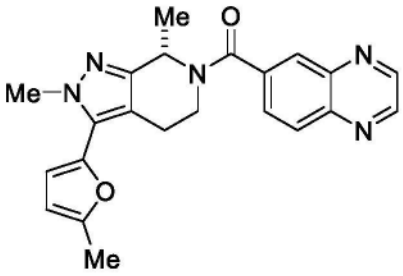
[1512] 步骤A:3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯。向微波小瓶中装入外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7)(1.0g,2.5mmol)、3,5-二氟苯基硼酸(475mg,3.0mmol)、XPhos-Pd-G2预催化剂(197mg,0.25mmol)、饱和Na_2CO_3水溶液

(2mL)和1,4-二氧杂环己烷(8mL)。在真空下抽空顶部空间并用N_2重填(3次),然后将反应物在微波反应器中于110℃下搅拌30分钟。冷却至室温后,将混合物用DCM和H_2O稀释,分离层,并且将水层用DCM萃取(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2;0-50%己烷-EtOAc)纯化,以得到标题化合物(538mg,60%收率)。MS(ESI):$C_{19}H_{23}F_2N_3O_2$的质量计算值为363.2;m/z实测值为308.1$[M+H-^tBu]^+$。

[1513] 步骤B:外消旋3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶。将3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(538mg,1.48mmol)在1:1CH_2Cl_2:TFA(4mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩。通过制备型HPLC(XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm),流动相10%-100% ACN的20mM NH_4OH溶液)纯化残余物,以得到白色固体状标题化合物(312mg,80%收率)。MS(ESI):$C_{14}H_{15}F_2N_3$的质量计算值为263.1;m/z实测值为264.1$[M+H]^+$。

[1514] 步骤C:(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。向外消旋3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(50mg,0.19mmol)在DCM(2.0mL)中的溶液中加入HATU(94mg,0.25mmol),然后加入DIPEA(0.098mL,0.57mmol)和喹啉-6-羧酸(36mg,0.21mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水稀释,并且将水层用DCM萃取(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过反相HPLC(XBridge C18柱;5μm,100×4.6mm;流动相10%-100% ACN的20mM NH_4OH溶液)纯化粗制残余物,以得到白色固体状标题化合物(45mg,56%收率)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_2N_4O$的质量计算值为418.1;m/z实测值为419.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.49(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),8.16-8.06(m,2H),7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.46-7.23(m,3H),5.69(d,J=63.7Hz,1H),4.75(s,1H),3.85(s,3H),3.71(s,1H),2.91(s,1H),2.35(s,1H),1.51(s,3H)。

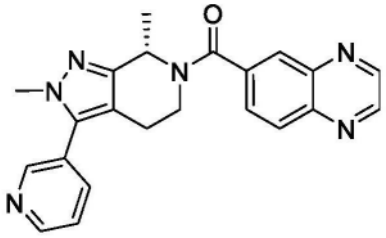
[1515] 实施例107:(S)-(2,7-二甲基-3-(5-甲基呋喃-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1516] 

[1517] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.91(s,2H),8.24-8.13(m,2H),7.85(s,1H),6.45-5.80(m,2.13H),4.94(s,0.76H),4.23-3.80(m,3.67H),3.47-3.13(m,1H),3.04-2.60(m,1H),2.37(s,2.7H),

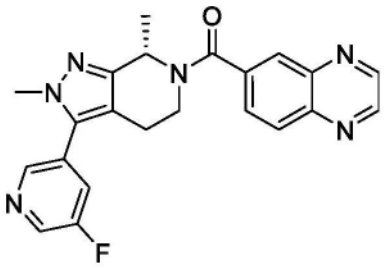
1.85-1.49(m,4.74H)。

[1518] 实施例108:(S)-(2,7-二甲基-3-吡啶-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1519] 

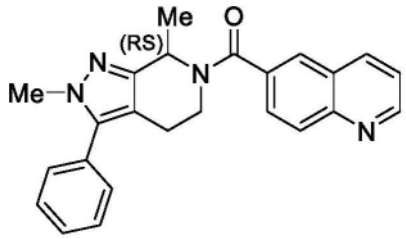
[1520] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用吡啶-3-基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_6O$的质量计算值为384.1;m/z实测值为385.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.03(d,J=1.0Hz,2H),8.81-8.55(m,2H),8.28-8.08(m,2H),8.06-7.86(m,2H),7.55(dd,J=7.8,4.8Hz,1H),5.67(s,1H),4.73(s,1H),3.79(d,J=44.9Hz,3H),3.67(d,J=13.4Hz,1H),2.88(s,1H),2.32(s,1H),1.54(s,3H)。

[1521] 实施例109:(S)-(3-(5-氟吡啶-3-基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1522] 

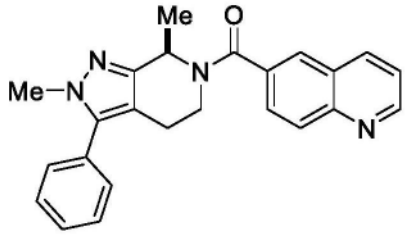
[1523] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(5-氟吡啶-3-基)硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}FN_6O$的质量计算值为402.1;m/z实测值为403.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.03(d,J=0.7Hz,2H),8.72-8.56(m,2H),8.25-8.09(m,2H),8.04-7.83(m,2H),5.71(d,J=44.2Hz,1H),4.67(s,1H),3.86(s,3H),3.66(s,1H),2.92(s,1H),2.41-2.33(m,1H),1.54(s,3H)。

[1524] 实施例110:(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1525] 

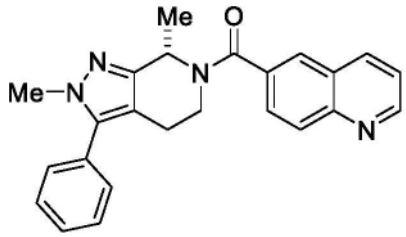
[1526] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}N_4O$的质量计算值为382.2;m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.97(d,J=4.3Hz,1H),8.48(d,J=8.1Hz,1H),8.13-8.07(m,2H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.63-7.58(m,1H),7.56-7.40(m,5H),5.74-4.54(m,1H),3.80(s,4H),3.34-3.05(m,1H),2.85(s,1H),2.33(d,J=15.4Hz,1H),1.52(s,3H)。

[1527] 实施例111:(R)-(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1528] 

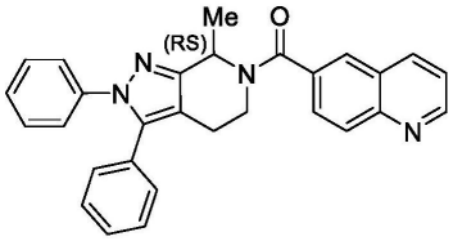
[1529] 通过对外消旋(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮(实施例110)进行手性SFC纯化(固定相:Chiralcel OD-H 5μm250×20mm,流动相:30%甲醇,70% CO_2,保留时间=5.90分钟),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}N_4O$的质量计算值为382.2;m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.97(d,J=4.3Hz,1H),8.48(d,J=8.1Hz,1H),8.13-8.07(m,2H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.63-7.58(m,1H),7.56-7.40(m,5H),5.74-4.54(m,1H),3.80(s,4H),3.34-3.05(m,1H),2.85(s,1H),2.33(d,J=15.4Hz,1H),1.52(s,3H)。

[1530] 实施例112:(S)-(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1531] 

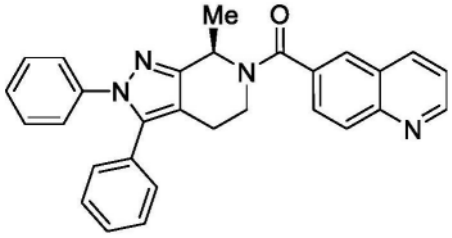
[1532] 通过对外消旋(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮(实施例110)进行手性SFC纯化(固定相:Chiralcel OD-H 5μm250×20mm,流动相:30%甲醇,70% CO_2,保留时间=4.58分钟),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}N_4O$的质量计算值为382.2;m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.97(d,J=4.3Hz,1H),8.48(d,J=8.1Hz,1H),8.13-8.07(m,2H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.63-7.58(m,1H),7.56-7.40(m,5H),5.74-4.54(m,1H),3.80(s,4H),3.34-3.05(m,11H),2.85(s,1H),2.33(d,J=15.4Hz,1H),1.52(s,3H)。

[1533] 实施例113:(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1534] 

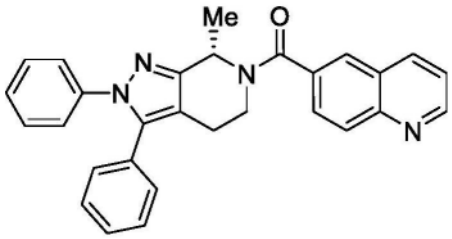
[1535] 以类似于实施例1的方式,使用7-甲基-2,3-二苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体26)和喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}N_4O$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.99(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.50(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),8.26-8.06(m,2H),7.84(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.46-7.10(m,10H),5.76(s,1H),4.13-3.39(m,2H),2.95(s,1H),2.21(s,1H),1.61(d,J=6.7Hz,3H)。

[1536] 实施例114:(R)-(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1537] 

[1538] 通过对实施例113[(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮]进行手性SFC纯化(Chiralcel OD,5μm,250×20mm,流动相:40%甲醇,60% CO_2;100%单一(R)对映体;9.0分钟保留时间),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}N_4O$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.99(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.50(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),8.26-8.06(m,2H),7.84(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.46-7.10(m,10H),5.76(s,1H),4.13-3.39(m,2H),2.95(s,1H),2.21(s,1H),1.61(d,J=6.7Hz,3H)。

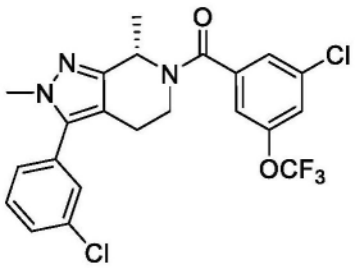
[1539] 实施例115:(S)-(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1540] 

[1541] 通过对实施例113[(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮]进行手性SFC纯化(Chiralcel OD,5μm,250×20mm,流动相:40%甲醇,60% CO_2;100%单一(S)对映体;4.6分钟保留时间),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{24}N_4O$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,

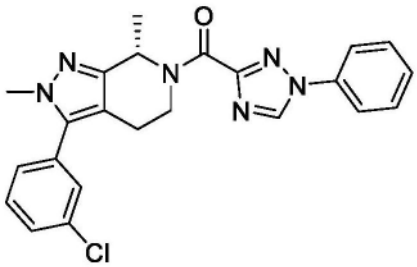
DMSO-d_6)δ8.99(dd,J＝4.2,1.7Hz,1H),8.50(dd,J＝8.4,1.7Hz,1H),8.26-8.06(m,2H),7.84(dd,J＝8.6,1.9Hz,1H),7.62(dd,J＝8.3,4.2Hz,1H),7.46-7.10(m,10H),5.76(s,1H),4.13-3.39(m,2H),2.95(s,1H),2.21(s,1H),1.61(d,J＝6.7Hz,3H)。

[1542] 实施例116:(S)-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1543] 

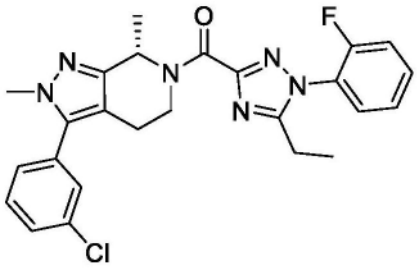
[1544] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}Cl_2F_3N_3O_2$的质量计算值为484.1;m/z实测值为485.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.69(s,1H),7.60(s,1H),7.58-7.50(m,3H),7.50-7.41(m,2H),5.54(d,J＝7.5Hz,1H),4.58(s,1H),3.77(d,J＝29.7Hz,3H),3.23-2.68(m,2H),2.31(d,J＝15.3Hz,1H),1.47(d,J＝6.7Hz,3H)。

[1545] 实施例117:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮。

[1546] 

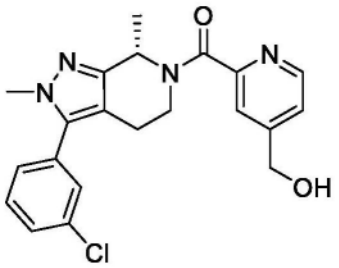
[1547] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}ClN_6O$的质量计算值为432.15;m/z实测值为433.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.42(d,J＝3.4Hz,1H),7.96-7.84(m,2H),7.65-7.42(m,8H),5.59(q,J＝6.7Hz,1H),3.77(d,J＝31.8Hz,3H),3.35-3.08(m,1H),2.87-2.66(m,1H),2.47-2.33(m,1H),1.53(dd,J＝34.2,6.8Hz,3H)。

[1548] 实施例118:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮。

[1549] 

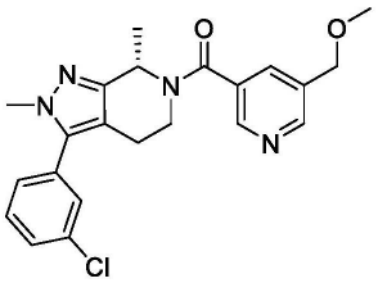
[1550] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用5-乙基-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{24}ClFN_6O$的质量计算值为478.1;m/z实测值为479.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.65(m,2H),7.63-7.41(m,6H),5.57(q,J=6.8Hz,1H),3.77(d,J=22.4Hz,3H),3.38-3.01(m,2H),2.79-2.61(m,3H),2.48-2.29(m,1H),1.50(dd,J=27.7,6.7Hz,3H),1.20(td,J=7.5,4.9Hz,3H)。

[1551] 实施例119:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-(羟甲基)吡啶-2-基)甲酮。

[1552] 

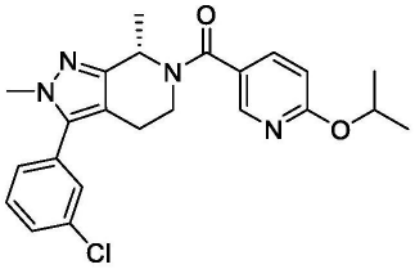
[1553] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用4-(羟甲基)吡啶甲酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{21}ClN_4O_2$的质量计算值为396.1;m/z实测值为397.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.58-8.44(m,1H),7.64-7.37(m,6H),5.58(q,J=6.7Hz,1H),4.59(s,2H),3.83-3.69(m,4H),3.31-3.01(m,2H),2.86-2.59(m,1H),2.47-2.25(m,1H),1.46(dd,J=9.6,6.8Hz,3H)。

[1554] 实施例120:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)甲酮。

[1555] 

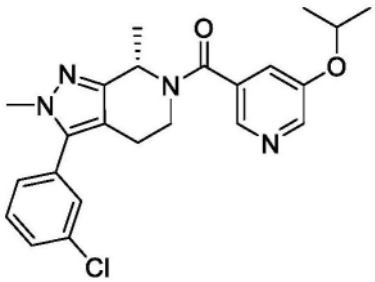
[1556] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用5-(甲氧基甲基)烟酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{23}ClN_4O_2$的质量计算值为410.1;m/z实测值为411.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65-8.54(m,2H),7.79(s,1H),7.64-7.42(m,4H),5.57(d,J=6.8Hz,1H),4.51(s,2H),3.54-3.6(m,1H),3.80(s,3H),3.49(s,3H),3.29-2.71(m,2H),2.33(d,J=15.6Hz,1H),1.48(d,J=6.8Hz,3H)。

[1557] 实施例121:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-异丙氧基吡啶-3-基)甲酮。

[1558] 

[1559] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用6-异丙氧基烟酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{25}ClN_4O_2$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.28(s,1H),7.78(d,J=8.2Hz,1H),7.63-7.41(m,4H),6.81(dd,J=8.5,0.8Hz,1H),5.46(d,J=38.2Hz,1H),5.41-5.21(m,1H),3.78(d,J=3.9Hz,4H),3.33-2.81(m,2H),2.41-2.29(m,1H),1.46(d,J=6.8Hz,3H),1.30(dd,J=6.2,1.8Hz,6H)。

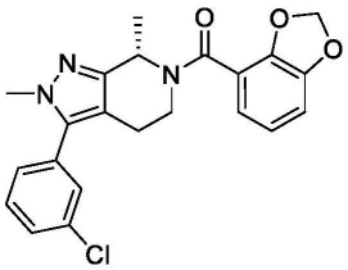
[1560] 实施例122:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-异丙氧基吡啶-3-基)甲酮。

[1561] 

[1562] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用5-异丙氧基烟酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{25}ClN_4O_2$的质量计算值为424.1;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.33(d,J=2.8Hz,1H),8.17

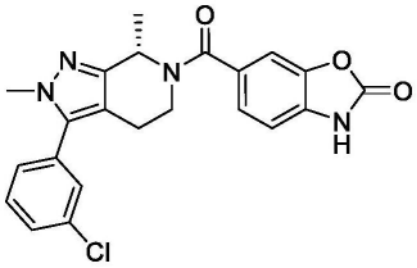
(d,J＝17.5Hz,1H),7.63-7.37(m,5H),5.56(d,J＝7.4Hz,1H),4.83-4.58(m,1H),3.80(s,3H),3.63-3.53(m,1H),3.35-2.76(m,2H),2.31(d,J＝15.2Hz,1H),1.47(d,J＝6.9Hz,3H),1.28(dd,J＝6.0,2.3Hz,6H)。

[1563] 实施例123:(S)-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1564] 

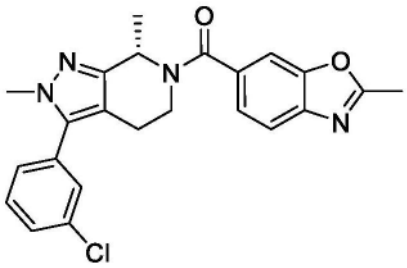
[1565] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}ClN_3O_3$的质量计算值为409.1;m/z实测值为410.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.60-7.41(m,4H),7.06-6.78(m,3H),6.07(d,J＝12.4Hz,2H),5.55(q,J＝6.8Hz,1H),3.76(d,J＝25.2Hz,3H),3.65(dd,J＝13.9,5.1Hz,1H),3.36-3.00(m,1H),2.76-2.57(m,1H),2.35(d,J＝14.1Hz,1H),1.42(dd,J＝23.3,6.7Hz,3H)。

[1566] 实施例124:(S)-6-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮。

[1567] 

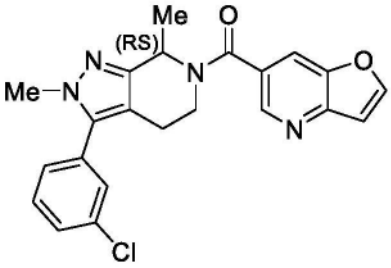
[1568] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClN_4O_3$的质量计算值为422.1;m/z实测值为423.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.61-7.43(m,4H),7.37(s,1H),7.27-7.09(m,2H),5.49(s,1H),3.78(s,5H),2.82(s,2H),2.32(s,1H),1.46(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1569] 实施例125:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲酮。

[1570] 

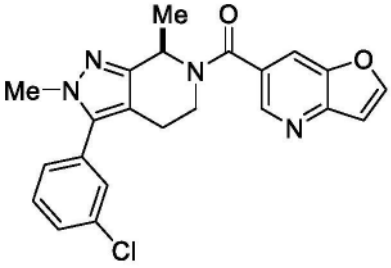
[1571] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-甲基苯并[d]噁唑-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}ClN_4O_2$的质量计算值为420.1;m/z实测值为421.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.83-7.64(m,2H),7.63-7.52(m,2H),7.50-7.33(m,2H),5.56(s,1H),4.40(s,1H),3.79(s,3H),3.62(s,1H),3.24(s,1H),2.98-2.73(m,1H),2.64(s,3H),2.35(d,J=42.4Hz,1H),1.47(d,J=6.7Hz,3H)。

[1572] 实施例126:(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮。

[1573] 

[1574] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸,并且在步骤C中使用呋喃并[3,2-b]吡啶-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClN_4O_2$的质量计算值为406.1;m/z实测值为407.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.67(d,J=1.8Hz,1H),7.95(d,J=2.3Hz,1H),7.89(s,1H),7.46-7.37(m,2H),7.36-7.32(m,1H),7.23(dt,J=6.9,1.8Hz,1H),7.04(dd,J=2.3,1.0Hz,1H),5.87(s,0.47H),5.15-4.65(m,0.72H),3.81(s,3.66H),3.34(s,1H),2.83(s,1H),2.54-2.38(m,1H),1.61(s,3.15H)。

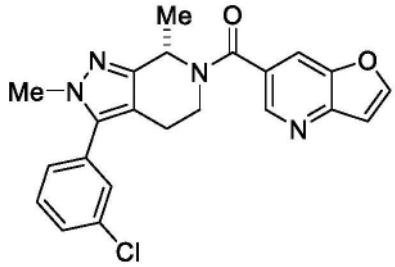
[1575] 实施例127:(R)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮。

[1576] 

[1577] 通过对外消旋(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡

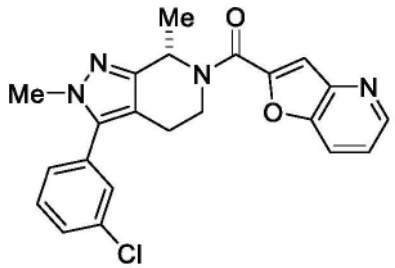
啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮(实施例126)进行手性SFC纯化(固定相:Lux 5μ Cellulose-1 5μm 250×21mm,流动相:25%甲醇,75%CO_2,保留时间=8.19分钟),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClN_4O_2$的质量计算值为406.1;m/z实测值为407.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.67(d,J=1.8Hz,1H),7.95(d,J=2.3Hz,1H),7.89(s,1H),7.46-7.37(m,2H),7.36-7.32(m,1H),7.23(dt,J=6.9,1.8Hz,1H),7.04(dd,J=2.3,1.0Hz,1H),5.87(s,0.47H),5.15-4.65(m,0.72H),3.81(s,3.66H),3.34(s,1H),2.83(s,1H),2.54-2.38(m,1H),1.61(s,3.15H)。

[1578] 实施例128:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮。

[1579] 

[1580] 通过对外消旋(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮(实施例126)进行手性SFC纯化(固定相:Lux 5μ Cellulose-1 5μm 250×21mm,流动相:25%甲醇,75%CO_2,保留时间=5.57分钟),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClN_4O_2$的质量计算值为406.1;m/z实测值为407.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.67(d,J=1.8Hz,1H),7.95(d,J=2.3Hz,1H),7.89(s,1H),7.46-7.37(m,2H),7.36-7.32(m,1H),7.23(dt,J=6.9,1.8Hz,1H),7.04(dd,J=2.3,1.0Hz,1H),5.87(s,0.47H),5.15-4.65(m,0.72H),3.81(s,3.66H),3.34(s,1H),2.83(s,1H),2.54-2.38(m,1H),1.61(s,3.15H)。

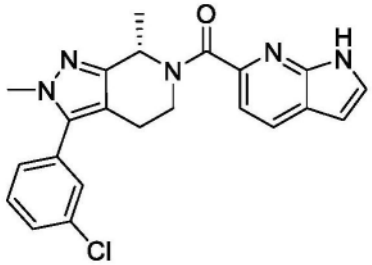
[1581] 实施例129:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)甲酮。

[1582] 

[1583] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用呋喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClN_4O_2$的质量计算值为406.1;m/z实测值为407.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.61(d,J=4.1Hz,1H),8.12(d,J=8.1Hz,1H),7.57-7.46(m,5H),7.44-7.38(m,1H),5.74-5.37(m,1H),4.79-4.32(m,1.15H),3.88-3.74(m,3H),3.60-3.46(m,0.64H),3.08-2.77(m,1.2H),2.66-2.55(m,

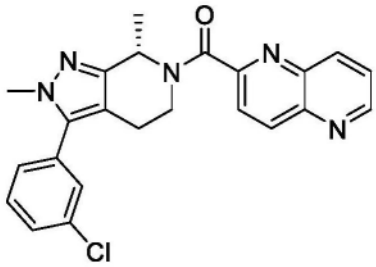
1H),1.70(d,J＝94.5Hz,3H)。

[1584] 实施例130:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲酮。

[1585] 

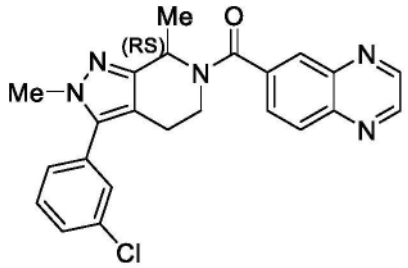
[1586] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}ClN_5O$的质量计算值为405.1;m/z实测值为406.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.82(s,1H),8.07(d,J＝7.8Hz,1H),7.61-7.44(m,5H),7.29(d,J＝8.0Hz,1H),6.54(d,J＝7.6Hz,1H),5.75-5.49(m,1H),5.24-5.01(m,1H),3.82-3.67(m,3H),3.24(d,J＝12.3Hz,1H),2.95-2.67(m,1H),2.34(d,J＝15.4Hz,1H),1.50(d,J＝6.7Hz,3H)。

[1587] 实施例131:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]b啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮。

[1588] 

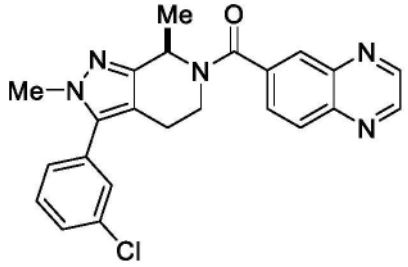
[1589] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用1,5-萘啶-2-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}ClN_5O$的质量计算值为417.14;m/z实测值为418.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.14-9.03(m,1H),8.67-8.41(m,2H),8.02-7.80(m,2H),7.63-7.44(m,4H),5.73-5.53(m,1H),3.81(s,3H),3.71(s,1H),3.20-3.10(m,1H),2.93-2.74(m,1H),2.38-2.28(m,1H),1.54(dd,J＝6.8,2.1Hz,3H)。

[1590] 实施例132:(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1591] 

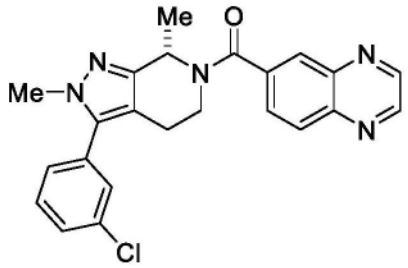
[1592] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸,并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}ClN_5O$的质量计算值为417.1;m/z实测值为418.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.98(s,2H),8.27-8.17(m,2H),7.98-7.88(m,1H),7.57-7.46(m,3H),7.42-7.38(m,1H),5.82(s,0.66H),4.96-4.85(m,0.75H),3.81(m,3.89H),3.55-3.44(m,0.7H),2.87(s,1H),2.65-2.37(m,1H),1.71-1.51(m,3H)。

[1593] 实施例133:(R)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1594] 

[1595] 通过对外消旋(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮(实施例132)进行手性SFC纯化(固定相:Lux 5μCellulose-1 5μm250×21mm,流动相:35%甲醇,65% CO_2,保留时间=7.84分钟),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}ClN_5O$的质量计算值为417.1;m/z实测值为418.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.98(s,2H),8.27-8.17(m,2H),7.98-7.88(m,1H),7.57-7.46(m,3H),7.42-7.38(m,1H),5.82(s,0.66H),4.96-4.85(m,0.75H),3.81(m,3.89H),3.55-3.44(m,0.7H),2.87(s,1H),2.65-2.37(m,1H),1.71-1.51(m,3H)。

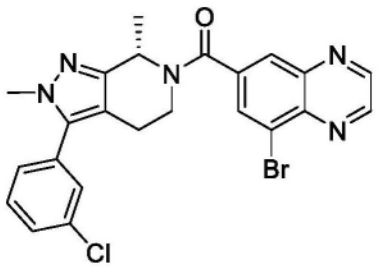
[1596] 实施例134:(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1597] 

[1598] 通过对外消旋(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮(实施例132)进行手性SFC纯化(固定相:Lux 5μCellulose-1 5μm250×21mm,流动相:35%甲醇,65% CO_2,保留时间=5.11分钟),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}ClN_5O$的质量计算值为417.1;m/z实测值为418.1$[M+H]^+$。^1H

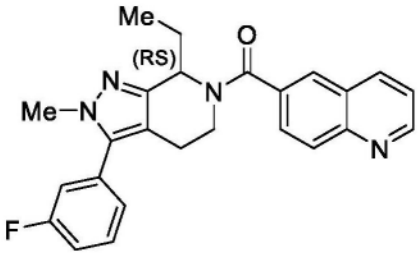
NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.98(s,2H),8.27-8.17(m,2H),7.98-7.88(m,1H),7.57-7.46(m,3H),7.42-7.38(m,1H),5.82(s,0.66H),4.96-4.85(m,0.75H),3.81(m,3.89H),3.55-3.44(m,0.7H),2.87(s,1H),2.65-2.37(m,1H),1.71-1.51(m,3H)。

[1599] 实施例135:(S)-(8-溴喹喔啉-6-基)(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1600] 

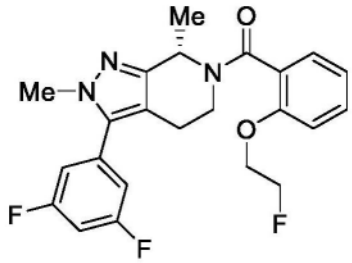
[1601] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用8-溴喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}BrClN_5O$的质量计算值为495.0;m/z实测值为496.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10(dd,J=14.1,1.8Hz,2H),8.22(d,J=45.8Hz,2H),7.71-7.38(m,4H),5.63(d,J=7.0Hz,1H),4.72(d,J=43.0Hz,1H),3.81(s,3H),3.69(d,J=19.3Hz,1H),2.85(s,1H),2.30(d,J=15.5Hz,1H),1.53(d,J=6.7Hz,3H)。

[1602] 实施例136:(7-乙基-3-(3-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1603] 

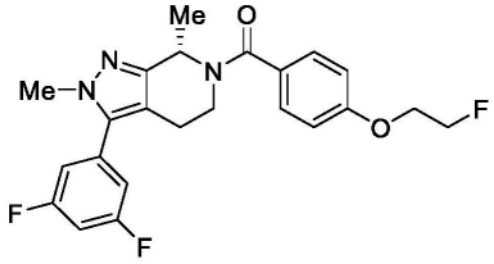
[1604] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用7-乙基-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体27)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7)并使用3-氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}FN_4O$的质量计算值为414.2;m/z实测值为415.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.96(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.25-8.10(m,2H),7.94-7.85(m,1H),7.78-7.68(m,1H),7.51-7.38(m,2H),7.18-6.99(m,3H),5.92-5.83(m,0.54H),5.02-4.78(m,0.79H),3.91-3.64(m,3.81H),3.44-3.07(m,1H),2.99-2.61(m,1H),2.59-2.32(m,1H),2.16-1.78(m,3H),1.25-1.18(m,1H),0.97-0.90(m,1H)。

[1605] 实施例137:[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(2-氟乙氧基)苯基]甲酮。

[1606] 

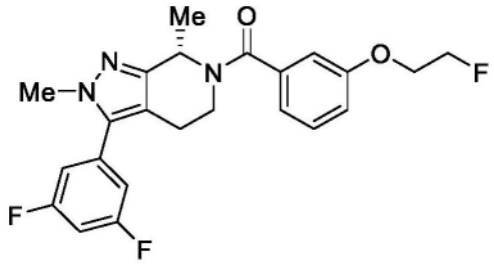
[1607] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用2-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体13)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.1$[M+H]^+$。^1H NMR($CDCl_3$):δ 7.37-7.27(m,2H),7.07-7.02(m,1H),6.94-6.82(m,4H),5.98-5.91and 4.99-4.95(m,1H),4.89-4.60(m,2H),4.49-4.38and 3.63-3.55(m,1H),4.37-4.05(m,2H),3.86and 3.79(s,3H),3.39-3.32and 2.55-2.44(m,1H),3.22-3.16and 2.32-2.22(m,1H),3.12-2.97and 2.95-2.88(m,1H),1.62-1.58,1.47-1.45and 1.39-1.37(m,3H)。

[1608] 实施例138:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮。

[1609] 

[1610] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用4-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体16)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J=8.7Hz,2H),6.97(d,J=8.7Hz,2H),6.94-6.85(m,3H),5.55(s,1H),4.87-4.81(m,1H),4.75-4.70(m,1H),4.32-4.27(m,1H),4.25-4.21(m,1H),3.85(s,3H),3.21(s,1H),2.87-2.73(m,2H),2.45(dd,J=15.2,3.5Hz,1H),2.31(s,1H)1.59(d,J=6.8Hz,3H)。

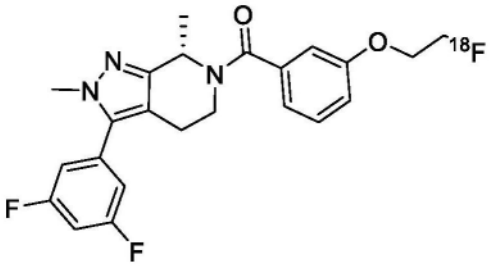
[1611] 实施例139:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮。

[1612] 

[1613] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四

氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用3-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体15)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.26(m,1H),6.99-6.90(m,3H),6.88-6.75(m,3H),5.80(s,0.5H),4.95(s,0.5H),4.82-4.52(m,1H),4.75(m,1H),4.63(m,1H),4.17(m,1H),4.15-4.12(m,1H),3.79(s,3H),3.21-3.05(m,1H),2.76-2.63(m,1H),2.37(m,1H),1.54(s,3H)。

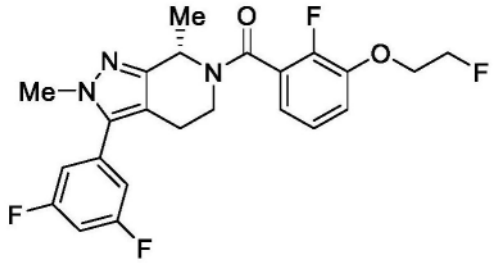
[1614] 实施例140:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-(氟-^{18}F)乙氧基)苯基)甲酮。

[1615] 

[1616] 步骤A:(S)-2-(3-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)苯氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯。以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯甲酸(中间体36)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):对于$C_{30}H_{29}F_2N_3O_5S$的质量计算值为581.2;m/z实测值为582.0$[M+H]^+$。

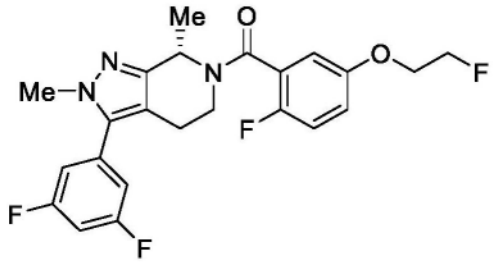
[1617] 步骤B:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-(氟-^{18}F)乙氧基)苯基)甲酮。将得自PETNET Solutions Inc.(San Diego,CA USA)运输小瓶中的[^{18}F]氟化物转移到离子交换柱上并被截留在其上。然后将其用碳酸钾(0.75mg)和Kryptofix 222(7.2mg)在0.8mL乙腈/水(6/2,v/v)中的溶液洗脱到SynthraRNPlus®模块的反应容器(RV1)中。在85℃的氮气流下真空蒸发溶剂后,加入无水CH_3CN(0.5mL),重复该过程,并且将温度升至110℃并保持3.5分钟。然后将反应小瓶冷却至70℃,之后将3.0mg的(S)-2-(3-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)苯氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯在0.7mL无水MeCN中的溶液加入到反应容器中。将反应混合物在95℃下加热10分钟。将反应器冷却至40℃,并且用水(4.3mL)稀释,然后将内容物转移到HPLC进样环中进行纯化。使用半制备型Eclipse XDB-C18柱(5μm,9.4mm×250mm),用10mM NH_4OAc和MeCN(50:50v/v)的混合物以4mL/min的流量在254nm处进行UV检测,通过HPLC进行纯化。将纯化的放射性示踪剂溶液用30mL水稀释,并通过SepPak Light C-18柱。在使用0.5mL EtOH洗脱示踪剂之前,用10mL水进一步洗涤C-18柱。用4.5mL盐水进一步稀释示踪剂溶液。最终制剂含有10%的乙醇浓度,适用于静脉内(IV)注射。

[1618] 实施例141:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮。

[1619] 

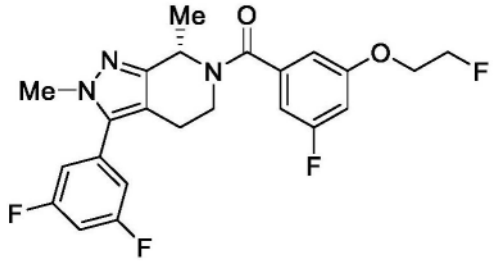
[1620] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用2-氟-3-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体19)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_4N_3O_2$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.15(t,J=7.9Hz,1H),7.09-7.05(m,1H),7.05-6.97(m,1H),6.91-6.86(m,3H),5.93(d,J=7.1Hz,0.6H),4.95(dd,J=13.1,5.3Hz,0.4H),4.85(m,1H),4.76-4.73(m,1H),4.36(t,J=4.2Hz,1H),4.32-4.27(m,1H),3.89(s,1.9H),3.83(s,1.1H),3.69(dd,J=13.9,5.2Hz,0.6H),3.33(s,0.6H),3.09(s,0.4H),2.56-2.47(m,0.4H),2.41-2.15(m,2H),1.63(d,J=6.8Hz,1.9H),1.49(s,1.1H)。(未报告与溶剂重叠的H的比例)。

[1621] 实施例142:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮。

[1622] 

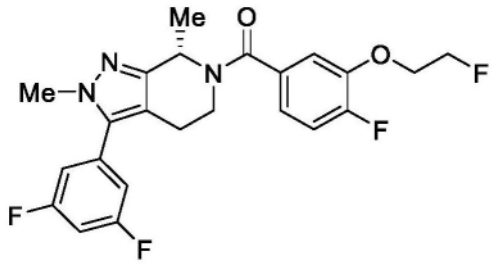
[1623] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体22)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_4N_3O_2$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.06(t,J=8.7Hz,1H),7.00-6.80(m,5H),5.92(d,J=6.9Hz,0.5H),5.04-4.85(m,0.5H),4.73-4.66(m,1H),4.31-4.22(m,1H),4.22-4.16(m,1H),3.89(s,1.8H),3.83(s,1.2H),3.71(dd,J=13.8,5.1Hz,0.7H),3.35(m,0.7H),3.10(t,J=12.7Hz,0.3H),2.84(ddd,J=17.5,12.3,5.4Hz,0.3H),2.53(m,0.4H),2.40(dd,J=15.4,3.4Hz,0.6H),2.23(s,1H),1.63(d,J=6.8Hz,1.8H),1.51(d,J=6.8Hz,1.2H)。(未报告与溶剂重叠的H的比例)。

[1624] 实施例143:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮。

[1625] 

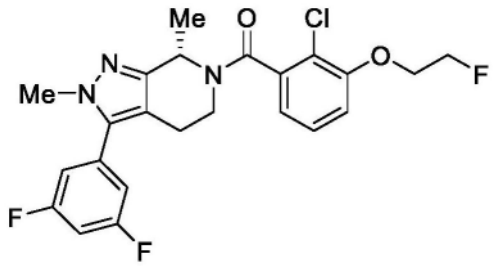
[1626] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用5-氟-3-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体21)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_4N_3O_2$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.95-6.85(m,3H),6.80-6.71(m,3H),5.85(s,0.5H),4.98(s,0.5H),4.88-4.80(m,1H),4.74-4.68(m,1H),4.35-4.25(m,1H),4.24-4.18(m,1H),3.87(s,3H),3.28-3.12(m,1H),3.82-3.72(m,1H),2.82(s,0.5H),2.47(s,1H),2.25(s,1H),1.60(s,3H)。

[1627] 实施例144:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮。

[1628] 

[1629] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体20)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_4N_3O_2$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.19-7.11(m,2H),7.04(m,1H),6.94-6.87(m,3H),5.82(s,0.6H),5.06(s,0.4H),4.89-4.81(m,1H),4.80-4.68(m,1H),4.41-4.33(m,1H),4.33-4.28(m,1H),3.86(s,3H),3.23(s,1H),2.78(s,1H),2.49-2.45(m,1H),2.21(s,1H),1.60(d,J=6.8Hz,3H)。(未报告与溶剂重叠的H的比例)。

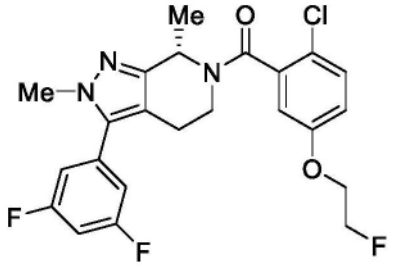
[1630] 实施例145:[2-氯-3-(2-氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[1631] 

[1632] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,

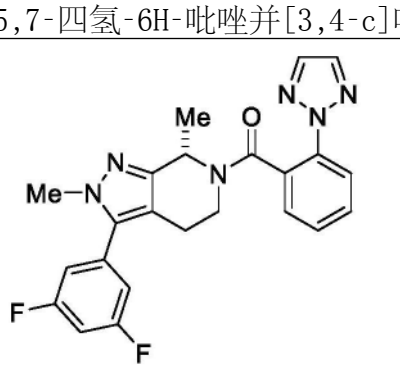
4-c]吡啶并使用2-氯-3-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体12)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}ClF_3N_3O_2$的质量计算值为463.1;m/z实测值为464.1$[M+H]^+$。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.33-7.21(m,1H),7.01-6.92(m,2H),6.89-6.81(m,3H),5.96-5.89and 5.00-4.95(m,1H),4.90-4.72(m,2H),4.70-4.65and 3.57-3.49(m,1H),4.37-4.25(m,2H),3.86and 3.80(s,3H),3.38-3.31and 2.91-2.78(m,1H),3.26-3.20and 2.57-2.48(m,1H),3.13-2.99and 2.33-2.28(m,1H),1.64-1.60,1.49-1.48and 1.41-1.39(m,3H)。

[1633] 实施例146:[(2-氯-5-(2-氟乙氧基)苯基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1634] 

[1635] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用2-氯-5-(2-氟乙氧基)苯甲酸(中间体14)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}ClF_3N_3O_2$的质量计算值为463.1;m/z实测值为464.1$[M+H]^+$。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.37-7.29(m,1H),6.92-6.83(m,5H),5.93-5.87and 4.97-4.94(m,1H),4.84-4.69(m,2H),4.74-4.64and 3.60-3.50(m,1H),4.26-4.15(m,2H),3.85and 3.81(s,3H),3.41-3.33and 2.87-2.80(m,1H),3.25-3.19and 2.54-2.47(m,1H),3.14-2.88(m,1H),1.63-1.40(m,3H)。

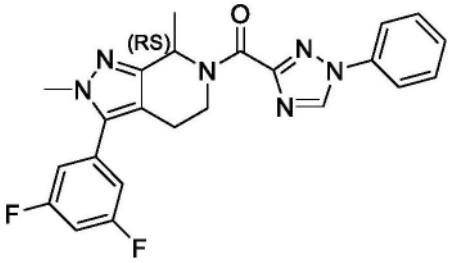
[1636] 实施例147:(S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1637] 

[1638] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(中间体64,根据专利公布WO2016040789,2016年3月17日中所述的方法制备)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_2N_6O$的质量计算值为434.2;m/z实测值为435.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.10-7.98(m,1H),7.85-7.72(m,1.5H),7.58-7.39(m,3.5H),6.93-6.70(m,3H),5.95-5.76(m,0.63H),5.02-4.72(m,0.63H),3.89-3.72(m,2.96H),3.62-3.52(m,0.63H),3.28-2.80(m,1.23H),2.66-2.42(m,0.78H),2.35-2.26(m,0.47H),2.11-1.85(m,0.28H),1.65-1.41(m,3.15H),

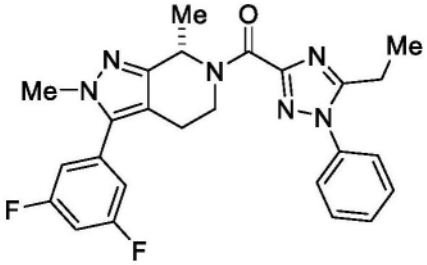
1.07-1.03(m,0.25H)。

[1639] 实施例148:(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮。

[1640] 

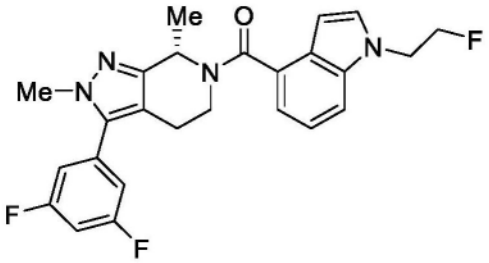
[1641] 以类似于实施例106的方式,在步骤C中使用1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_2N_6O$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),7.96-7.85(m,2H),7.64-7.54(m,2H),7.54-7.44(m,1H),7.41-7.26(m,3H),5.67-5.13(m,1H),4.72-4.10(m,1H),3.80(d,J=30.8Hz,3H),3.20-2.72(m,2H),2.47-2.41(m,1H),1.53(dd,J=32.7,6.7Hz,3H)。

[1642] 实施例149:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮。

[1643] 

[1644] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{24}F_2N_6O$的质量计算值为462.2;m/z实测值为463.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.64-7.54(m,5H),7.12-7.04(m,3H),5.80-5.57(m,1H),4.78-4.76(m,0.38H),4.51-4.45(m,0.55H),3.86-3.78(m,3H),3.50-3.40(m,0.6H),3.32-3.20(m,0.48H),2.95-2.76(m,3H),2.61-2.46(m,1H),1.68-1.57(m,3H),1.35-1.26(m,3H)。

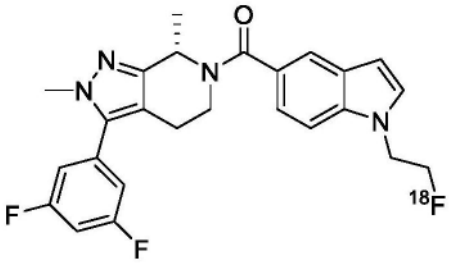
[1645] 实施例150:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吲哚-4-基)甲酮。

[1646] 

[1647] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,

4-c]吡啶并使用1-(2-氟乙基)-1H-吲哚-4-羧酸(中间体17)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}F_3N_4O$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.51(d,J=8.3Hz,1H),7.31-7.27(m,1H),7.21(dd,J=8.3,7.2Hz,1H),7.10-6.97(m,4H),6.39(s,0.6H),6.25(s,0.4H),5.84(s,0.5H),4.84(s,0.5H),4.72(t,J=4.6Hz,1H),4.60(t,J=4.6Hz,1H),4.50(t,J=4.7Hz,1H),4.43(t,J=4.6Hz,1H),3.81(s,2H),3.71(s,1H),3.35-3.23(m,1H),2.92-2.74(m,1H),2.58(m,1H),2.30-2.27(m,1H),1.60(d,J=6.8Hz,2H),1.35(s,1H)。

[1648] 实施例151:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-(氟-^{18}F)乙基)-1H-吲哚-5-基)甲酮。

[1649] 

[1650] 步骤A:((S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1H-吲哚-5-基)甲酮。以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用1-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1H-吲哚-5-羧酸(中间体37)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。

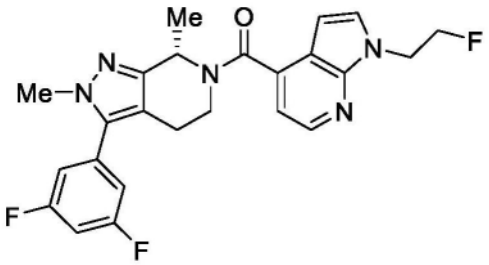
[1651] 步骤B:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-羟乙基)-1H-吲哚-5-基)甲酮。向((S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1H-吲哚-5-基)甲酮(150mg,0.28mmol)在甲醇(11mL)中的溶液中加入HCl(1.25M EtOH溶液,0.22mL,0.28mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后真空浓缩。将残余物溶于EtOAc中并用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层浓缩并直接用于下一步骤。MS(ESI):$C_{25}H_{24}F_2N_4O_2$的质量计算值为450.2;m/z实测值为451.3$[M+H]^+$。

[1652] 步骤C:(S)-2-(5-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-1H-吲哚-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯。将(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-羟乙基)-1H-吲哚-5-基)甲酮(200mg,0.80mmol)、4-甲基苯磺酸酐(217mg,0.67mmol)和三乙胺(0.19mL,1.33mmol)在DCM(2.8mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,并且将有机层真空浓缩。纯化(FCC(快速柱色谱法),SiO_2,MeOH的DCM溶液(0至5%))得到标题化合物(60mg,22%)。MS(ESI):$C_{32}H_{30}CF_2N_4O_4S$的质量计算值为604.2;m/z实测值为605.3$[M+H]^+$。

[1653] 步骤D:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-(氟-^{18}F)乙基)-1H-吲哚-5-基)甲酮。将得自PETNET Solutions Inc.(San Diego,CA USA)运输小瓶中的[^{18}F]氟化物转移到离子交换柱上并被截留在其上。然后将其用碳酸钾(0.75mg)和Kryptofix 222(7.2mg)在0.8mL乙腈/水(6/2,v/v)中的溶液洗脱

到SynthraRNPlus®模块的反应容器(RV1)中。在85℃的氮气流下真空蒸发溶剂后,加入无水CH_3CN(0.5mL),重复该过程,并且将温度升至110℃并保持3.5分钟。然后将反应小瓶冷却至70℃,之后将3.0mg的(S)-2-(5-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-1H-吲哚-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯在0.7mL无水MeCN中的溶液加入到反应容器中。将反应混合物在95℃下加热10分钟。将反应器冷却至40℃,并且用水(4.3mL)稀释,然后将内容物转移到HPLC进样环中进行纯化。使用半制备型Eclipse XDB-C18柱(5μm,9.4mm×250mm),用10mM NH_4OAc和MeCN(50:50v/v)的混合物以4mL/min的流量在254nm处进行UV检测,通过HPLC进行纯化。将纯化的放射性示踪剂溶液用30mL水稀释,并通过SepPak Light C-18柱。在使用0.5mL EtOH洗脱示踪剂之前,用10mL水进一步洗涤C-18柱。用4.5mL盐水进一步稀释示踪剂溶液。最终制剂含有10%的乙醇浓度,适用于静脉内注射(IV)。

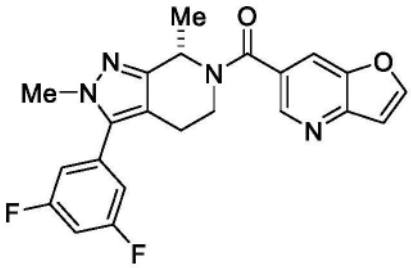
[1654] 实施例152:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。

[1655] 

[1656] 步骤A:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_2N_5O$的质量计算值为407.2;m/z实测值为408.2$[M+H]^+$。

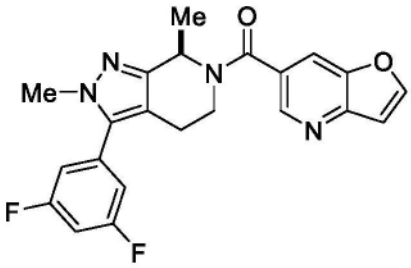
[1657] 步骤B:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。向(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮(82mg,0.2mmol)在DMF(2mL)中的冰冷溶液中加入NaH(24mg,0.6mmol,60%矿物油溶液)。将混合物在0℃下搅拌20分钟。向该混合物中加入1-氟-2-碘乙烷(52mg,0.3mmol),并且将该反应物在室温下搅拌30分钟。通过加入2g干冰和3滴水猝灭该反应物,然后用乙醚(30mL)稀释。将混合物用盐水(3×20mL)洗涤,并且将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(0至5% MeOH的DCM溶液)纯化粗制产物,以得到澄清油状标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为453.2;m/z实测值为454.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=4.9Hz,1H),7.40(m,1H),7.13(d,J=4.9Hz,1H),6.85-6.84(m,3H),6.53-6.45(m,1H),6.01(d,J=7.0Hz,0.5H),5.03(d,J=13.8Hz,0.5H),4.87(t,J=4.7Hz,1H),4.76-4.72(m,2H),4.66(t,J=4.4Hz,1H),3.89-3.79(m,3H),3.88-3.62(m,1H),3.38-3.07(m,1H),2.70-2.54(m,1H),2.41-2.26(m,1H),1.70(d,J=6.8Hz,1.8H),1.46(d,J=6.5Hz,1.2H)。

[1658] 实施例153:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮。

[1659] 

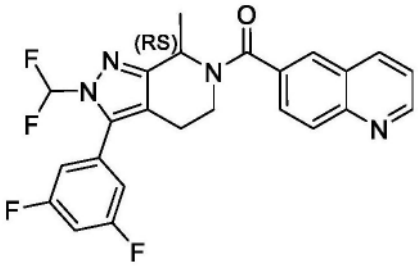
[1660] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用呋喃并[3,2-b]吡啶-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_2N_4O_2$的质量计算值为408.1;m/z实测值为409.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.67(d,J=1.7Hz,1H),7.95(d,J=2.3Hz,1H),7.89(s,1H),7.04(dd,J=2.3,1.0Hz,1H),6.93-6.84(m,3H),5.86(s,0.4H),5.17-4.64(m,0.68H),3.83(s,3.62H),3.49-3.05(m,1H),2.96-2.38(m,2H),1.62(s,3.3H)。

[1661] 实施例154:(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮。

[1662] 

[1663] 以类似于实施例1的方式,使用(R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体9)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用呋喃并[3,2-b]吡啶-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_2N_4O_2$的质量计算值为408.1;m/z实测值为409.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.67(d,J=1.7Hz,1H),7.95(d,J=2.3Hz,1H),7.89(s,1H),7.04(dd,J=2.3,1.0Hz,1H),6.93-6.84(m,3H),5.86(s,0.4H),5.17-4.64(m,0.68H),3.83(s,3.62H),3.49-3.05(m,1H),2.96-2.38(m,2H),1.62(s,3.3H)。

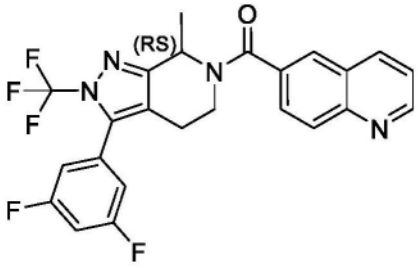
[1664] 实施例155:(2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1665] 

[1666] 以类似于实施例1的方式,使用2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-4,5,6,

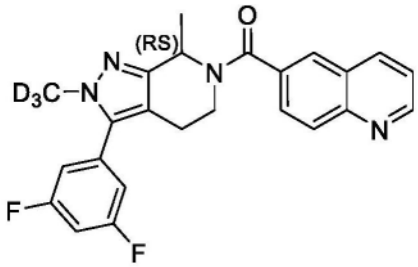
7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体32)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.99(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.53-8.43(m,1H),8.20-8.05(m,2H),7.94-7.71(m,2H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.52-7.42(m,1H),7.34-7.25(m,2H),5.74(s,1H),4.79(d,J=95.0Hz,1H),3.92(d,J=185.0Hz,1H),2.92(s,1H),2.48-2.30(m,1H),1.57(d,J=6.8Hz,3H)。

[1667] 实施例156:(3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(三氟甲基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1668] 

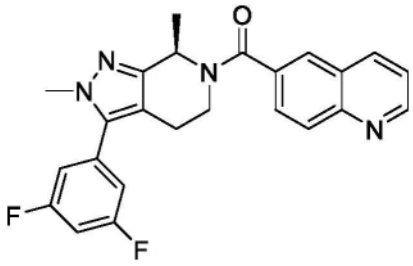
[1669] 以类似于实施例1的方式,使用3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体35)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{17}F_5N_4O$的质量计算值为472.1;m/z实测值为473.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.48(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),8.18-8.02(m,2H),7.81(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.57-7.42(m,1H),7.41-7.29(m,2H),5.76(s,1H),3.65(d,J=72.5Hz,1H),3.98-3.48(m,1H),2.83(s,1H),2.48-2.28(m,1H),1.57(d,J=6.9Hz,3H)。

[1670] 实施例157:(3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1671] 

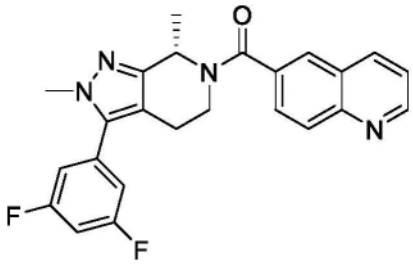
[1672] 以类似于实施例1的方式,使用外消旋3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体31)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{17}D_3F_2N_4O$的质量计算值为421.1;m/z实测值为422.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.57-8.40(m,1H),8.17-8.07(m,2H),7.80(d,J=8.9Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.43-7.24(m,3H),5.63(s,1H),4.70(s,1H),3.77(d,J=75.2Hz,1H),2.91(s,1H),2.47-2.29(m,1H),1.51(s,3H)。

[1673] 实施例158:(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1674] 

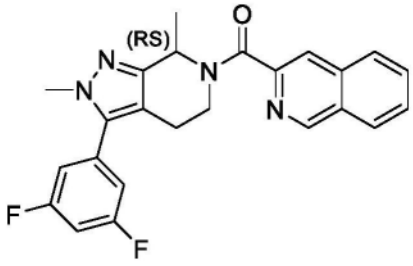
[1675] 通过对(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮(实施例106)进行手性SFC纯化(Whelk O1 SS 5μm 250×20mm,流动相:45%甲醇,55% CO_2),得到标题化合物(保留时间=11.3分钟),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_2N_4O$的质量计算值为418.1;m/z实测值为419.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.49(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),8.16-8.06(m,2H),7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.46-7.23(m,3H),5.69(d,J=63.7Hz,1H),4.75(s,1H),3.85(s,3H),3.71(s,1H),2.91(s,1H),2.35(s,1H),1.51(s,3H)。

[1676] 实施例159:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1677] 

[1678] 通过对(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮(实施例106)进行手性SFC纯化(Whelk O1 SS 5μm 250×20mm,流动相:45%甲醇,55% CO_2),得到标题化合物(保留时间=14.5分钟),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_2N_4O$的质量计算值为418.1;m/z实测值为419.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.54-8.41(m,1H),8.16-8.04(m,2H),7.80(d,J=8.7Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.43-7.26(m,3H),5.63(s,1H),4.73(s,1H),3.85(s,3H),3.71(s,1H),2.91(s,1H),2.36(S,1H),1.51(s,3H)。

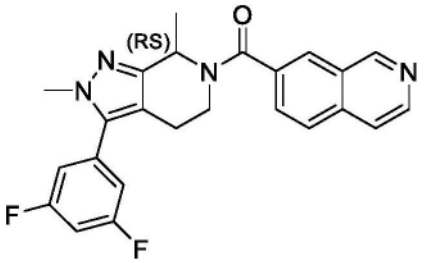
[1679] 实施例160:(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-3-基)甲酮。

[1680] 

[1681] 以类似于实施例106的方式,在步骤C中使用异喹啉-3-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_2N_4O$的质量计算值为418.1;m/z实测值为419.1[M+H]$^+$。^{1}H

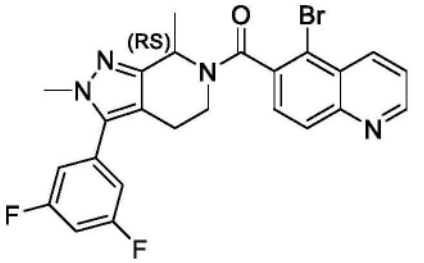
NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.37(d,J＝5.9Hz,1H),8.22(d,J＝8.2Hz,1H),8.17-8.06(m,2H),7.92-7.74(m,2H),7.32(dd,J＝29.8,7.5Hz,3H),4.87(dd,J＝157.2,8.6Hz,1H),3.84(s,3H),3.75(s,1H),3.21-2.74(m,2H),2.33(s,1H),1.51(t,J＝8.7Hz,3H)。

[1682] 实施例161:(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-7-基)甲酮。

[1683] 

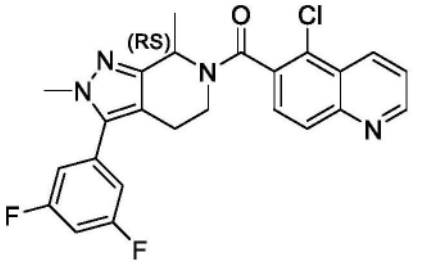
[1684] 以类似于实施例106的方式,在步骤C中使用异喹啉-7-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_2N_4O$的质量计算值为418.1;m/z实测值为419.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.43(d,J＝1.0Hz,1H),8.58(d,J＝5.7Hz,1H),8.24(s,1H),8.08(d,J＝8.5Hz,1H),7.94-7.75(m,2H),7.42-7.22(m,3H),5.69-5.53(m,1H),4.72(s,1H),3.85(s,3H),3.68(s,1H),3.04(d,J＝127.6Hz,2H),1.51(s,3H)。

[1685] 实施例162:(4-溴喹啉-6-基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1686] 

[1687] 以类似于实施例106的方式,在步骤C中使用4-溴喹啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}BrF_2N_4O$的质量计算值为496.1;m/z实测值为497.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.81(d,J＝4.7Hz,1H),8.24-8.14(m,2H),8.04(d,J＝4.7Hz,1H),7.92(d,J＝8.6Hz,1H),7.44-7.23(m,3H),5.60(d,J＝30.1Hz,1H),4.73(s,1H),3.80(d,J＝43.7Hz,3H),3.65(s,1H),2.96-2.79(m,1H),2.39(s,1H),1.53(d,J＝6.7Hz,3H)。

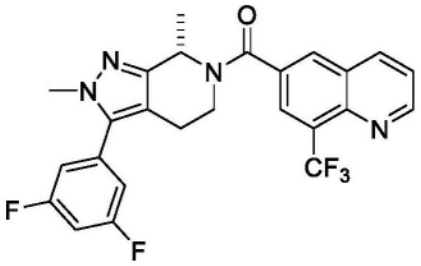
[1688] 实施例163:(5-氯喹啉-6-基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1689] 

[1690] 以类似于实施例106的方式,在步骤C中使用5-氯喹啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}ClF_2N_4O$的质量计算值为452.1;m/z实测值为453.1$[M+H]^+$。

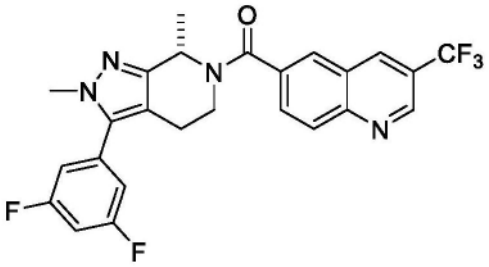
^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.15-9.02(m,1H),8.79-8.55(m,1H),8.23-8.08(m,1H),7.91-7.71(m,2H),7.46-7.16(m,3H),5.75-5.65(m,1H),4.88-4.47(m,1H),3.88-3.73(m,3H),3.21-2.64(m,2H),2.45-2.18(m,1H),1.58-1.30(m,3H)。

[1691] 实施例164:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-(三氟甲基)喹啉-6-基)甲酮。

[1692] 

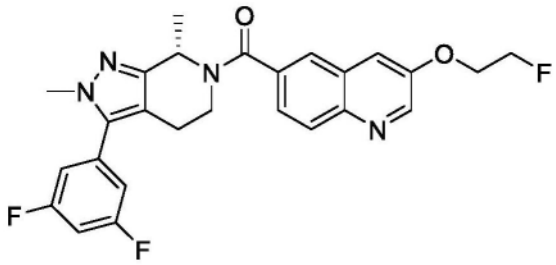
[1693] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用3-(三氟甲基)喹啉-6-羧酸(中间体23)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{19}F_5N_4O$的质量计算值为486.1;m/z实测值为487.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.14(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),8.18-8.09(m,2H),7.58(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.94-6.85(m,3H),5.90(s,0.51H),4.93(s,0.81H),3.83(s,3.68H),3.52-3.07(m,1H),3.03-2.65(m,1H),2.49(s,1H),1.64(s,3H)。

[1694] 实施例165:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(三氟甲基)喹啉-6-基)甲酮。

[1695] 

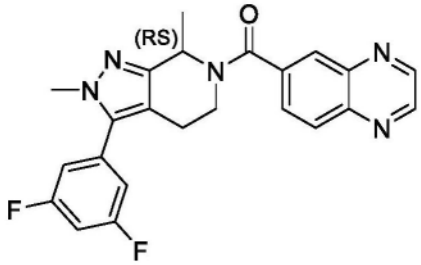
[1696] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用3-(三氟甲基)喹啉-6-羧酸(中间体24)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{19}F_5N_4O$的质量计算值为486.1;m/z实测值为487.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.16(d,J=2.2Hz,1H),8.48(s,1H),8.26(d,J=8.6Hz,1H),8.02(d,J=1.8Hz,1H),7.90(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),6.93-6.83(m,3H),5.91(s,0.5H),4.94(s,0.81H),3.96-3.74(m,3.69H),3.49-2.35(m,3H),1.74-1.47(m,3H)。

[1697] 实施例166:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-氟乙氧基)喹啉-6-基)甲酮。

[1698] 

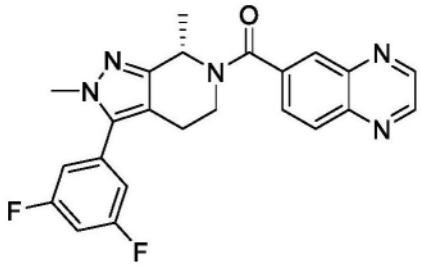
[1699] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用3-(2-氟乙氧基)喹啉-6-羧酸(中间体18)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}F_3N_4O_2$的质量计算值为480.2;m/z实测值为481.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.80(d,J=2.9Hz,1H),8.21(d,J=8.6Hz,1H),7.87(d,J=1.9Hz,1H),7.65(dd,J=8.6,1.8Hz,1H),7.52(d,J=2.8Hz,1H),6.93-6.88(m,3H),5.91(s,0.5H),4.98(s,0.5H),4.98-4.89(m,1H),4.86-4.77(m,1H),4.44(dd,J=5.4,2.9Hz,1H),4.37(dd,J=5.2,3.0Hz,1H),3.85(m,3H),3.42-2.66(m,3H),2.56(m,1H),1.63(s,3H)。

[1700] 实施例167:(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1701] 

[1702] 以类似于实施例106的方式,在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_2N_5O$的质量计算值为419.1;m/z实测值为420.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.97-7.85(m,2H),7.68-7.59(m,2H),7.55-7.42(m,1H),7.39-7.25(m,3H),5.60(q,J=6.7Hz,0.6H),5.20(q,J=6.7Hz,0.4H),4.75-4.61(m,0.4H),4.13(dd,J=13.7,4.9Hz,0.6H),3.80(d,J=30.8Hz,3H),3.11(td,J=12.7,4.0Hz,1H),2.92-2.71(m,1H),2.50-2.31(m,1H),1.53(dd,J=32.7,6.7Hz,3H)。

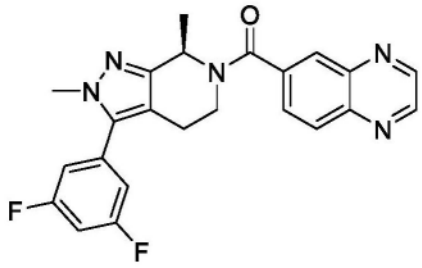
[1703] 实施例168:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1704] 

[1705] 通过对外消旋(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮(实施例167)进行手性SFC纯化(Chiralcel Ox 5μm 250×20mm,流动相:30%异丙醇,70% CO_2;11.1分钟保留时间),获得作为单一对映体的标题

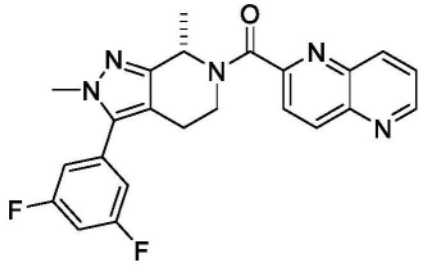
化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_2N_5O$的质量计算值为419.1;m/z实测值为420.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,2H),8.27-8.08(m,2H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.42-7.22(m,3H),5.65(s,1H),5.04-4.34(m,1H),3.80(d,J=49.4Hz,3H),3.67(d,J=13.5Hz,1H),2.91(s,1H),2.33(d,J=15.6Hz,1H),1.53(d,J=6.8Hz,3H)。

[1706] 实施例169:(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1707] 

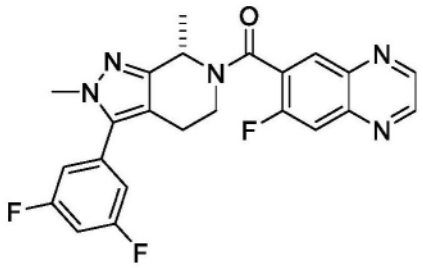
[1708] 通过对外消旋(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮(实施例167)进行手性SFC纯化(Chiralcel OX 5μm 250×20mm,流动相:30%异丙醇,70% CO_2;9.6分钟保留时间),获得作为单一对映体的标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_2N_5O$的质量计算值为419.1;m/z实测值为420.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.97-7.85(m,2H),7.68-7.59(m,2H),7.55-7.42(m,1H),7.39-7.25(m,3H),5.60(q,J=6.7Hz,0.6H),5.20(q,J=6.7Hz,0.4H),4.75-4.61(m,0.4H),4.13(dd,J=13.7,4.9Hz,0.6H),3.80(d,J=30.8Hz,3H),3.11(td,J=12.7,4.0Hz,1H),2.92-2.71(m,1H),2.50-2.31(m,1H),1.53(dd,J=32.7,6.7Hz,3H)。

[1709] 实施例170:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮。

[1710] 

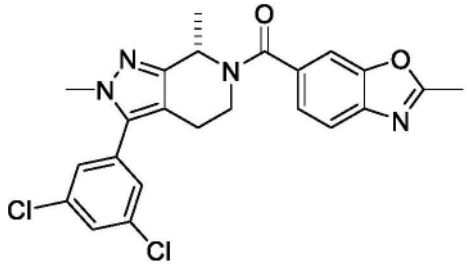
[1711] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用1,5-萘啶-2-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_2N_5O$的质量计算值为419.2;m/z实测值为420.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.07-9.02(m,1H),8.55-8.41(m,2H),7.99(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.73-7.67(m,1H),6.93-6.85(m,3H),6.02-5.28(m,1H),5.00-4.06(m,1H),3.91-3.74(m,3H),3.40-3.13(m,1H),3.11-2.87(m,1H),2.62-2.36(m,1H),1.77-1.65(m,3H)。

[1712] 实施例171:(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-氟喹喔啉-6-基)甲酮。

[1713] 

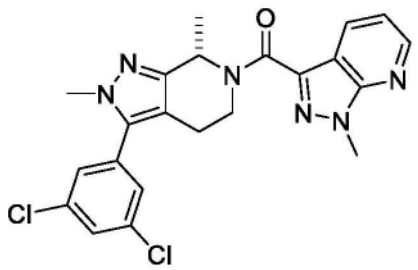
[1714] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体39)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用7-氟喹喔啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.91-8.85(m,2H),8.16(s,1H),7.84(d,J=9.4Hz,1H),6.93-6.83(m,3H),6.02-5.93(m,0.6H),5.00(dd,J=13.1,5.3Hz,0.42H),4.88-4.77(m,0.38H),3.92-3.75(m,3H),3.64(dd,J=13.9,5.2Hz,0.61H),3.47-3.09(m,1H),2.96-2.29(m,2H),1.69-1.47(m,3H)。

[1715] 实施例172:(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲酮。

[1716] 

[1717] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,5-二氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-甲基苯并[d]噁唑-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.75-7.69(m,2H),7.57-7.55(m,1H),7.48-7.43(m,3H),5.74(s,0.63H),3.82(s,3.86H),3.44-3.35(m,1.19H),2.87-2.76(m,1H),2.68(s,3.15H),2.43(s,1H),1.59(s,3.18H)。

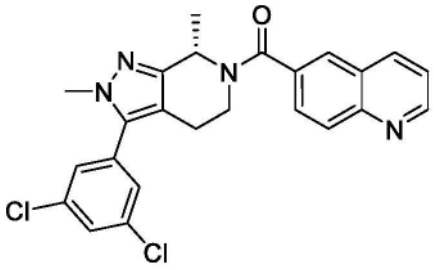
[1718] 实施例173:(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮。

[1719] 

[1720] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,5-二氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,

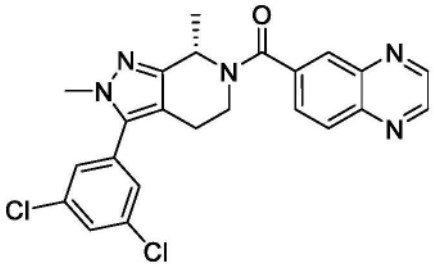
4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}Cl_2N_6O$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.61-8.53(m,2H),7.42(t,J=1.9Hz,1H),7.26(s,3H),6.44-5.87(m,1H),5.30-4.90(m,1H),4.21(s,3H),3.90-3.76(m,3H),3.46-3.11(m,1H),3.04-2.82(m,1H),2.57-2.47(m,1H),1.83-1.62(m,3H)。

[1721] 实施例174:(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1722] 

[1723] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,5-二氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}Cl_2N_4O$的质量计算值为450.1;m/z实测值为451.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.98(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.23-8.14(m,2H),7.93(d,J=1.8Hz,1H),7.76(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),7.23(d,J=1.9Hz,2H),5.91(s,0.54H),5.15-4.78(m,0.82H),3.82(s,3.61H),3.45-2.30(m,3.06H),1.73-1.49(m,3H)。

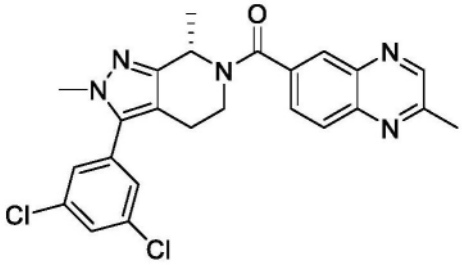
[1724] 实施例175:(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1725] 

[1726] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,5-二氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}Cl_2N_5O$的质量计算值为451.1;m/z实测值为452.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,2H),8.23-8.10(m,2H),7.97-7.83(m,1H),7.71(s,1H),7.62(d,J=1.9Hz,2H),5.65(s,0.74H),4.72(s,0.46H),3.89-3.62(m,3.77H),3.33-3.05(m,1.23H),2.98-2.76(m,1H),2.38-2.23(m,

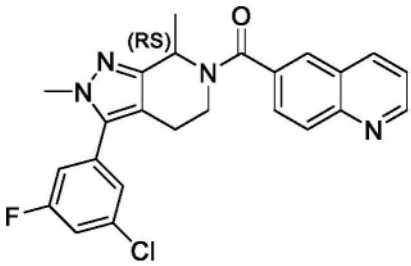
0.8H),1.60-1.39(m,3H)。

[1727] 实施例176:(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹喔啉-6-基)甲酮。

[1728] 

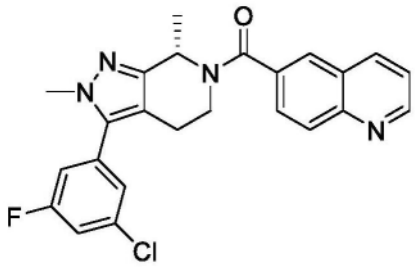
[1729] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,5-二氯苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-甲基喹喔啉-6-羧酸(中间体25)代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}Cl_2N_5O$的质量计算值为465.1;m/z实测值为466.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.93(d,J=2.8Hz,1H),8.12(dd,J=28.4,8.5Hz,2H),7.92-7.76(m,1H),7.70(t,J=1.9Hz,1H),7.61(t,J=1.9Hz,2H),5.64(s,1H),4.40(d,J=309.7Hz,1H),3.83(s,3H),3.66(s,1H),2.89(d,J=15.2Hz,1H),2.74(d,J=1.3Hz,3H),2.32(d,J=15.1Hz,1H),1.51(s,3H)。

[1730] 实施例177:(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1731] 

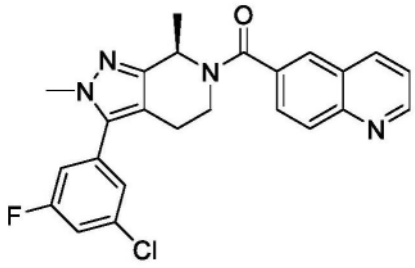
[1732] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯-5-氟硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}ClFN_4O$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.97(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.51-8.46(m,1H),8.11(d,J=8.3Hz,2H),7.80(s,1H),7.61(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.55-7.51(m,1H),7.48-7.39(m,2H),5.62(s,1H),3.83(s,3H),3.70(s,1H),3.25(s,1H)2.89(s,1H),2.34(s,1H),1.50(s,3H)。

[1733] 实施例178:(S)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1734] 

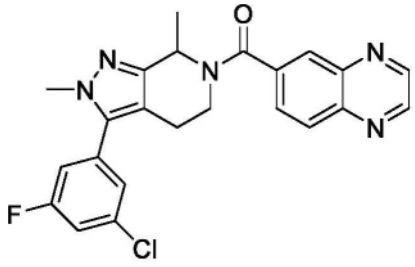
[1735] 通过对外消旋[(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮](实施例177)进行手性SFC纯化(Chiralcel OD 5μm250×20mm,流动相:16%甲醇,84% CO_2),获得作为单一对映体的标题化合物。通过使用Chiralcel OD,5μm,250×4.6mm,流动相:20%甲醇,80% CO_2的分析型SFC确认对映体纯度(100%单一(S)对映体;9.2分钟保留时间)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}ClFN_4O$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.97(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.51-8.46(m,1H),8.11(d,J=8.3Hz,2H),7.80(s,1H),7.61(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.55-7.51(m,1H),7.48-7.39(m,2H),5.62(s,1H),3.83(s,3H),3.70(s,1H),3.25(s,1H)2.89(s,1H),2.34(s,1H),1.50(s,3H)。

[1736] 实施例179:(R)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1737] 

[1738] 通过对外消旋[(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮](实施例177)进行手性SFC纯化(Chiralcel OD 5μm250×20mm,流动相:16%甲醇,84% CO_2),获得作为单一对映体的标题化合物。通过使用Chiralcel OD,5μm,250×4.6mm,流动相:20%甲醇,80% CO_2的分析型SFC确认对映体纯度(100%单一(R)对映体)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}ClFN_4O$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.0$[M+H]^+$。

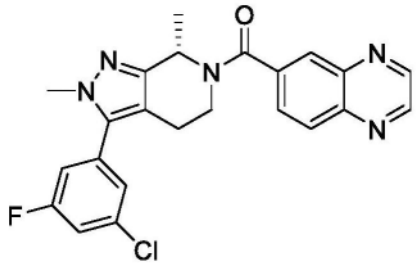
[1739] 实施例180:(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1740] 

[1741] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯-5-氟硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸,并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹诺酮-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):

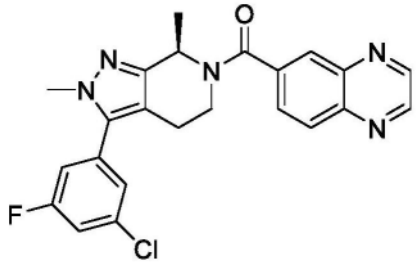
$C_{23}H_{19}ClFN_5O$的质量计算值为435.1;m/z实测值为436.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.03(d,J=1.9Hz,2H),8.26-8.08(m,2H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.64-7.35(m,3H),5.65(s,0.56H),4.71(s,0.44H),3.84(s,3H),3.66(d,J=13.7Hz,1H),3.34-2.82(m,2H),2.47-2.24(m,1H),1.52(d,J=6.7Hz,3H)。

[1742] 实施例181:(S)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1743] 

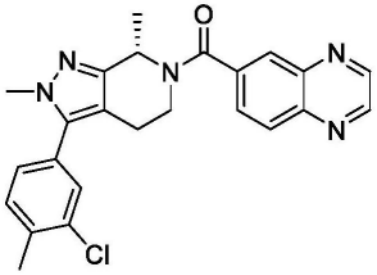
[1744] 通过对外消旋(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮(实施例180)进行手性SFC纯化(固定相:Chiralcel OD 5μm 250×20mm,流动相:16%甲醇,84% CO_2),获得作为单一对映体的标题化合物。通过使用Chiralcel OD,5μm,250×4.6mm,流动相:20%甲醇,80% CO_2的分析型SFC确认对映体纯度(100%单一(S)对映体;7.2分钟保留时间)。MS(ESI):$C_{23}H_{19}ClFN_5O$的质量计算值为435.1;m/z实测值为436.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.03(d,J=1.9Hz,2H),8.26-8.08(m,2H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.64-7.35(m,3H),5.65(s,0.56H),4.71(s,0.44H),3.84(s,3H),3.66(d,J=13.7Hz,1H),3.34-2.82(m,2H),2.47-2.24(m,1H),1.52(d,J=6.7Hz,3H)。

[1745] 实施例182:(R)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1746] 

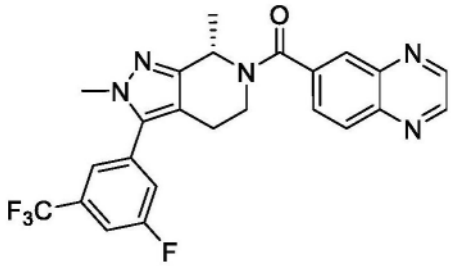
[1747] 通过对外消旋(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮(实施例180)进行手性SFC纯化(固定相:Chiralcel OD 5μm 250×20mm,流动相:16%甲醇,84% CO_2),获得作为单一对映体的标题化合物。通过使用Chiralcel OD,5μm,250×4.6mm,流动相:20%甲醇,80% CO_2的分析型SFC确认对映体纯度(100%单一(R)对映体)。MS(ESI):$C_{23}H_{19}ClFN_5O$的质量计算值为435.1;m/z实测值为436.1$[M+H]^+$。

[1748] 实施例183:(S)-(3-(3-氯-4-甲基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1749] 

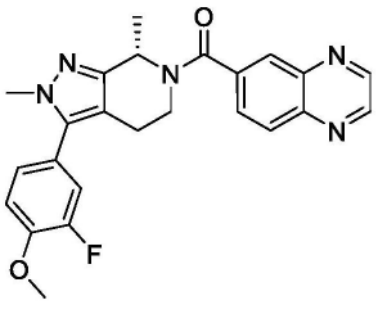
[1750] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯-4-甲基苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}ClN_5O$的质量计算值为431.1;m/z实测值为432.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,2H),8.29-8.11(m,2H),7.91(d,J=8.7Hz,1H),7.64-7.33(m,3H),5.65(s,1H),4.72(s,1H),3.76(d,J=37.7Hz,3H),2.85(s,1H),2.39(s,3H),2.31(d,J=17.1Hz,2H),1.53(s,3H)。

[1751] 实施例184:(S)-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1752] 

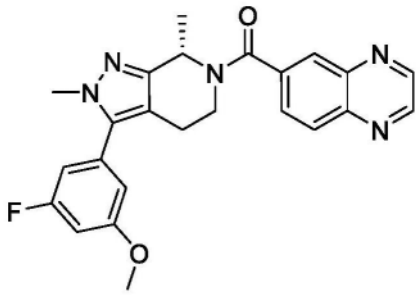
[1753] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为469.1;m/z实测值为470.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(d,J=2.4Hz,2H),8.28-8.10(m,2H),7.99-7.65(m,4H),5.67(s,1H),4.74(s,1H),3.82(d,J=33.4Hz,3H),3.69(d,J=12.9Hz,1H),2.92(s,1H),2.34(d,J=13.1Hz,1H),1.54(d,J=6.7Hz,3H)。

[1754] 实施例185:(S)-(3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1755] 

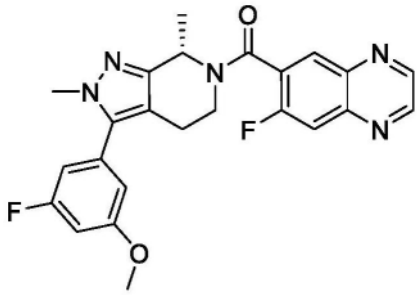
[1756] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氟-4-甲氧基苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}FN_5O_2$的质量计算值为431.1;m/z实测值为432.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,2H),8.26-8.09(m,2H),7.97-7.82(m,1H),7.42(d,J=12.3Hz,1H),7.29(d,J=8.2Hz,2H),5.64(s,1H),4.72(s,1H),3.90(s,3H),3.75(d,J=37.5Hz,3H),3.24-2.74(m,2H),2.30(d,J=16.3Hz,1H),1.53(s,3H)。

[1757] 实施例186:(S)-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1758] 

[1759] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氟-5-甲氧基苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}FN_5O_2$的质量计算值为431.1;m/z实测值为432.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.02(s,2H),8.26-8.02(m,2H),7.98-7.80(m,1H),7.00-6.84(m,3H),5.63(d,J=7.6Hz,1H),4.71(s,1H),3.81(d,J=8.3Hz,6H),3.37-2.82(m,2H),2.31(d,J=15.0Hz,1H),1.59-1.37(m,3H)。

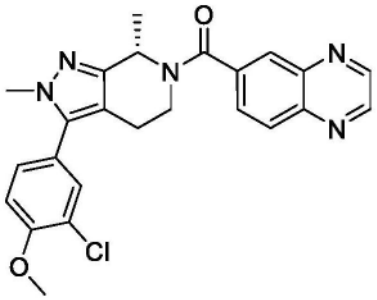
[1760] 实施例187:(S)-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-氟喹喔啉-6-基)甲酮。

[1761] 

[1762] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氟-5-甲氧基苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用7-氟喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_2N_5O_2$的质

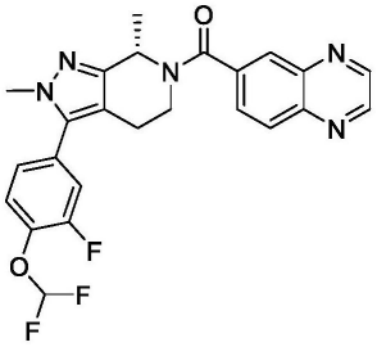
量计算值为449.1;m/z实测值为450.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09-8.95(m,2H),8.25(d,J=6.9Hz,1H),8.07(d,J=9.9Hz,1H),7.02-6.83(m,3H),5.69(d,J=6.9Hz,1H),4.84-4.53(m,1H),3.89-3.50(m,6H),3.27-2.71(m,2H),2.16(s,1H),1.47(dd,J=53.8,6.7Hz,3H)。

[1763] 实施例188:(S)-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1764] 

[1765] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3-氯-4-甲氧基苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}ClN_5O_2$的质量计算值为447.1;m/z实测值为448.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,2H),8.23-8.09(m,2H),7.91(d,J=8.7Hz,1H),7.58(d,J=2.1Hz,1H),7.45(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.28(d,J=8.6Hz,1H),5.64(s,1H),4.72(s,1H),3.92(s,3H),3.74(d,J=41.4Hz,3H),3.22-2.75(m,2H),2.29(d,J=14.9Hz,1H),1.53(s,3H)。

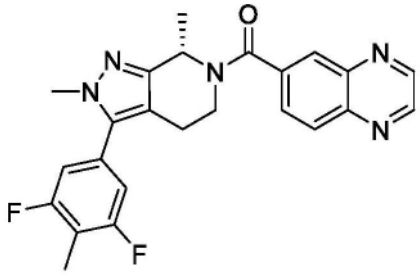
[1766] 实施例189:(S)-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1767] 

[1768] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为467.1;m/z实测值为468.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(d,J=2.2Hz,2H),8.26-8.09(m,2H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.64(d,J=11.5Hz,1H),7.58-7.47(m,1H),7.44-7.13(m,2H),5.66(s,1H),4.73(s,1H),3.83(s,3H),3.02(d,J=121.3Hz,

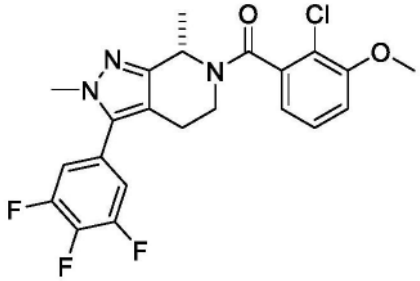
2H),2.32(d,J＝13.5Hz,1H),1.53(s,3H)。

[1769] 实施例190:(S)-(3-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1770] 

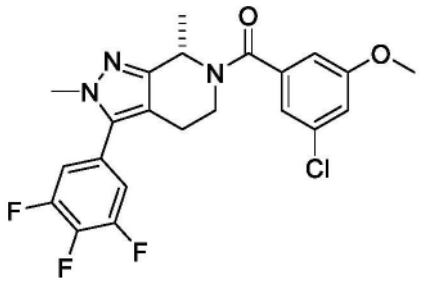
[1771] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(3,5-二氟-4-甲基苯基)硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_2N_5O$的质量计算值为433.1;m/z实测值为434.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(d,J＝2.3Hz,2H),8.30-8.05(m,2H),7.91(d,J＝8.6Hz,1H),7.28(d,J＝7.0Hz,2H),5.65(s,1H),4.72(s,1H),3.80(d,J＝34.7Hz,3H),2.90(s,2H),2.32(d,J＝15.0Hz,1H),2.21(s,3H),1.53(s,3H)。

[1772] 实施例191:(S)-(2-氯-3-甲氧基苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1773] 

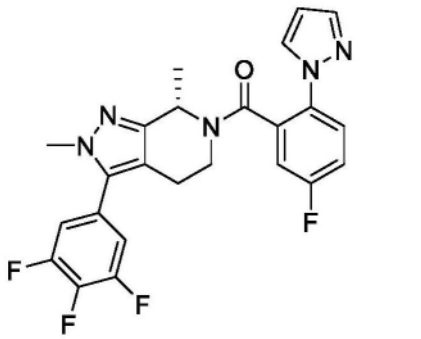
[1774] 以类似于实施例288的方式,使用2-氯-3-甲氧基苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClF_3N_3O_2$的质量计算值为449.1;m/z实测值为450.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.20(m,1H),7.01-6.74(m,4H),5.98-5.87(m,0.63H),5.04-4.93(m,0.4H),4.86-4.63(m,0.4H),3.96-3.87(m,3H),3.85-3.76(m,3H),3.61-3.29(m,1H),3.26-2.94(m,0.59H),2.89-2.75(m,0.61H),2.57-2.43(m,0.76H),2.32-2.22(m,0.61H),1.67-1.36(m,3H)。

[1775] 实施例192:(S)-(3-氯-5-甲氧基苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1776] 

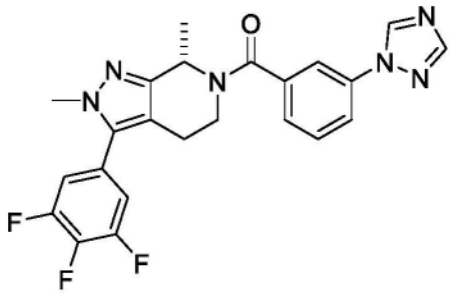
[1777] 以类似于实施例288的方式,使用3-氯-5-甲氧基苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}ClF_3N_3O_2$的质量计算值为449.1;m/z实测值为450.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.36-7.29(m,2H),7.14-6.87(m,3H),5.70(d,J=7.3Hz,0.67H),4.86-4.71(m,0.54H),3.91-3.71(m,6.84H),3.46-3.18(m,0.95H),2.88-2.70(m,1H),2.58-2.39(m,1H),1.61-1.47(m,3H)。

[1778] 实施例193:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯基)甲酮。

[1779] 

[1780] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为469.1;m/z实测值为470.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.16-7.93(m,1H),7.80-7.60(m,2H),7.59-7.42(m,3H),7.40-7.29(m,1H),6.57-6.24(m,1H),5.45(q,J=6.7Hz,1H),3.85-3.67(m,3H),3.50-3.35(m,1H),3.24-2.69(m,2H),2.38-2.08(m,1H),1.38(dd,J=60.1,6.8Hz,3H)。

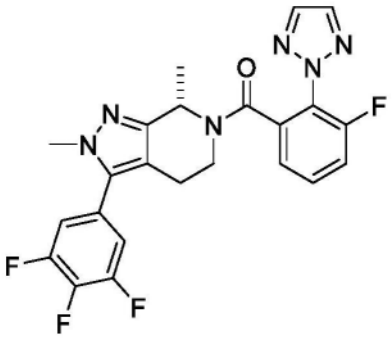
[1781] 实施例194:(S)-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1782] 

[1783] 以类似于实施例288的方式,使用3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.81-7.75(m,2H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.45(d,J=7.7Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),5.86(s,

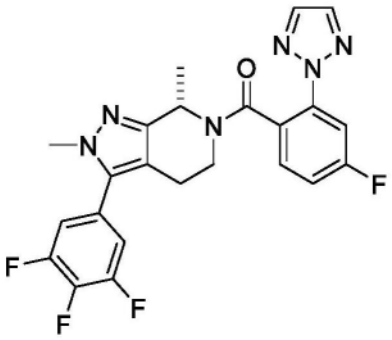
0.48H),5.08-4.77(m,0.89H),3.82(s,3.66H),3.45-3.01(m,1H),2.92-2.64(m,1H),2.43(s,1H),1.66-1.56(m,3H)。

[1784] 实施例195:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1785] 

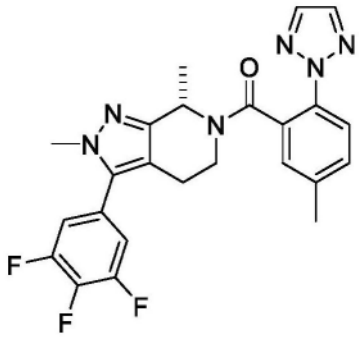
[1786] 以类似于实施例288的方式,使用3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(根据专利公布WO2011050202,2011年4月28日中所述的方法制备)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.1;m/z实测值为471.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.89-7.78(m,1.52H),7.61-7.48(m,1.36H),7.39-7.32(m,1.09H),7.23(d,J=7.6,1.2Hz,0.73H),6.99-6.88(m,2H),5.68(q,J=6.7Hz,0.7H),4.93-4.66(m,0.51H),3.84-3.76(m,3.09H),3.67(dd,J=13.9,5.3Hz,0.75H),3.27-2.89(m,1H),2.67-2.27(m,2H),1.57-1.31(m,3.25H)。

[1787] 实施例196:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1788] 

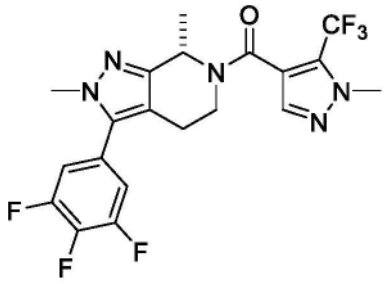
[1789] 以类似于实施例288的方式,使用4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.1;m/z实测值为471.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.89-7.73(m,2.63H),7.53-7.34(m,1.46H),7.20-7.11(m,0.92H),7.01-6.81(m,2H),5.96-5.78(m,0.67H),5.02-4.69(m,0.66H),3.90-3.71(m,3.11H),3.65-3.49(m,0.67H),3.30-2.76(m,1.34H),2.65-2.39(m,0.86H),2.32-2.23(m,0.51H),2.14-1.84(m,0.35H),1.68-1.53(m,1.75H),1.44(d,J=6.8Hz,0.73H),1.06(d,J=6.7Hz,0.34H)。

[1790] 实施例197:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。

[1791] 

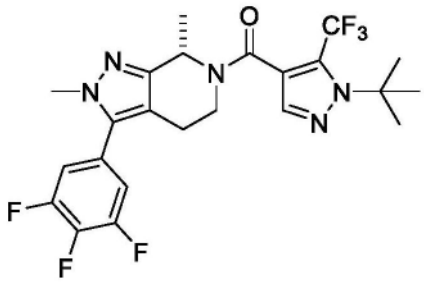
[1792] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.01-7.86(m,2H),7.82-7.62(m,1H),7.50-7.44(m,1H),7.38-7.09(m,3H),5.74-5.62(m,0.66H),4.82-4.60(m,0.78H),3.86-3.80(m,2H),3.79-3.72(m,1H),3.67-3.58(m,0.64H),3.39-3.11(m,1.12H),2.91-2.66(m,0.8H),2.52-2.44(m,3H),2.41-1.90(m,1H),1.61-1.38(m,3H)。

[1793] 实施例198:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮。

[1794] 

[1795] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{17}F_6N_5O$的质量计算值为457.1;m/z实测值为458.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.68-7.63(m,1H),7.27(t,J=7.3Hz,2H),5.72(q,J=6.8Hz,0.68H),4.05(s,3H),3.85-3.74(m,3.8H),3.45-3.32(m,0.91H),3.16(s,0.43H),2.73-2.60(m,1H),2.58-2.40(m,1H),1.55-1.43(m,3.16H)。

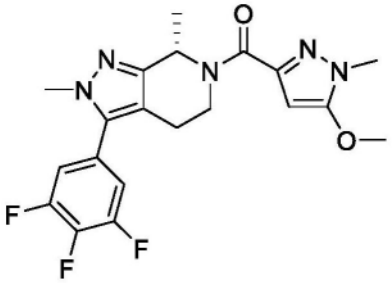
[1796] 实施例199:(S)-(1-(叔丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1797] 

[1798] 以类似于实施例288的方式,使用1-(叔丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{23}F_6N_5O$的质量计算值为499.2;m/z实测值为500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.64-7.60(m,1H),7.31-7.24(m,2H),5.71(q,J=6.8Hz,0.7H),4.80-4.73(m,0.62H),3.85-3.76(m,3H),

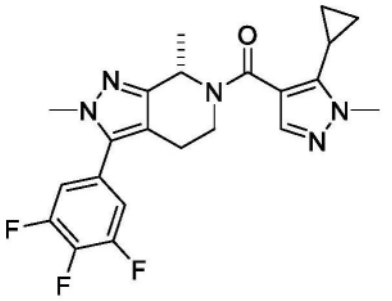
3.72-3.64(m,0.71H),3.45-3.34(m,0.93H),3.22-3.12(m,0.24H),2.75-2.59(m,0.91H),2.57-2.50(m,0.26H),2.47-2.39(m,0.65H),1.70(s,9H),1.54-1.44(m,3H)。

[1799] 实施例200:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲酮。

[1800] 

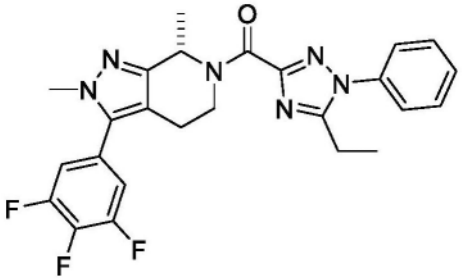
[1801] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为419.1;m/z实测值为420.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.54(dd,J=8.6,6.6Hz,2H),6.02(s,2H),5.00-4.52(m,1H),3.90(s,3H),3.78(d,J=17.2Hz,3H),3.61(s,3H),3.26-2.68(m,2H),2.41(d,J=15.5Hz,1H),1.54-1.32(m,3H)。

[1802] 实施例201:(S)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1803] 

[1804] 以类似于实施例288的方式,使用5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.58-7.50(m,2H),7.41(s,1H),5.55(s,0.68H),4.99-4.46(m,0.36H),3.88-3.74(m,7.14H),3.27-3.13(m,0.95H),2.73(s,1H),2.38-2.26(m,0.87H),1.85(s,1H),1.47-1.36(m,3H),0.90(s,2H),0.59(s,2H)。

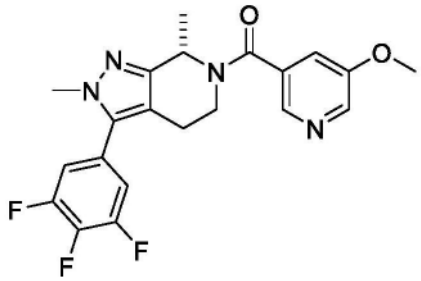
[1805] 实施例202:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮。

[1806] 

[1807] 以类似于实施例288的方式,使用5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替2-

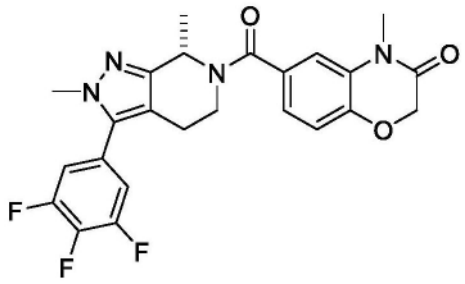
氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}F_3N_6O$的质量计算值为480.2;m/z实测值为481.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.56-7.43(m,5H),7.00-6.91(m,2H),5.93-5.55(m,1H),4.95-4.48(m,1H),3.85-3.74(m,3H),3.39-3.06(m,1H),2.99-2.78(m,3H),2.49-2.36(m,1H),1.73-1.57(m,3H),1.39-1.32(m,3H)。

[1808] 实施例203:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲氧基吡啶-3-基)甲酮。

[1809] 

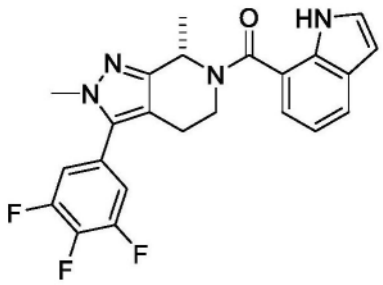
[1810] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲氧基烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为416.1;m/z实测值为417.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.36(s,1H),8.26-8.17(m,1H),7.53-7.44(m,1H),7.31(t,J=7.3Hz,2H),5.73(d,J=7.4Hz,0.7H),4.85-4.68(m,0.55H),3.93(s,3H),3.81(d,J=38.5Hz,3.78H),3.47-3.37(m,0.68H),3.29-3.21(m,0.31H),2.89-2.76(m,1H),2.60-2.42(m,1H),1.63-1.50(m,3H)。

[1811] 实施例204:(S)-6-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮。

[1812] 

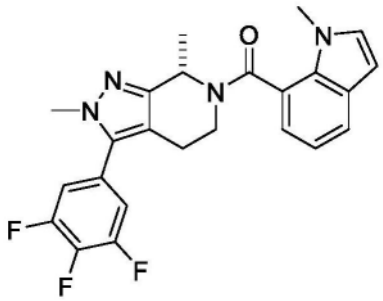
[1813] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.32(t,J=7.3Hz,2H),7.25(s,1H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),5.70(s,0.72H),4.70(s,2.25H),3.98-3.71(m,3.81H),3.40(s,4.03H),2.91-2.79(m,1H),2.55-2.42(m,1H),1.62-1.56(m,3.18H)。

[1814] 实施例205:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮。

[1815] 

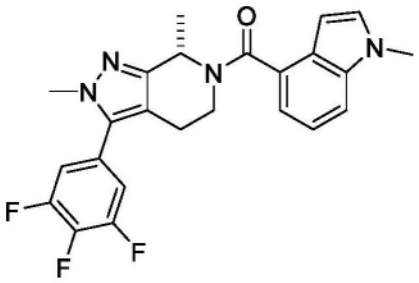
[1816] 以类似于实施例288的方式,使用吲哚-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为424.2;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.17(s,1H),7.73(d,J=7.9Hz,1H),7.33-7.23(m,2H),7.15-7.09(m,1H),7.03-6.94(m,2H),6.59-6.55(m,1H),5.69(s,0.79H),4.50(s,0.81H),3.81(s,3H),3.28(t,J=12.6Hz,1H),2.94-2.82(m,1H),2.51-2.43(m,1H),1.69-1.61(m,3.42H)。

[1817] 实施例206:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲酮。

[1818] 

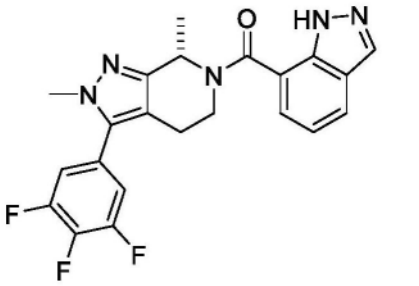
[1819] 在0℃下,向[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮](实施例205)(19.3mg,45.5μmol)在THF(0.78mL)中的溶液中加入NaH(60%分散体,1.83mg,45.9μmol)。搅拌15分钟后,加入MeI(3.1μL,50.1μmol),并除去冷浴。将反应物在室温下搅拌3小时,然后用饱和NH_4Cl水溶液猝灭。加入EtOAc,分离各层,并将水层用EtOAc萃取(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,以得到标题化合物(17.1mg,86%收率)。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为438.2;m/z实测值为439.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.69-7.60(m,1H),7.18-6.88(m,5H),6.55-6.45(m,1H),6.10-5.94(m,0.65H),5.24-4.98(m,0.48H),4.87-4.79(m,0.25H),3.91-3.67(m,5.78H),3.59(s,0.73H),3.36-3.04(m,1.03H),2.93-2.65(m,0.88H),2.58-2.48(m,0.36H),2.46-2.36(m,0.18H),2.33-2.17(m,0.66H),1.71-1.46(m,3H)。

[1820] 实施例207:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲酮。

[1821] 

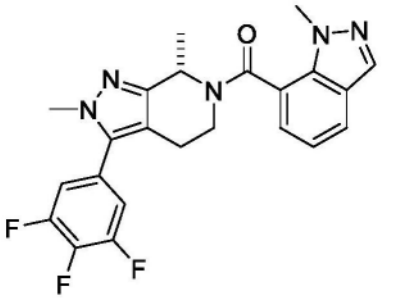
[1822] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吲哚-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为438.2;m/z实测值为439.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,J=8.2Hz,1H),7.26-7.21(m,1H),7.14-6.90(m,3.77H),6.55-5.90(m,1.25H),5.01(s,0.48H),3.91-3.68(m,6.28H),3.33-2.08(m,2.54H),1.75-1.34(m,4.68H)。

[1823] 实施例208:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲唑-7-基)甲酮。

[1824] 

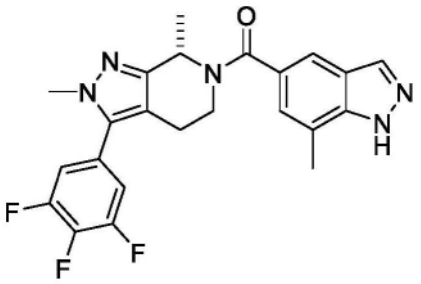
[1825] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吲唑-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.15(s,1H),7.93(d,J=8.1Hz,1H),7.46(d,J=7.0Hz,1H),7.34-7.24(m,3H),5.98-5.63(m,0.56H),3.94-3.76(m,3.4H),3.47-3.35(m,0.76H),2.66(d,J=215.4Hz,2.15H),1.73-1.48(m,3.35H),1.38-1.32(m,0.78H)。

[1826] 实施例209:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲酮。

[1827] 

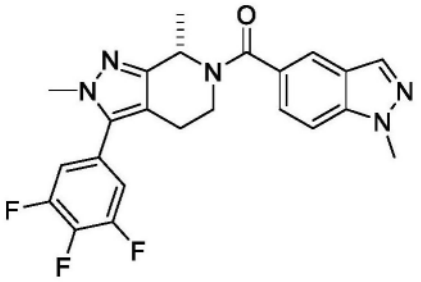
[1828] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吲唑-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.15-8.05(m,1H),7.93-7.87(m,1H),7.49-7.16(m,4H),6.02-5.78(m,0.66H),5.12-4.90(m,0.52H),4.71-4.58(m,0.25H),4.07(s,1.66H),3.94(s,0.62H),3.89-3.71(m,4.1H),3.65(m,0.42H),3.52-3.40(m,0.62H),2.94-2.74(m,0.9H),2.68-2.58(m,0.35H),2.52-2.31(m,0.91H),1.70-1.47(m,3H)。

[1829] 实施例210:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-甲基-1H-吲唑-5-基)甲酮。

[1830] 

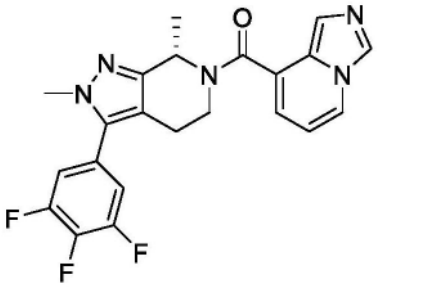
[1831] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲基-1H-吲唑-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.9(s,1H),8.12(s,1H),7.67(s,1H),7.22(s,1H),7.06-6.93(m,2H),5.85(s,0.35H),5.23-4.62(m,0.65H),3.80(s,3.49H),3.21(s,1H),2.79(s,1H),2.60-2.35(m,4.29H),1.93-1.47(m,3.23H)。

[1832] 实施例211:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲酮。

[1833] 

[1834] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吲唑-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.03(d,J=0.9Hz,1H),7.84(s,1H),7.51-7.42(m,2H),7.02-6.95(m,2H),6.11-4.47(m,1.1H),4.11(s,3.15H),3.80(s,3.13H),3.22(s,1H),2.79(s,1H),2.46-2.34(m,1H),1.60(d,J=9.8Hz,3.61H)。

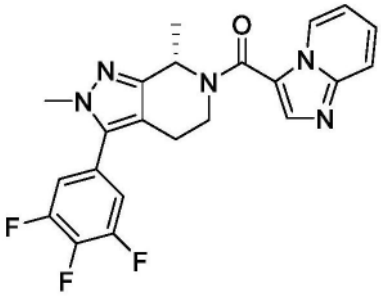
[1835] 实施例212:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲酮。

[1836] 

[1837] 以类似于实施例288的方式,使用咪唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.51-8.38(m,2H),7.55(s,2H),7.24(s,1H),6.84(dd,J=6.5,0.9Hz,1H),6.74(t,J=6.8Hz,1H),5.64(s,1H),4.40(d,J=

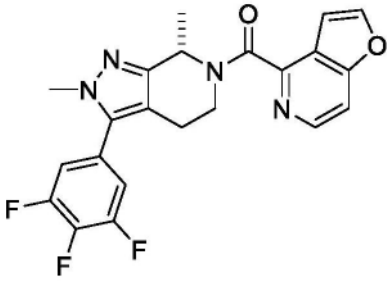
307.0Hz,1H),3.80(s,4H),2.64(t,J=1.9Hz,1H),2.45-2.24(m,1H),1.50(s,3H)。

[1838] 实施例213:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[1839] 

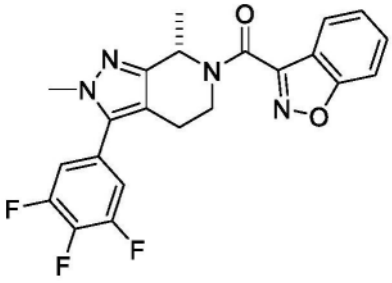
[1840] 以类似于实施例288的方式,使用咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.92(dt,J=7.0,1.2Hz,1H),8.09(s,1H),7.80-7.67(m,1H),7.58(dd,J=8.7,6.6Hz,2H),7.54-7.41(m,1H),7.22-7.01(m,1H),5.52(q,J=6.7Hz,1H),4.45(dd,J=14.0,5.0Hz,1H),3.81(s,3H),3.12(d,J=50.9Hz,2H),2.49-2.44(m,1H),1.56(d,J=6.7Hz,3H)。

[1841] 实施例214:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮。

[1842] 

[1843] 以类似于实施例288的方式,使用呋喃并[3,2-c]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.54-8.48(m,1H),7.99(dd,J=13.6,2.3Hz,1H),7.74-7.71(m,1H),7.35-7.27(m,2H),7.06-6.97(m,1H),5.83(q,J=6.8Hz,0.65H),5.02(q,J=6.8Hz,0.36H),3.90-3.82(m,2.73H),3.76(s,1H),3.46-3.36(m,0.7H),3.30-3.24(m,0.58H),2.94-2.79(m,1H),2.66-2.33(m,1H),1.70-1.50(m,3H)。

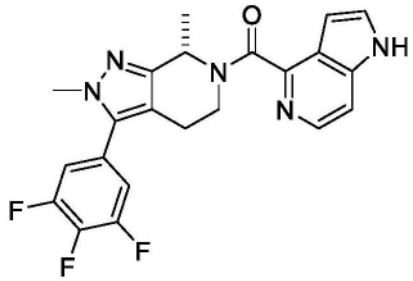
[1844] 实施例215:(S)-苯并[d]异噁唑-3-基(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[1845] 

[1846] 以类似于实施例288的方式,使用苯并[d]异噁唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-

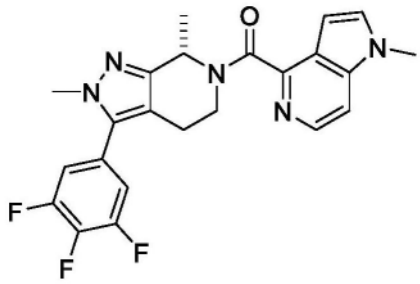
三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.04-7.93(m,1H),7.67-7.57(m,2H),7.44-7.36(m,1H),7.03-6.94(m,2H),6.00-5.60(m,1H),5.06-4.56(m,1H),3.89-3.73(m,3H),3.45-3.15(m,1H),2.99-2.81(m,1H),2.60-2.44(m,1H),1.75-1.64(m,3H)。

[1847] 实施例216:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮。

[1848] 

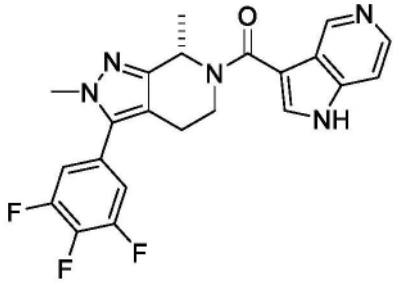
[1849] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.22(dd,J=5.8,2.0Hz,1H),7.59-7.45(m,2H),7.38-7.24(m,2H),6.64-6.51(m,1H),5.89(q,J=6.8Hz,0.66H),4.98-4.91(m,0.57H),4.84-4.73(m,0.25H),3.89-3.74(m,3H),3.67-3.56(m,0.64H),3.41-3.23(m,0.88H),2.96-2.69(m,1H),2.66-2.30(m,1H),1.71-1.41(m,3H)。

[1850] 实施例217:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮。

[1851] 

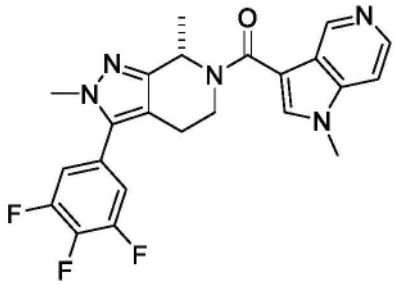
[1852] 以类似于实施例206的方式,使用实施例216[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮]代替[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮]来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.29-8.22(m,1H),7.62-7.55(m,1H),7.47-7.38(m,1H),7.35-7.24(m,2H),6.61-6.51(m,1H),5.90-5.82(m,0.66H),4.98-4.92(m,0.27H),4.79-4.73(m,0.33H),3.94-3.73(m,6.41H),3.61-3.55(m,0.65H),3.38-3.22(m,0.7H),2.96-2.67(m,1H),2.63-2.29(m,1H),1.70-1.39(m,3H)。

[1853] 实施例218:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮。

[1854] 

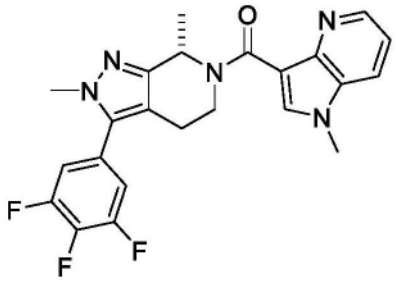
[1855] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.98(s,1H),8.24(d,J=5.9Hz,1H),7.82(s,1H),7.52(dd,J=5.8,1.1Hz,1H),7.35-7.27(m,2H),5.66(s,1H),4.52(s,1H),3.82(s,3H),3.50-3.36(m,1H),2.94-2.84(m,1H),2.60-2.50(m,1H),1.65-1.60(m,3H)。

[1856] 实施例219:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮。

[1857] 

[1858] 以类似于实施例206的方式,使用实施例218[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮]代替[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮]来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.98(s,1H),8.29(d,J=6.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.56(dd,J=6.0,1.1Hz,1H),7.36-7.28(m,2H),5.66(s,0.89H),4.51(s,0.81H),3.93(s,3.19H),3.82(s,3.13H),3.44(d,J=9.0Hz,1H),2.99-2.85(m,1H),2.59-2.50(m,1H),1.68-1.59(m,3H)。

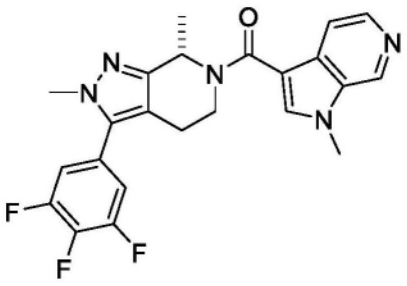
[1859] 实施例220:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮。

[1860] 

[1861] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值

为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.57-8.52(m,1H),7.79-7.61(m,2H),7.20-7.16(m,1H),7.02-6.96(m,2H),5.81(s,0.82H),4.99-4.22(m,0.81H),3.93-3.70(m,6H),3.29(s,1.9H),2.38(d,J=15.2Hz,1H),1.71-1.60(m,3.45H)。

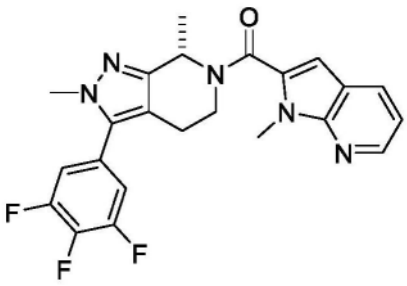
[1862] 实施例221:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮。

[1863] 

[1864] 步骤A:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮。以类似于实施例288的方式,使用1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.0[M+H]$^+$。

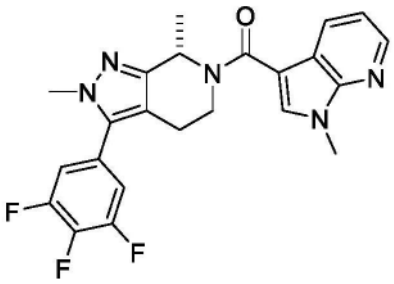
[1865] 步骤B:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮。以类似于实施例206的方式,使用(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮代替[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮]来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ9.34(s,1H),8.50(s,1H),8.35(d,J=6.5Hz,1H),8.28(d,J=6.5Hz,1H),7.36-7.27(m,2H),5.65(s,0.9H),4.41(s,0.91H),4.18(s,3.14H),3.83(s,3.16H),3.49(s,0.88H),2.99-2.88(m,1H),2.65-2.51(m,1H),1.69-1.61(m,3H)。

[1866] 实施例222:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲酮。

[1867] 

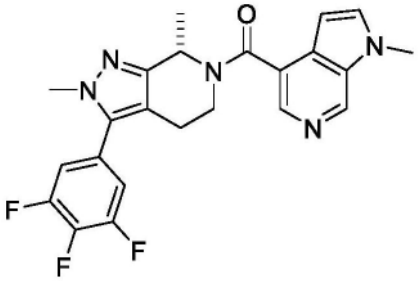
[1868] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.41(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),7.93(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.11(dd,J=7.8,4.7Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),6.61(s,1H),6.05-4.12(m,1.32H),3.99-3.72(m,6.18H),3.29(s,1H),2.90-2.73(m,1H),2.48(d,J=15.3Hz,1H),1.71-1.55(m,3.5H)。

[1869] 实施例223:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮。

[1870] 

[1871] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.35(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),8.19(d,J=7.9Hz,1H),7.85(s,1H),7.33(dd,J=8.1,6.4Hz,2H),7.25(dd,J=7.9,4.7Hz,1H),5.65(s,1H),4.51(s,1H),3.95(s,3H),3.83(s,3H),3.42(p,J=1.6Hz,1H),2.96-2.88(m,1H),2.54(dd,J=15.4,3.8Hz,1H),1.62(d,J=6.8Hz,3H)。

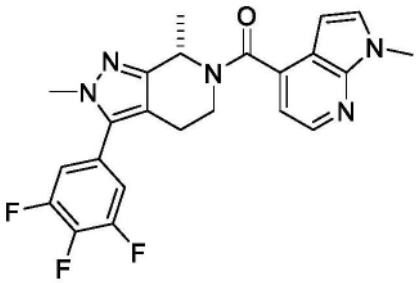
[1872] 实施例224:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲酮。

[1873] 

[1874] 步骤A:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲酮。以类似于实施例288的方式,使用1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.0$[M+H]^+$。

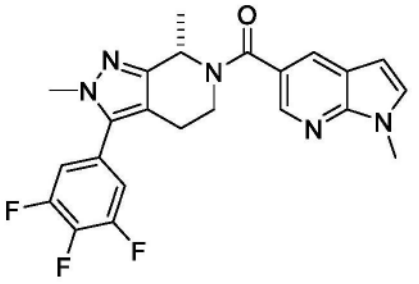
[1875] 步骤B:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲酮。以类似于实施例206的方式,使用(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲酮代替[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮]来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.86(s,1H),8.16(s,1H),7.59(s,1H),7.30(s,2H),6.59-6.35(m,1H),5.88(s,0.61H),4.99-4.87(m,1.21H),4.00(s,3H),3.92-3.66(m,3.75H),3.45-3.37(m,0.54H),2.98-2.29(m,1.88H),1.75-1.38(m,3H)。

[1876] 实施例225:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。

[1877] 

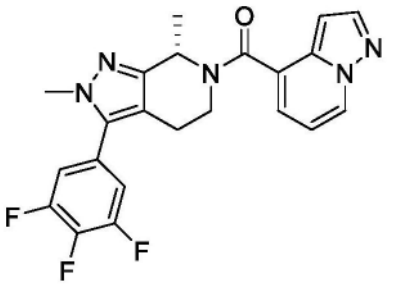
[1878] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-7-氮杂吲哚-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.37(d,J=4.8Hz,1H),7.54-7.44(m,1H),7.39-7.24(m,2H),7.17-7.10(m,1H),6.50-6.31(m,1H),5.87(q,J=6.8Hz,0.66H),4.98-4.90(m,0.36H),4.80-4.73(m,0.34H),3.92(s,3H),3.88-3.74(m,3H),3.66-3.58(m,0.64H),3.45-3.35(m,0.59H),3.30-3.22(m,0.4H),2.96-2.30(m,2H),1.73-1.38(m,3H)。

[1879] 实施例226:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮。

[1880] 

[1881] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,J=2.0Hz,1H),8.03(d,J=2.0Hz,1H),7.25(s,1H),7.01-6.94(m,2H),6.50(d,J=3.5Hz,1H),6.11-4.31(m,0.9H),3.92(s,6.97H),3.25(s,1H),2.83(s,1H),2.41(d,J=15.3Hz,1H),1.68-1.53(m,3.13H)。

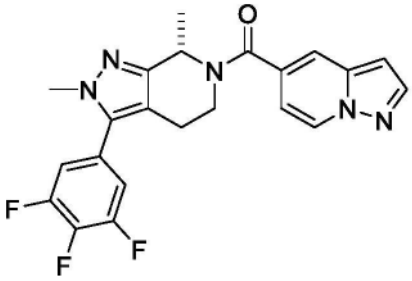
[1882] 实施例227:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮。

[1883] 

[1884] 以类似于实施例288的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.84-8.73(m,1H),8.07(s,1H),7.54(s,2H),7.28(dd,J=6.9,1.0Hz,1H),6.97(t,J=7.0Hz,1H),6.50(s,1H),5.66(s,1H),3.81

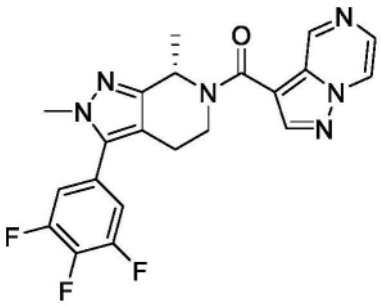
(s,3H),3.55(s,1H),2.71(d,J＝20.5Hz,2H),2.33(s,1H),1.52(s,3H)。

[1885] 实施例228:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮。

[1886] 

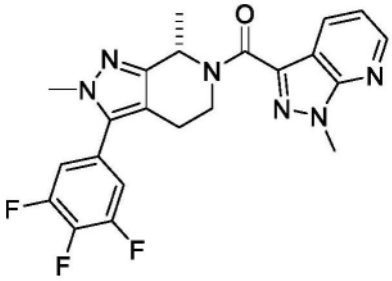
[1887] 以类似于实施例288的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.63(d,J＝7.2Hz,1H),8.04(d,J＝2.3Hz,1H),7.80(s,1H),7.33-7.27(m,2H),6.93(s,1H),6.76(d,J＝2.3Hz,1H),5.72(s,0.65H),4.94(s,0.46H),3.83(s,3.77H),3.51-3.36(m,0.96H),2.90-2.78(m,1H),2.48(s,0.94H),1.59(d,J＝6.7Hz,3.21H)。

[1888] 实施例229:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮。

[1889] 

[1890] 以类似于实施例288的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O_2$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.33(d,J＝1.4Hz,1H),8.91(dd,J＝4.7,1.5Hz,1H),8.50(s,1H),8.08(d,J＝4.7Hz,1H),7.57(dd,J＝8.7,6.6Hz,2H),5.53(s,1H),4.33(s,1H),3.81(s,3H),3.01(s,1H),2.49-2.29(m,2H),1.54(d,J＝6.7Hz,3H)。

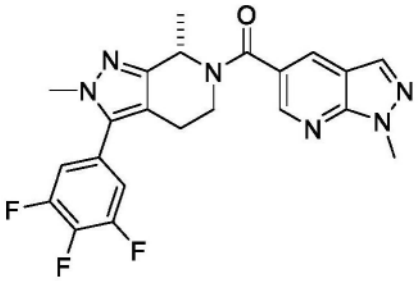
[1891] 实施例230:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑b[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮。

[1892] 

[1893] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值

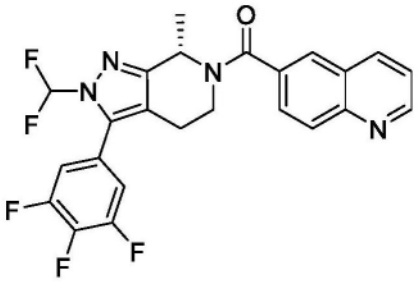
为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.61-8.53(m,2H),7.26-7.20(m,1H),6.98(s,2H),6.46-5.88(m,1H),5.33-4.89(m,1H),4.21(s,3H),3.88-3.78(m,3H),3.43-3.10(m,1H),3.02-2.79(m,1H),2.50(d,J=15.5Hz,1H),1.80-1.62(m,3H)。

[1894] 实施例231:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮。

[1895] 

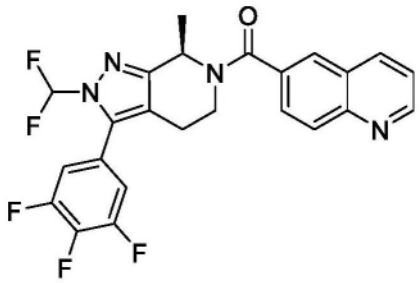
[1896] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.66(d,J=2.0Hz,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H),8.07(s,1H),7.03-6.94(m,2H),6.23-4.48(m,1.22H),4.19(s,3.12H),3.80(s,3.23H),3.28(s,1H),2.82(s,1H),2.45(d,J=15.3Hz,1H),1.70-1.57(m,3.43H)。

[1897] 实施例232:(S)-(2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1898] 

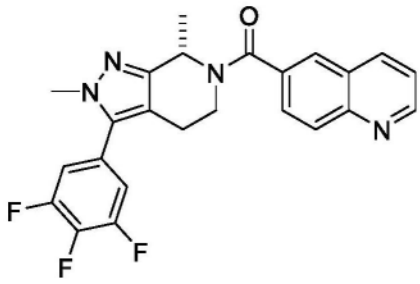
[1899] 以类似于实施例1的方式,使用(S)-2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体33)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.99(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.52-8.43(m,1H),8.15-8.07(m,2H),7.89-7.68(m,2H),7.67-7.42(m,4H),5.74(s,1H),4.79(d,J=94.0Hz,1H),3.74(s,1H),2.88(s,1H),2.42(s,1H),1.56(d,J=6.8Hz,3H)。

[1900] 实施例233:(R)-(2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1901] 

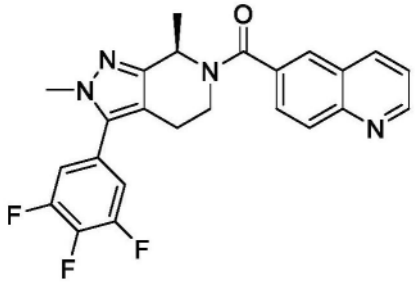
[1902] 以类似于实施例1的方式,使用(R)-2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体34)代替2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替1-萘甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.99(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.56-8.40(m,1H),8.18-8.03(m,2H),7.90-7.67(m,2H),7.68-7.36(m,4H),5.74(s,1H),4.85(s,1H),3.73(s,1H),2.89(s,1H),2.41(s,1H),1.56(d,J=6.8Hz,3H)。

[1903] 实施例234:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1904] 

[1905] 以类似于实施例288的方式,使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为436.2;m/z实测值为437.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.98(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.23-8.14(m,2H),7.93(d,J=1.8Hz,1H),7.75(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.47(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),5.90(s,0.46H),5.17-4.71(m,0.75H),3.81(s,3.57H),3.40-3.04(m,1H),2.93-2.66(m,1H),2.44(s,1H),1.61(s,3.22H)。

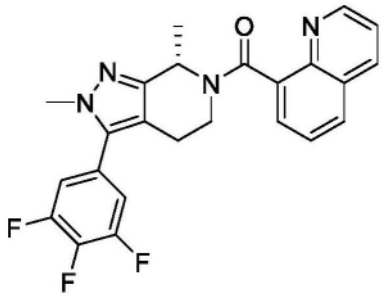
[1906] 实施例235:(R)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1907] 

[1908] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(R)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体9)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧

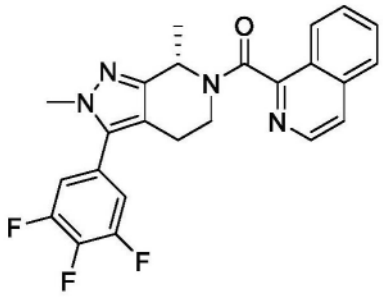
基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为436.1;m/z实测值为437.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.98(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.23-8.14(m,2H),7.93(d,J=1.8Hz,1H),7.75(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.47(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),5.90(s,0.46H),5.17-4.71(m,0.75H),3.81(s,3.57H),3.40-3.04(m,1H),2.93-2.66(m,1H),2.44(s,1H),1.61(s,3.22H)。

[1909] 实施例236:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-8-基)甲酮。

[1910] 

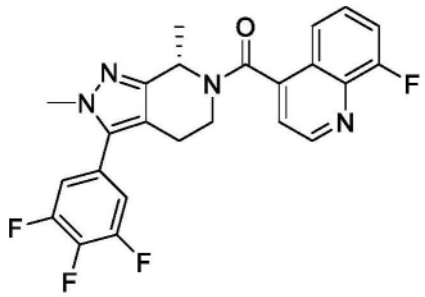
[1911] 以类似于实施例288的方式,使用喹啉-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为436.1;m/z实测值为437.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.04-8.73(m,1H),8.54-8.39(m,1H),8.13-7.96(m,1H),7.84-7.42(m,5H),5.84-5.65(m,1H),3.88-3.64(m,3H),3.26-3.06(m,2H),2.93-2.57(m,1H),2.26-2.07(m,1H),1.63-1.09(m,3H)。

[1912] 实施例237:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-1-基)甲酮。

[1913] 

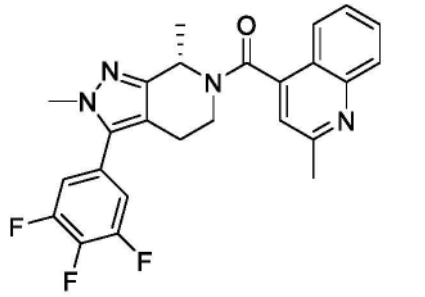
[1914] 以类似于实施例288的方式,使用异喹啉-1-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为436.1;m/z实测值为437.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.54(t,J=5.4Hz,1H),8.08(dt,J=8.3,1.0Hz,1H),7.99-7.78(m,3H),7.80-7.66(m,1H),7.63-7.49(m,2H),5.78(q,J=6.7Hz,1H),3.77(d,J=61.0Hz,3H),3.29-3.11(m,2H),2.66-2.54(m,1H),2.32-2.20(m,1H),1.46(dd,J=134.2,6.8Hz,3H)。

[1915] 实施例238:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-氟喹啉-4-基)甲酮。

[1916] 

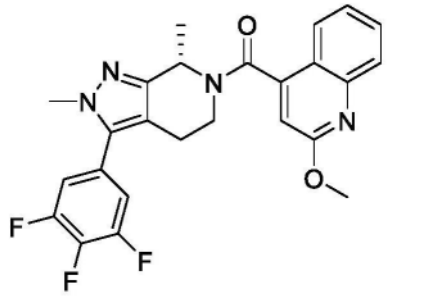
[1917] 以类似于实施例288的方式,使用8-氟喹啉-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.05(d,J=4.3Hz,1H),7.81-7.39(m,6H),5.76(d,J=6.3Hz,1H),4.85(s,1H),3.83(s,3H),3.25(d,J=8.4Hz,1H),3.18-2.74(m,1H),2.25(d,J=14.7Hz,1H),1.69-1.24(m,3H)。

[1918] 实施例239:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹啉-4-基)甲酮。

[1919] 

[1920] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基喹啉-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为450.1;m/z实测值为451.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.85-7.66(m,2H),7.66-7.38(m,4H),5.77(dd,J=13.9,7.0Hz,1H),3.76(d,J=70.7Hz,3H),3.28-3.20(m,1H),2.99(s,1H),2.70(s,3H),2.62(d,J=47.3Hz,1H),2.27(d,J=16.7Hz,1H),1.64-1.36(m,3H)。

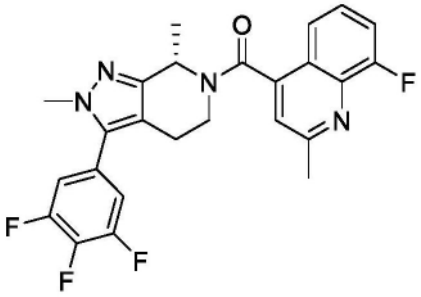
[1921] 实施例240:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲氧基喹啉-4-基)甲酮。

[1922] 

[1923] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲氧基喹啉-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为466.1;m/z实测值为467.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.86(t,J=9.8Hz,1H),7.74(t,J=7.4Hz,1H),7.70-7.58(m,1H),7.58-7.31(m,3H),7.21-6.94(m,1H),5.74(q,J=6.9Hz,1H),4.08

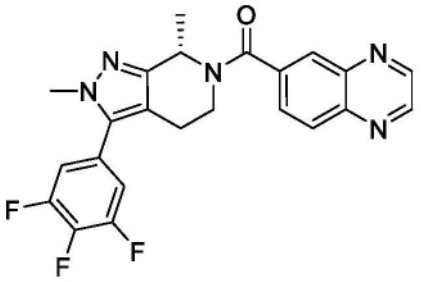
(q,J＝5.2Hz,1H),4.03(s,3H),3.87-3.66(m,3H),3.30-3.22(m,1H),3.05-2.66(m,1H),2.24(dd,J＝15.1,3.1Hz,1H),1.65-1.36(m,3H)。

[1924] 实施例241:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-氟-2-甲基喹啉-4-基)甲酮。

[1925] 

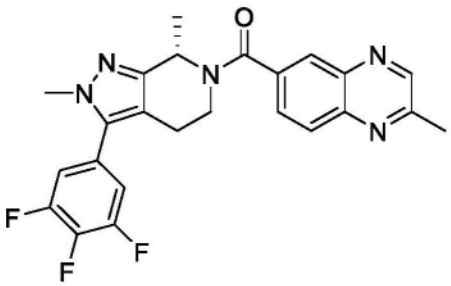
[1926] 以类似于实施例288的方式,使用8-氟-2-甲基喹啉-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{20}F_4N_4O$的质量计算值为468.1;m/z实测值为469.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.61(t,J＝7.9Hz,2H),7.58-7.28(m,4H),5.85-5.65(m,1H),3.77(d,J＝68.7Hz,3H),3.27-3.06(m,2H),2.73(s,3H),2.25(t,J＝18.4Hz,2H),1.68-1.37(m,3H)。

[1927] 实施例242:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1928] 

[1929] 以类似于实施例288的方式,使用喹喔啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(d,J＝2.4Hz,2H),8.33-8.07(m,2H),8.00-7.77(m,1H),7.57(t,J＝7.6Hz,2H),5.65(s,1H),4.73(s,1H),3.84(s,3H),3.68(d,J＝14.7Hz,1H),3.23-2.76(m,1H),2.33(d,J＝14.7Hz,1H),1.53(d,J＝6.6Hz,3H)。

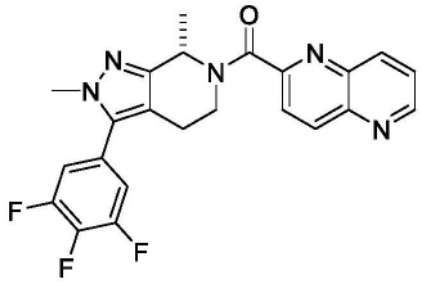
[1930] 实施例243:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹喔啉-6-基)甲酮。

[1931] 

[1932] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基喹喔啉-6-羧酸(中间体25)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为

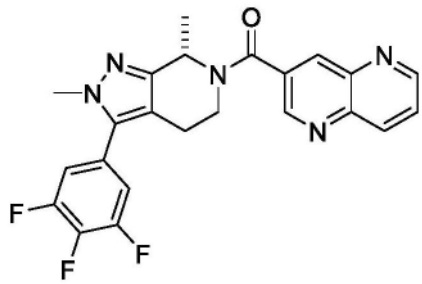
451.1;m/z实测值为452.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.93(d,J=2.6Hz,1H),8.17-7.96(m,2H),7.84(d,J=8.8Hz,1H),7.68-7.49(m,2H),5.64(s,1H),4.40(d,J=310.5Hz,1H),3.79(d,J=43.5Hz,3H),3.68(s,1H),3.00-2.82(m,1H),2.74(d,J=1.7Hz,3H),2.41-2.27(m,1H),1.51(s,3H)。

[1933] 实施例244:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮。

[1934] 

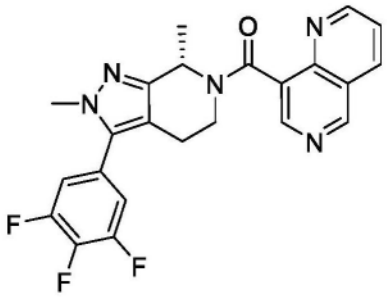
[1935] 以类似于实施例288的方式,使用1,5-萘啶-2-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.08-9.02(m,1H),8.62-8.50(m,2H),8.03-7.97(m,1H),7.90-7.83(m,1H),7.35-7.27(m,2H),5.81(q,J=6.8Hz,0.66H),5.13(q,J=6.8Hz,0.37H),4.93-4.85(m,0.44H),3.96(dd,J=13.9,5.2Hz,0.69H),3.90-3.72(m,3.1H),3.48-3.36(m,0.76H),3.05-2.81(m,1H),2.66-2.39(m,1H),1.70-1.59(m,3H)。

[1936] 实施例245:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-3-基)甲酮。

[1937] 

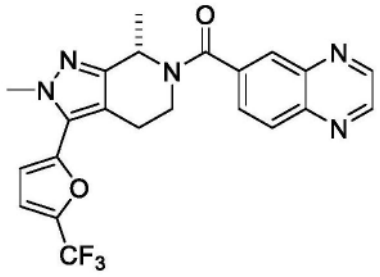
[1938] 以类似于实施例288的方式,使用1,5-萘啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.11-9.02(m,2H),8.57-8.50(m,2H),7.92-7.87(m,1H),7.36-7.29(m,2H),5.81(s,0.69H),4.84(s,0.66H),3.85(s,3.9H),3.51(s,0.75H),2.90(m,1H),2.47(m,1H),1.67(s,3H)。

[1939] 实施例246:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,6-萘啶-8-基)甲酮。

[1940] 

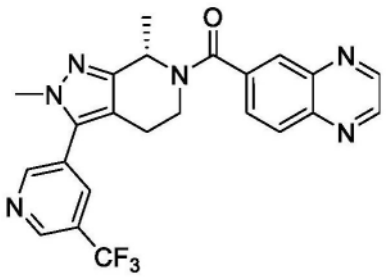
[1941] 以类似于实施例288的方式,使用1,6-萘啶-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.14;m/z实测值为438.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.49(d,J=7.6Hz,1H),9.23-9.01(m,1H),8.79-8.58(m,2H),7.86-7.40(m,3H),5.83-5.64(m,1H),5.03-4.40(m,1H),3.92-3.68(m,3H),3.09-2.57(m,2H),2.32-2.02(m,1H),1.62-1.19(m,3H)。

[1942] 实施例247:(S)-(2,7-二甲基-3-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1943] 

[1944] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$的质量计算值为441.1;m/z实测值为442.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.91(s,2H),8.23-8.14(m,2H),7.84(s,1H),6.93(s,1H),6.53(s,1H),5.91(s,0.46H),4.96(s,0.77H),4.20-3.77(m,3.77H),3.53-2.60(m,3H),1.61(s,3H)。

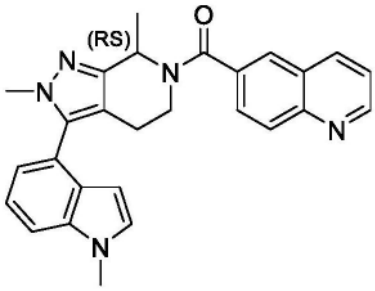
[1945] 实施例248:(S)-(2,7-二甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮。

[1946] 

[1947] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)

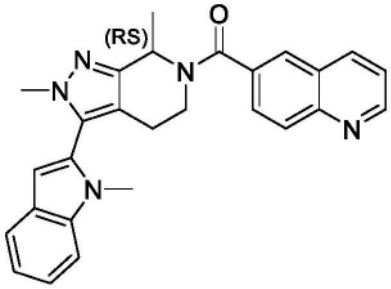
磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用喹喔啉-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为452.1;m/z实测值为453.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.11-8.97(m,4H),8.49-8.32(m,1H),8.26-8.09(m,2H),7.91(d,J=8.9Hz,1H),5.68(s,1H),4.74(s,1H),3.82(d,J=47.3Hz,3H),3.68(s,1H),2.93(s,1H),2.35(s,1H),1.54(s,3H)。

[1948] 实施例249:(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1949] 

[1950] 以类似于实施例98的方式,使用2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体11)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O$的质量计算值为435.2;m/z实测值为436.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.95(s,1H),8.22-8.10(m,2H),7.93(s,1H),7.82-7.73(m,1H),7.49-7.38(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.18-7.02(m,2H),6.28(d,J=17.6Hz,1H),5.95(s,0.51H),5.13-4.78(m,0.71H),3.88-3.60(m,6.76H),3.45-3.06(m,1H),2.92-2.23(m,2H),1.79-1.49(m,3H)。

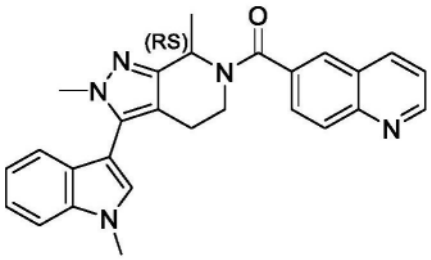
[1951] 实施例250:(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1952] 

[1953] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用1-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚代替3,5-二氟苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O$的质量计算值为435.2;m/z实测值为436.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.98(d,J=4.4Hz,1H),8.23-8.14(m,2H),7.94(s,1H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),7.68(d,J=7.9Hz,1H),7.47(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.40(d,J=8.3Hz,1H),7.35-7.29(m,1H),7.23-7.17(m,1H),6.59(s,1H),5.95(s,0.47H),5.14-4.80(m,0.73H),3.94-3.55(m,6.79H),3.44-3.01(m,1H),2.95-2.28(m,2H),1.75-1.53(m,3H)。

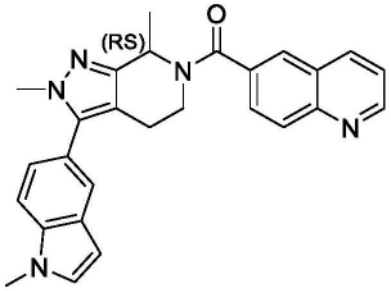
[1954] 实施例251:(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并

[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1955] 

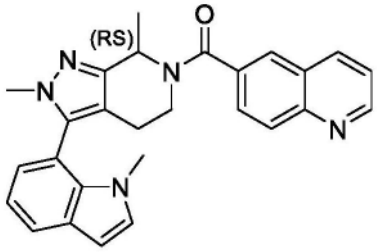
[1956] 以类似于实施例98的方式,使用2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体11)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O$的质量计算值为435.2;m/z实测值为436.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.93(s,1H),8.46(d,J=8.4Hz,1H),8.14(d,J=8.7Hz,1H),8.08(d,J=1.8Hz,1H),7.84(d,J=8.6Hz,1H),7.62(s,1H),7.47(d,J=8.2Hz,1H),7.41-7.37(m,2H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.15(t,J=7.5Hz,1H),5.91-5.78(m,0.62H),4.97-4.76(m,0.73H),4.59(s,0.21H),3.64-3.94(m,6.74H),3.50-3.38(m,0.72H),2.89-2.69(m,1H),2.57-2.28(m,1H),1.74-1.55(m,3H)。

[1957] 实施例252:(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1958] 

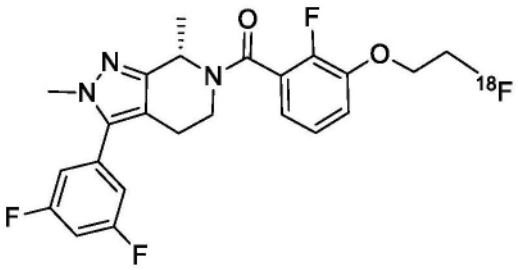
[1959] 以类似于实施例98的方式,使用2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体11)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用N-甲基吲哚-5-硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O$的质量计算值为435.2;m/z实测值为436.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.97(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.22-8.13(m,2H),7.94(d,J=1.8Hz,1H),7.78(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.59(dd,J=1.6,0.7Hz,1H),7.48-7.40(m,2H),7.21-7.12(m,2H),6.55(d,J=3.1Hz,1H),5.94(s,0.42H),5.16-4.82(m,0.7H),3.94-3.68(m,6.65H),3.44-3.11(m,1H),2.98-2.70(m,1H),2.59-2.36(m,1H),1.74-1.51(m,3.23H)。

[1960] 实施例253:(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-7-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。

[1961] 

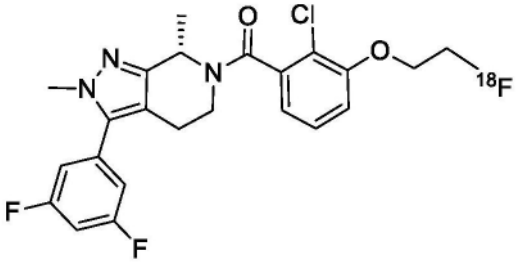
[1962] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚代替3,5-二氟苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_5O$的质量计算值为435.2;m/z实测值为436.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.23-8.11(m,2H),7.91(d,J=1.8Hz,1H),7.72(td,J=8.5,1.5Hz,2H),7.51-7.41(m,1H),7.14(t,J=7.5Hz,1H),7.07-6.97(m,2H),6.57(d,J=3.2Hz,1H),5.95(s,0.53H),5.15-4.75(m,0.47H),3.89-3.15(m,8H),2.71-2.29(m,2H),1.78-1.52(m,3H)。

[1963] 实施例254:(S)-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)-2-氟苯基]甲酮。

[1964] 

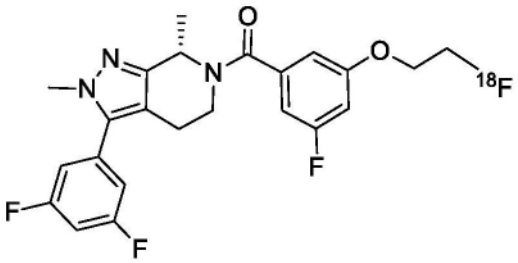
[1965] 以类似于实施例140的方式,在步骤A中使用2-氟-3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯甲酸(中间体128)代替3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯甲酸来制备标题化合物。

[1966] 实施例255:[2-氯-3-(2-[18F]氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[1967] 

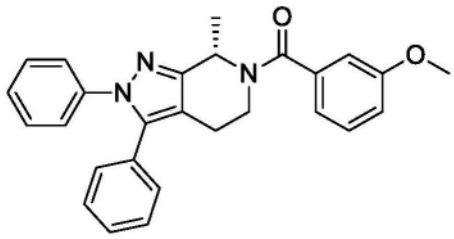
[1968] 类似于实施例151,在步骤A中使用2-氯-3-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)苯甲酸(中间体129)代替1-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1H-吲哚-5-羧酸来制备标题化合物。

[1969] 实施例256:(S)-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)-5-氟苯基]甲酮。

[1970] 

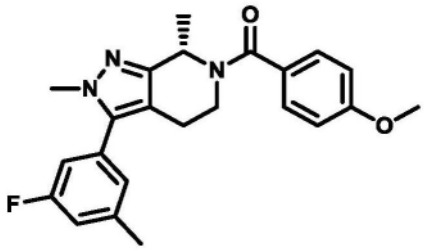
[1971] 类似于实施例140,在步骤A中使用3-氟-5-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯甲酸(中间体130)代替3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯甲酸来制备标题化合物。

[1972] 实施例257:(3-甲氧基苯基)-[(7S)-7-甲基-2,3-二苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[1973] 

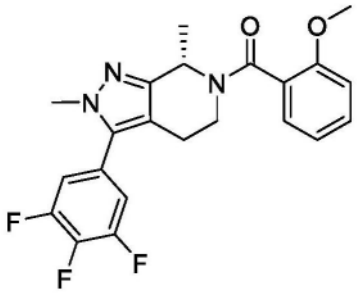
[1974] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-7-甲基-2,3-二苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体55)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用3-甲氧基苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{25}N_3O_2$的质量计算值为423.2;m/z实测值为424$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d7.43-7.27(m,7H),7.27-7.11(m,4H),7.10-6.93(m,3H),5.66(s,1H),3.80(s,3H),2.84(s,2H),2.54-2.51(m,2H),1.55(d,J=6.7Hz,3H)。

[1975] 实施例258:[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)甲酮。

[1976] 

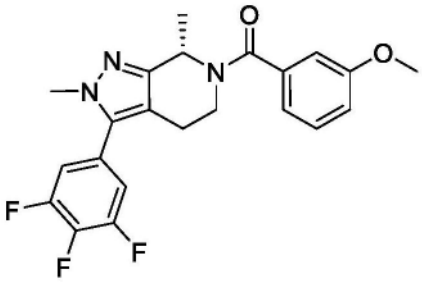
[1977] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲氧基苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{24}FN_3O_2$的质量计算值为393.19;m/z实测值为394.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.45-7.35(m,2H),7.20-7.06(m,3H),7.04-6.95(m,2H),5.45(s,1H),4.18-3.91(m,1H),3.84-3.74(m,6H),3.17(s,1H),2.80(t,J=12.1Hz,1H),2.43-2.26(m,4H),1.45(d,J=6.7Hz,3H)。

[1978] 实施例259:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基苯基)甲酮。

[1979] 

[1980] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲氧基苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.48(m,2H),7.44-7.38(m,1H),7.28-7.13(m,1H),7.12-6.95(m,2H),5.61(q,J=6.7Hz,0.38H),5.56(q,J=6.7Hz,0.32H),4.73-4.65(m,0.28H),4.58-4.52(m,0.16H),4.51-4.45(m,0.13H),3.85-3.71(m,5.65H),3.58(s,0.36H),3.45-3.36(m,0.80H),3.25-3.11(m,0.72H),3.05-2.93(m,0.27H),2.75-2.54(m,1H),2.37-2.31(m,0.31H),2.27-2.21(m,0.37H),1.47-1.24(m,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

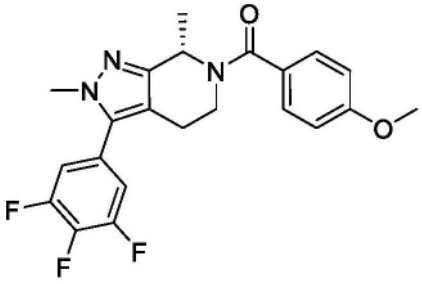
[1981] 实施例260:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基苯基)甲酮。

[1982] 

[1983] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲氧基苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。

[1984] MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600Mhz,甲醇-d_4)δ7.48-7.34(m,1H),7.35-7.23(m,2H),7.05(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),7.02-6.87(m,2H),5.77-5.65(m,0.60H),4.81-4.65(m,0.40H),3.92-3.71(m,7H),3.39-3.32(m,0.60H),3.28-3.13(m,0.40H),2.91-2.66(m,1H),2.61-2.37(m,1H),1.66-1.44(m,3H)。

[1985] 实施例261:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)甲酮。

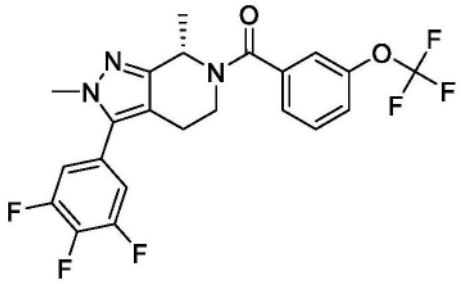
[1986] 

[1987] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲氧基苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-

2-基)苯甲酸来制备标题化合物。

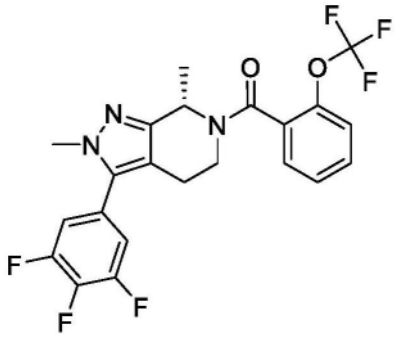
[1988] MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_3O_2$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.34-7.26(m,2H),7.04-7.00(m,2H),5.82-5.44(m,1H),4.06-3.85(m,1H),3.85(s,3H),3.81(s,3H),3.41-3.32(m,1H),2.89-2.71(m,1H),2.56-2.35(m,1H),1.55(d,J=6.8Hz,3H)。

[1989] 实施例262:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。

[1990] 

[1991] 以类似于实施例288的方式,使用3-(三氟甲氧基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_6N_3O_2$的质量计算值为469.1;m/z实测值为470.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.50-7.43(m,1H),7.38-7.34(m,1H),7.31-7.27(m,2H),7.01-6.94(m,2H),5.95-5.71(m,0.44H),5.02-4.63(m,1H),3.96-3.62(m,3.64H),3.40-3.00(m,1H),2.93-2.55(m,1H),2.53-2.31(m,1H),1.65-1.52(m,3H)。

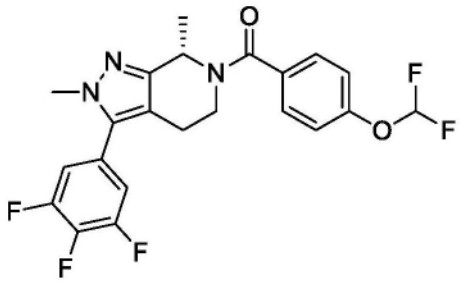
[1992] 实施例263:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三氟甲氧基)苯基]甲酮*TFA盐。

[1993] 

[1994] 以类似于实施例288的方式,使用2-(三氟甲氧基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。

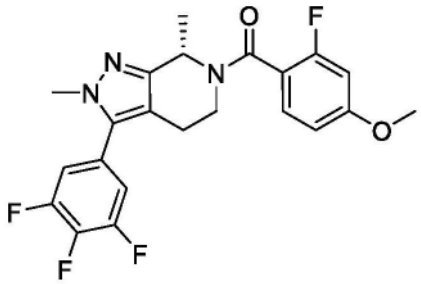
[1995] MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_6N_3O_2$的质量计算值为469.1;m/z实测值为470.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.50-7.25(m,4H),7.01-6.91(m,2H),5.96-5.85(m,0.64H),4.99-4.89(m,0.39H),4.80-4.67(m,0.40H),3.87-3.74(m,3H),3.61-3.51(m,0.65H),3.37-3.21(m,0.65H),3.17-3.00(m,0.35H),2.88-2.70(m,0.55H),2.59-2.42(m,0.86H),2.37-2.28(m,0.68H),1.63-1.38(m,3H)。

[1996] 实施例264:[4-(二氟甲氧基)苯基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[1997] 

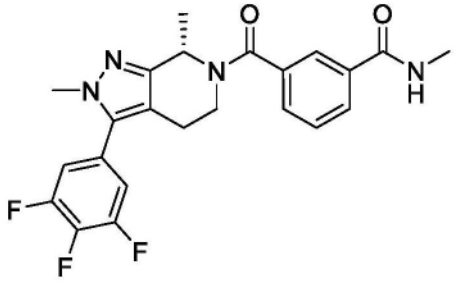
[1998] 以类似于实施例288的方式,使用4-(二氟甲氧基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_5N_3O_2$的质量计算值为451.1;m/z实测值为452.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.52(s,1H),7.50(s,1H),7.34-7.23(m,4H),6.92(t,J=73.6Hz,1H),5.92-5.39(m,1H),3.82(s,4H),3.44-3.31(m,1H),2.91-2.69(m,1H),2.65-2.35(m,1H),1.56(d,J=6.8Hz,3H)。

[1999] 实施例265:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氟-4-甲氧基苯基)甲酮。

[2000] 

[2001] 以类似于实施例288的方式,使用2-氟-4-甲氧基苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_4N_3O_2$的质量计算值为433.14;m/z实测值为434.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.39-7.23(m,3H),6.94-6.74(m,2H),5.76(q,J=6.8Hz,1H),3.90-3.77(m,6H),3.49-3.38(m,1H),3.30-3.07(m,1H),2.84-2.36(m,2H),1.62-1.43(m,3H)。

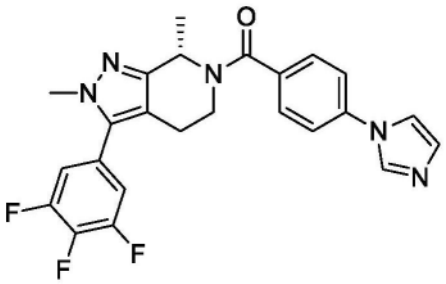
[2002] 实施例266:3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-N-甲基-苯甲酰胺。

[2003] 

[2004] 以类似于实施例288的方式,使用3-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。

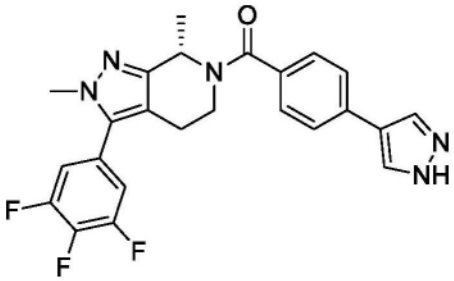
[2005] MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.85-7.79(m,2H),7.57-7.53(m,1H),7.52-7.47(m,1H),7.01-6.94(m,2H),6.16(s,1H),5.84(br s,0.47H),5.02-4.70(m,0.81H),3.95-3.64(m,3.64H),3.37-2.96(m,4H),2.90-2.62(m,1H),2.53-2.31(m,1H),1.66-1.47(m,3H)。

[2006] 实施例267:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-咪唑-1-基苯基)甲酮。

[2007] 

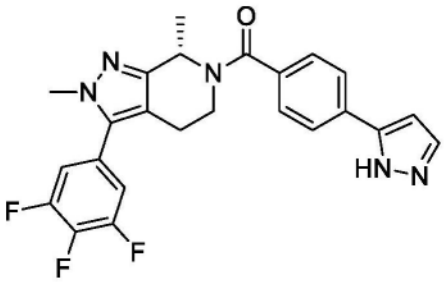
[2008] 以类似于实施例288的方式,使用4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.29-8.14(m,1H),7.75-7.72(m,1H),7.72-7.69(m,1H),7.68-7.65(m,1H),7.65-7.63(m,1H),7.63-7.58(m,1H),7.37-7.26(m,2H),7.24-7.14(m,1H),5.86-5.60(m,1H),4.67-4.38(m,1H),3.83(s,3H),3.47-3.34(m,1H),2.92-2.71(m,1H),2.66-2.38(m,1H),1.58(d,J=6.8Hz,3H)。

[2009] 实施例268:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮。

[2010] 

[2011] 以类似于实施例288的方式,使用4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.12-7.91(m,2H),7.77-7.66(m,2H),7.52-7.42(m,2H),7.36-7.25(m,2H),5.85-5.56(m,1H),4.04-3.73(m,4H),3.44-3.34(m,1H),2.91-2.74(m,1H),2.69-2.32(m,1H),1.57(d,J=6.8Hz,3H)。

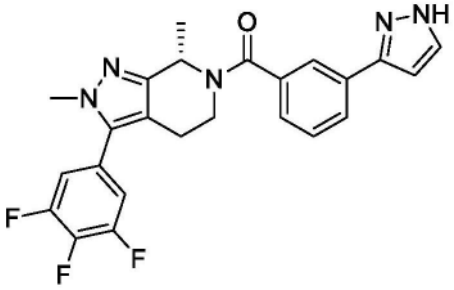
[2012] 实施例269:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-(1H-吡唑-5-基)苯基]甲酮。

[2013] 

[2014] 以类似于实施例288的方式,使用4-(1H-吡唑-5-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.01-7.84(m,2H),7.70(s,1H),7.59-7.44

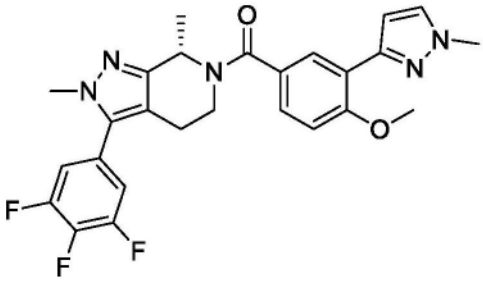
(m,2H),7.36-7.26(m,2H),6.75(d,J＝2.3Hz,1H),5.85-5.53(m,1H),3.98-3.68(m,4H),3.47-3.33(m,1H),2.92-2.70(m,1H),2.64-2.35(m,1H),1.58(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2015] 实施例270:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1H-吡唑-3-基)苯基]甲酮。

[2016] 

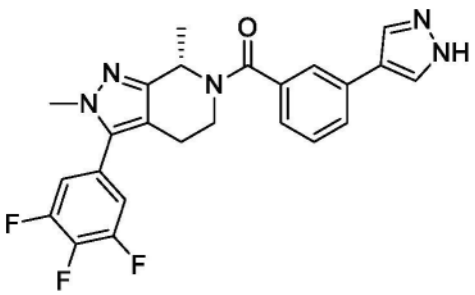
[2017] 以类似于实施例288的方式,使用3-(1H-吡唑-3-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.98-7.89(m,1H),7.89-7.80(m,1H),7.79-7.63(m,1H),7.62-7.48(m,1H),7.46-7.35(m,1H),7.35-7.19(m,1H),6.74(s,1H),5.85-5.63(m,1H),4.01-3.70(m,4H),3.46-3.32(m,1H),2.95-2.69(m,1H),2.61-2.32(m,1H),1.68-1.45(m,3H)。(未报告与甲醇或水重叠的H的比例)。

[2018] 实施例271:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-(1-甲基吡唑-3-基)苯基]甲酮。

[2019] 

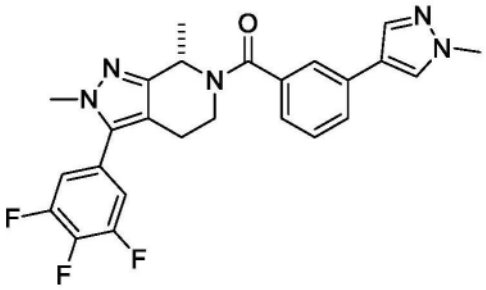
[2020] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{24}F_3N_5O_2$的质量计算值为495.2;m/z实测值为496.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.94(d,J＝2.2Hz,1H),7.58(d,J＝2.3Hz,1H),7.42(dd,J＝8.6,2.2Hz,1H),7.37-7.25(m,2H),7.18(d,J＝8.6Hz,1H),6.78(d,J＝2.3Hz,1H),5.94-5.54(m,1H),3.96(s,3H),3.93(s,3H),3.86-3.75(m,4H),3.45-3.29(m,1H),2.88-2.74(m,1H),2.57-2.38(m,1H),1.57(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2021] 实施例272:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮。

[2022] 

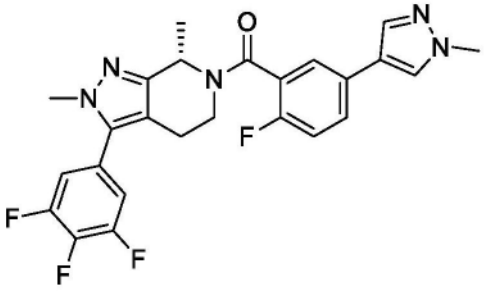
[2023] 以类似于实施例288的方式,使用3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.13-7.92(m,2H),7.77-7.69(m,1H),7.68-7.60(m,1H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),7.38-7.18(m,3H),5.83-5.64(m,1H),3.84(s,3H),3.79-3.73(m,1H),3.45-3.34(m,1H),2.89-2.71(m,1H),2.61-2.37(m,1H),1.65-1.50(m,3H)。

[2024] 实施例273:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮。

[2025] 

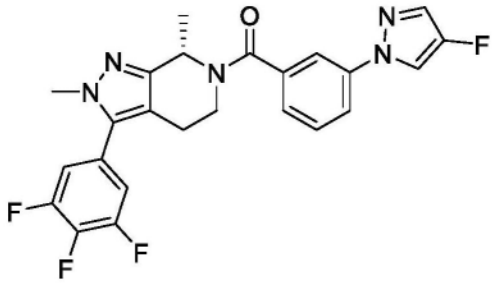
[2026] 以类似于实施例288的方式,使用3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为465.2;m/z实测值为446.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.76(s,1H),7.62(s,1H),7.54-7.49(m,2H),7.40(t,J=7.9Hz,1H),7.27-7.21(m,1H),7.02-6.92(m,2H),5.86(brs,0.55),5.14-4.74(m,1H),3.95(s,3.20H),3.81(brs,3.23H),3.38-3.00(m,1.17H),2.91-2.58(m,1.16H),2.41(brs,1.17H),1.58(brs,3H)。

[2027] 实施例274:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮。

[2028] 

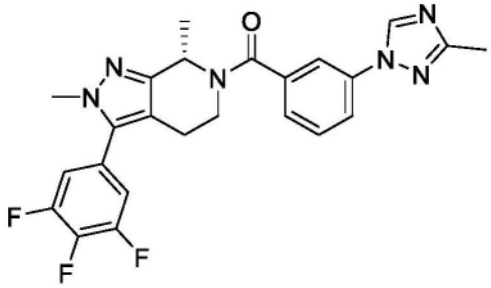
[2029] 以类似于实施例288的方式,使用2-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为483.2;m/z实测值为484.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.99(s,1H),7.88-7.74(m,1H),7.72-7.64(m,1H),7.58(dd,J=6.3,2.3Hz,1H),7.35-7.18(m,3H),5.88-5.66(m,1H),3.92(s,3H),3.83(s,2.1H),3.77(s,0.90H),3.76-3.68(m,1H),3.57-3.35(m,0.70H),3.25-3.18(m,0.30H),2.92-2.61(m,1H),2.61-2.51(m,0.30H),2.49-2.36(m,0.70H),1.59(d,J=6.8Hz,2.1H),1.48(d,J=6.8Hz,0.90H)。

[2030] 实施例275:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(4-氟吡唑-1-基)苯基]甲酮。

[2031] 

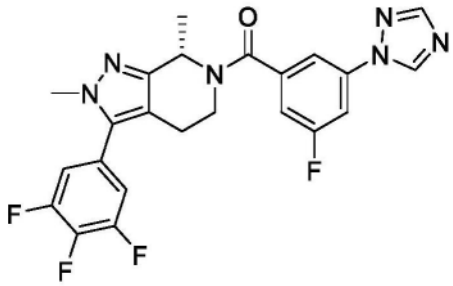
[2032] 以类似于实施例296的方式,使用3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯甲酸(中间体68)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为469.2;m/z实测值为470.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.84-8.76(m,1H),7.98-7.74(m,3H),7.67-7.47(m,3H),7.43-7.29(m,1H),5.69-5.47(m,1H),3.81(s,3H),3.73-3.50(m,1H),3.42-3.00(m,1H),2.90-2.71(m,1H),2.65-2.22(m,1H),1.59-1.33(m,3H)。

[2033] 实施例276:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮。

[2034] 

[2035] 以类似于实施例296的方式,使用3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸(中间体112)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.24(s,1H),7.98-7.90(m,1H),7.89-7.79(m,1H),7.64(t,J=7.9Hz,1H),7.59-7.50(m,2H),7.47-7.37(m,1H),5.64-5.51(m,1H),3.82(s,3H),3.68-3.57(m,1H),3.36-3.23(m,1H),2.87-2.76(m,1H),2.36(s,3H),2.38-2.25(m,1H),1.53-1.42(m,3H)。

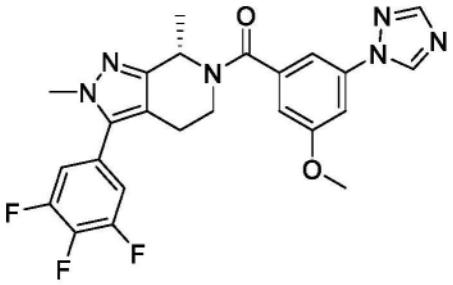
[2036] 实施例277:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮。

[2037] 

[2038] 以类似于实施例296的方式,使用3-氟-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸(中间体113)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),8.29(s,1H),7.98-7.87(m,1H),7.83-7.73(m,1H),7.58-7.50(m,2H),7.41-

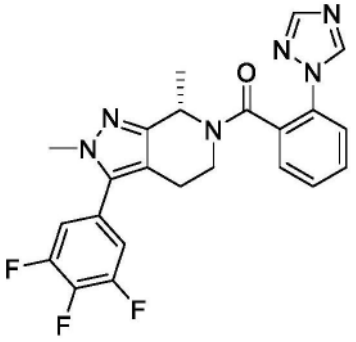
7.34(m,1H),5.65-5.48(m,1H),3.82(s,3H),3.69-3.52(m,1H),3.39-3.22(m,1H),2.89-2.73(m,1H),2.39-2.29(m,1H),1.49(d,J＝6.9Hz,3H)。

[2039] 实施例278:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-5-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮。

[2040] 

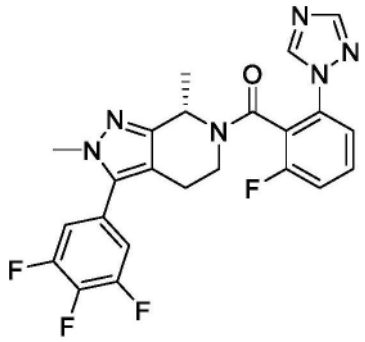
[2041] 以类似于实施例296的方式,使用3-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸(中间体114)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$的质量计算值为482.2;m/z实测值为483.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),8.25(s,1H),7.60-7.51(m,3H),7.49-7.44(m,1H),7.04-6.93(m,1H),5.67-5.48(m,1H),3.89(s,3H),3.82(br s,3H),3.70-3.61(m,1H),3.30-3.21(m,1H),2.87-2.70(m,1H),2.40-2.27(m,1H),1.48(d,J＝6.9Hz,3H)。

[2042] 实施例279:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮。

[2043] 

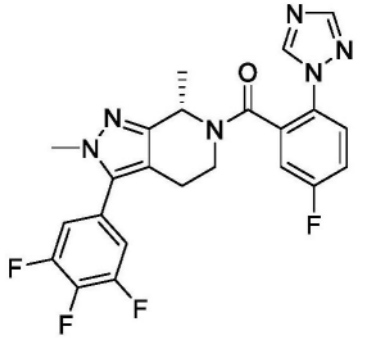
[2044] 以类似于实施例296的方式,使用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.92(s,1H),8.17(s,1H),7.77-7.72(m,1H),7.68-7.63(m,1H),7.62-7.58(m,1H),7.57-7.47(m,3H),5.46(q,J＝6.7Hz,1H),3.81(s,3H),3.50-3.44(m,1H),3.18-3.09(m,1H),2.81-2.71(m,1H),2.33-2.26(m,1H),1.31(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2045] 实施例280:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-6-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮。

[2046] 

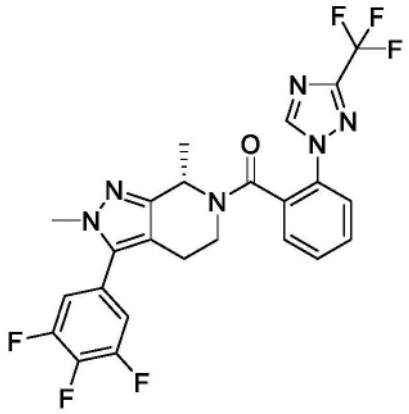
[2047] 以类似于实施例296的方式,使用2-氟-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸(中间体115)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 9.01(s,1H),8.17(s,1H),7.73-7.46(m,5H),5.44(q,J=6.5Hz,1H),3.78(s,3H),3.56-3.49(m,1H),3.23-3.16(m,1H),2.68-2.59(m,1H),2.41-2.35(m,1H),1.31(d,J=6.7Hz,3H)。

[2048] 实施例281:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-氟-2-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮。

[2049] 

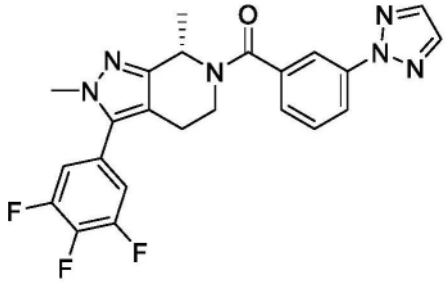
[2050] 以类似于实施例296的方式,使用5-氟-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸(中间体67)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.88(s,1H),8.14(s,1H),7.81-7.75(m,1H),7.55-7.42(m,4H),5.40(q,J=6.7Hz,1H),3.78(s,3H),3.46(dd,J=14.1,5.2Hz,1H),3.15-3.07(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.30-2.24(m,1H),1.26(d,J=6.7Hz,3H)。

[2051] 实施例282:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]苯基]甲酮。

[2052] 

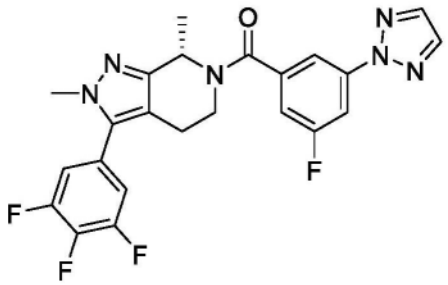
[2053] 以类似于实施例296的方式,使用2-(3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸(中间体66)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_6N_6O$的质量计算值为520.2;m/z实测值为521.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.33(s,1H),7.94-7.22(m,6H),5.53-5.31(m,1H),3.81(s,3H),3.61-3.49(m,1H),2.95-2.76(m,1H),2.63-2.19(m,2H),1.29(d,J=6.8Hz,3H)。

[2054] 实施例283:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三唑-2-基)苯基]甲酮。

[2055] 

[2056] 以类似于实施例296的方式,使用3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(中间体65)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(s,2H),8.15-7.93(m,2H),7.74-7.41(m,4H),5.70-5.49(m,1H),3.81(s,3H),3.76-3.57(m,1H),3.25-3.00(m,1H),2.90-2.69(m,1H),2.60-2.30(m,1H),1.49(d,J=6.7Hz,3H)。

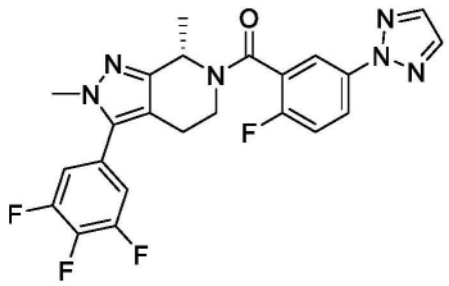
[2057] 实施例284:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮。

[2058] 

[2059] 以类似于实施例296的方式,使用3-氟-5-(三唑-2-基)苯甲酸(中间体111)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19(s,2H),7.93-

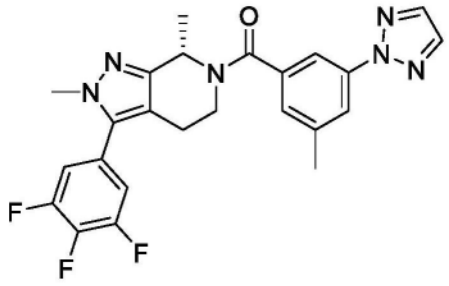
7.87(m,1H),7.86-7.76(m,1H),7.57-7.48(m,2H),7.41-7.35(m,1H),5.66-5.41(m,1H),3.79(s,3H),3.69-3.56(m,1H),3.33-3.21(m,1H),2.84-2.72(m,1H),2.39-2.24(m,1H),1.46(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2060] 实施例285:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮。

[2061] 

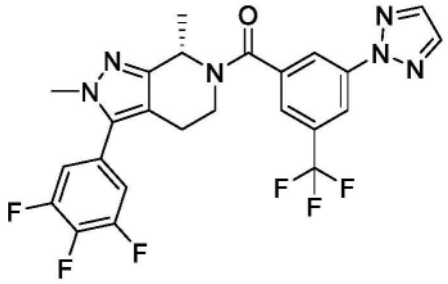
[2062] 以类似于实施例296的方式,使用2-氟-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(中间体116)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.14(s,2H),8.17-8.08(m,1H),8.01-7.95(m,1H),7.60-7.45(m,3H),5.69-5.49(m,1H),3.79(s,3H),3.57(dd,J＝14.1,5.0Hz,1H),3.37-3.26(m,1H),2.70-2.59(m,1H),2.38-2.26(m,1H),1.47(d,J＝6.7Hz,3H)。

[2063] 实施例286:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮。

[2064] 

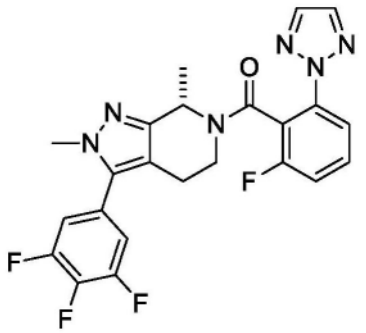
[2065] 以类似于实施例296的方式,使用3-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(中间体117)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.13(s,2H),7.97-7.91(m,1H),7.80-7.72(m,1H),7.57-7.48(m,2H),7.30-7.23(m,1H),5.66-5.48(m,1H),3.79(s,3H),3.82-3.59(m,1H),3.35-3.18(m,1H),2.81-2.68(m,1H),2.45(s,3H),2.43-2.25(m,1H),1.52-1.37(m,3H)。

[2066] 实施例287:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲酮。

[2067] 

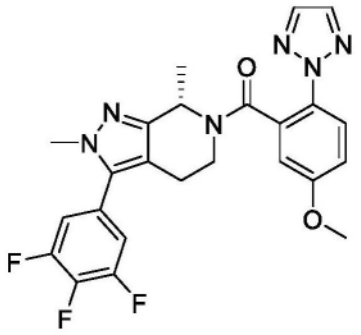
[2068] 以类似于实施例296的方式,使用3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(中间体118)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_6N_6O$的质量计算值为520.2;m/z实测值为521.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.35-8.31(m,1H),8.28-8.25(m,1H),8.23(s,2H),7.86-7.81(m,1H),7.56-7.48(m,2H),5.65-5.47(m,1H),3.79(s,3H),3.67-3.56(m,1H),3.39-3.22(m,1H),2.79-2.66(m,1H),2.46-2.29(m,1H),1.55-1.39(m,3H)。

[2069] 实施例288:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-6-(三唑-2-基)苯基]甲酮。

[2070] 

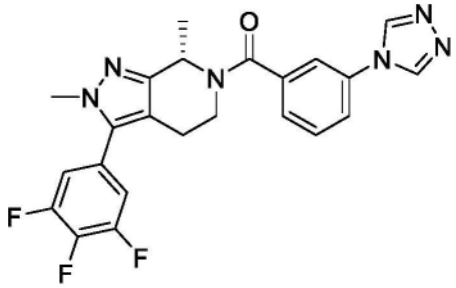
[2071] 向(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(15mg,53.3μmol)(中间体40)在CH_2Cl_2(0.48mL)中的溶液中加入2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(根据专利公布WO2012145581,2012年10月26日中所述的方法制备)(12.2mg,58.7μmol)、HATU(26.4mg,69.3μmol)和N,N-二异丙基乙胺(27.6μL,0.16mmol)。在室温下搅拌30分钟后,将混合物真空浓缩并通过制备型HPLC(XBridge C18柱(5μm,100×4.6mm),5%-95% ACN的20mM NH_4OH水溶液的流动相)纯化,以得到白色粉末状标题化合物(21mg,84%收率)。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.1;m/z实测值为471.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.05(m,1.62H),7.93-7.90(m,0.40H),7.87-7.83(m,0.91H),7.74-7.66(m,1H),7.59-7.38(m,3H),5.59-5.49(m,0.74H),4.73-4.62(m,0.28H),4.57-4.51(m,0.17H),3.81(s,2.26H),3.76(s,0.22H),3.70(s,0.52H),3.64-3.52(m,0.72H),3.38-3.17(m,0.73H),3.07-3.00(m,0.22H),2.84-2.76(m,0.15H),2.71-2.60(m,0.63H),2.45-2.22(m,1.47H),1.47(d,J=6.7Hz,2.28H),1.35(d,J=6.8Hz,0.6H)。

[2072] 实施例289:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲氧基-2-(三唑-2-基)苯基]甲酮。

[2073] 

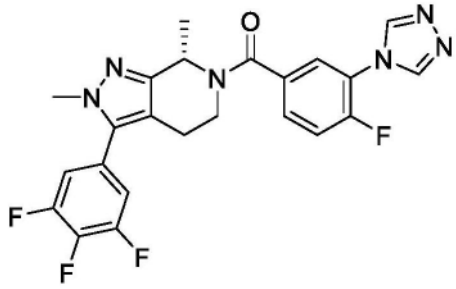
[2074] 以类似于实施例296的方式,使用5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(中间体63)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$的质量计算值为482.2;m/z实测值为483.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.01(s,2H),7.82(d,J=8.9Hz,1H),7.58-7.49(m,2H),7.19(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),6.99(d,J=2.8Hz,1H),5.47(q,J=6.7Hz,1H),3.86(s,3H),3.81(s,3H),3.52-3.46(m,1H),3.12-3.04(m,1H),2.81-2.73(m,1H),2.32-2.26(m,1H),1.38(d,J=6.7Hz,3H)。

[2075] 实施例290:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮。

[2076] 

[2077] 以类似于实施例296的方式,使用3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,2H),7.91-7.38(m,6H),5.68-5.49(m,1H),3.82(s,3H),3.69-3.55(m,1H),2.93-2.75(m,1H),2.62-2.29(m,2H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。

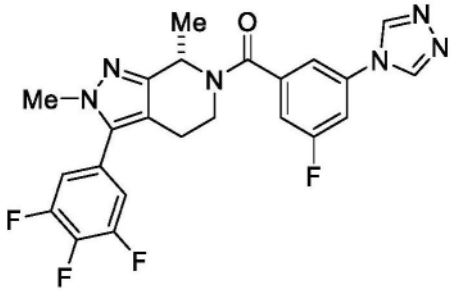
[2078] 实施例291:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-氟-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮。

[2079] 

[2080] 以类似于实施例296的方式,使用4-氟-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸(中间体121)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.00(s,2H),7.87-7.81(m,1H),7.69-7.59(m,2H),7.58-7.51(m,2H),5.66-5.49(m,1H),

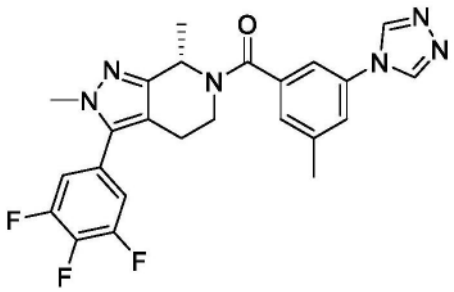
3.83(s,3H),3.72-3.59(m,1H),3.37-3.22(m,1H),2.91-2.72(m,1H),2.42-2.28(m,1H),1.48(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2081] 实施例292:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮。

[2082] 

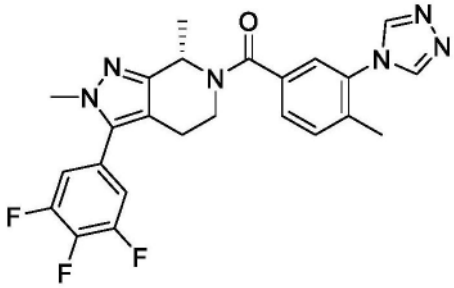
[2083] 以类似于实施例288的方式,使用3-氟-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸(中间体120)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_6O$的质量计算值为470.1;m/z实测值为471.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.50(s,2H),7.33-7.19(m,3H),7.00-6.94(m,2H),5.81(brs,0.46),4.86(d,J＝46.3Hz,1H),3.90-3.67(m,3.61H),3.49-3.04(m,1.27H),2.90-2.59(m,1.17H),2.47(brs,1.11H),1.59(s,3H)。

[2084] 实施例293:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮。

[2085] 

[2086] 以类似于实施例296的方式,使用3-甲基-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸(中间体122)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,2H),7.73-7.66(m,1H),7.61-7.57(m,1H),7.56-7.50(m,2H),7.36-7.19(m,1H),5.61-5.53(m,1H),3.82(s,3H),3.68-3.58(m,1H),3.34-3.22(m,1H),2.87-2.74(m,1H),2.44(s,3H),2.38-2.30(m,1H),1.48(d,J＝6.9Hz,3H)。

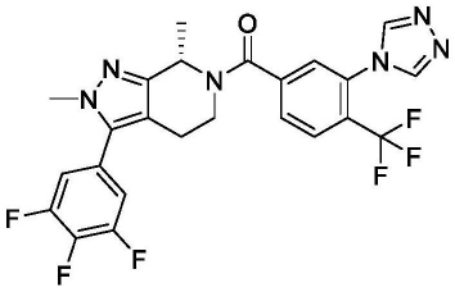
[2087] 实施例294:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮。

[2088] 

[2089] 以类似于实施例296的方式,使用4-甲基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸(中间

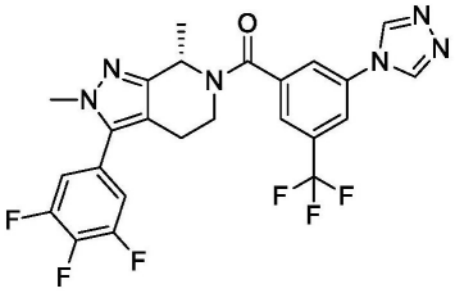
体123)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.86(s,2H),7.64-7.38(m,5H),5.66-5.41(m,1H),3.80(s,3H),3.89-3.58(m,1H),2.92-2.67(m,1H),2.60-2.30(m,2H),2.19(s,3H),1.46(d,J=6.8Hz,3H)。

[2090] 实施例295:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]甲酮。

[2091] 

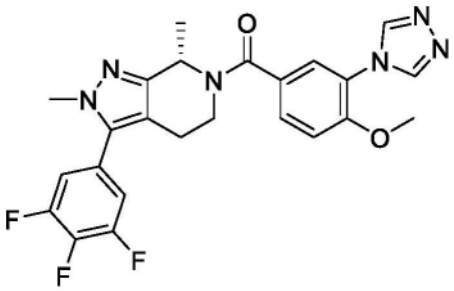
[2092] 以类似于实施例296的方式,使用3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(中间体126)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_6N_6O$的质量计算值为520.2;m/z实测值为521.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.85(s,2H),8.09(d,J=8.1Hz,1H),7.89-7.83(m,1H),7.82-7.77(m,1H),7.58-7.49(m,2H),5.58(q,J=6.7Hz,1H),3.82(s,3H),3.61(dd,J=14.0,5.0Hz,1H),3.36-3.26(m,1H),2.87-2.77(m,1H),2.39-2.28(m,1H),1.48(d,J=7.0Hz,3H)。

[2093] 实施例296:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲酮。

[2094] 

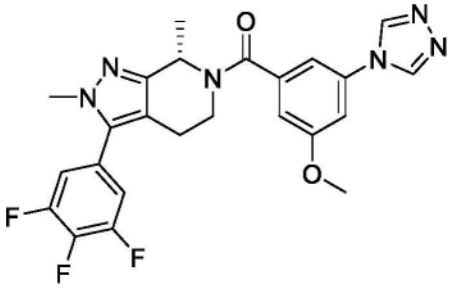
[2095] 向(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体40,25mg,0.0889mmol)在二氯甲烷(800μL)中的溶液中加入3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(中间体127)(23mg,0.0894mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU,37mg,0.0973mmol,0.19)和三乙胺(50μL,0.358mmol,0.725g/mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用二氯甲烷(1mL)和水(1mL)稀释,并分离层。用二氯甲烷(2×2mL)萃取水层。将合并的有机层用水(1×2mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。通过制备型HPLC纯化粗制产物,以得到白色粉末状标题化合物(30mg,0.058mmol,65%)。旋光度:$[\alpha]_D^{25}-27.3°$(c 0.19,MeOH)。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_6N_6O$的质量计算值为520.2;m/z实测值为521.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.32(s,2H),8.33-8.28(m,1H),8.15-8.11(m,1H),7.87-7.81(m,1H),7.57-7.48(m,2H),5.65-5.55(m,1H),3.83(s,3H),3.63-3.56(m,1H),3.37-3.26(m,1H),2.85-2.76(m,1H),2.39-2.30(m,1H),1.51(d,J=6.7Hz,3H)。

[2096] 实施例297:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮。

[2097] 

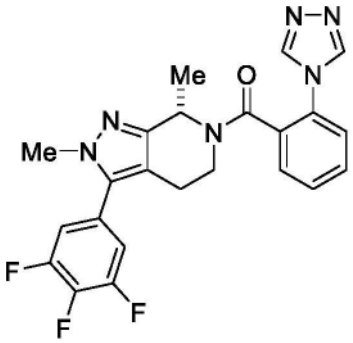
[2098] 以类似于实施例296的方式,使用4-甲氧基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸(中间体124)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$的质量计算值为482.2;m/z实测值为483.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 8.84(s,2H),7.72-7.45(m,4H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),5.77-5.26(m,1H),3.90(s,3H),3.86-3.77(m,1H),3.80(s,3H),2.94-2.74(m,1H),2.62-2.29(m,2H),1.47(d,J=6.8Hz,3H)。

[2099] 实施例298:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮。

[2100] 

[2101] 以类似于实施例296的方式,使用3-甲氧基-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸(中间体125)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$的质量计算值为482.2;m/z实测值为483.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 9.20(s,2H),7.55-7.47(m,2H),7.45-7.39(m,1H),7.35-7.31(m,1H),7.05-6.90(m,1H),5.59-5.50(m,1H),3.86(s,3H),3.80(s,3H),3.66-3.55(m,1H),3.28-3.18(m,1H),2.84-2.74(m,1H),2.35-2.26(m,1H),1.45(d,J=6.8Hz,3H)。

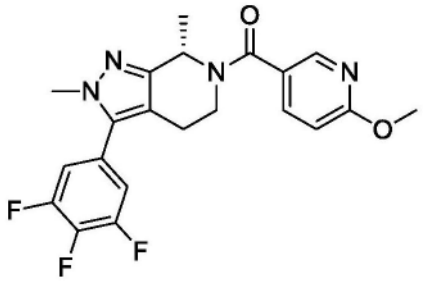
[2102] 实施例299:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮。

[2103] 

[2104] 以类似于实施例288的方式,使用2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸代替2-氟-6-

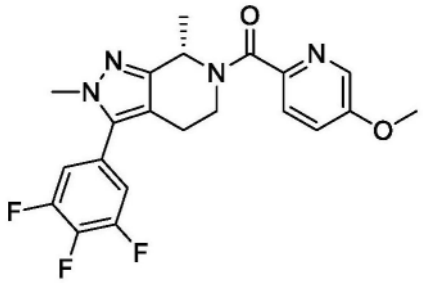
(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ8.62-8.37(m,0.65H),8.11(s,1.36H),7.65-7.52(m,2.78H),7.51-7.38(m,0.60H),7.31(d,J=7.6Hz,0.67H),7.13-7.06(m,1.40H),6.97-6.83(m,0.60H),5.82-5.70(m,0.27H),4.73(dd,J=13.2,5.6Hz,0.83H),4.48(q,J=6.8Hz,0.73H),3.82-3.71(m,3.34H),3.44-3.33(m,0.28H),3.27-3.16(m,0.08H),2.98(td,J=12.7,4.3Hz,1H),2.58-2.10(m,2H),1.44-1.27(m,2.60H)。

[2105] 实施例300:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[6-甲氧基-3-吡啶基]甲酮。

[2106] 

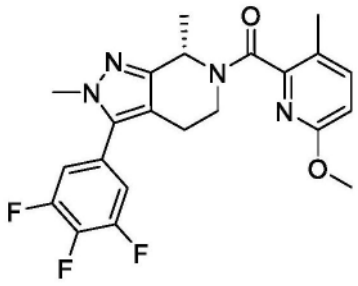
[2107] 以类似于实施例288的方式,使用6-甲氧基烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为416.1;m/z实测值为417.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.29(d,J=2.4Hz,1H),7.78(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.46-7.21(m,2H),6.89(dd,J=8.6,0.8Hz,1H),5.91-5.43(m,1H),4.75-4.41(m,1H),3.97(s,3H),3.82(s,3H),3.46-3.34(m,1H),2.89-2.74(m,1H),2.59-2.38(m,1H),1.57(d,J=6.8Hz,3H)。

[2108] 实施例301:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲氧基-2-吡啶基]甲酮。

[2109] 

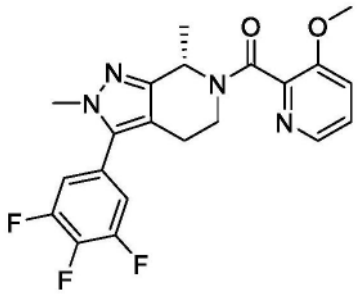
[2110] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲氧基吡啶甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为416.1;m/z实测值为417.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400Mhz,甲醇-d_4)δ8.39-8.23(m,1H),7.64(d,J=8.6Hz,1H),7.50(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),7.36-7.21(m,2H),5.70(q,J=6.8,6.4Hz,0.70H),5.28-5.11(m,0.30H),4.83-4.58(m,0.30H),4.01(dd,J=13.5,4.9Hz,0.70H),3.93(s,3H),3.83(s,2.1H),3.77(s,0.90H),3.42-3.32(m,0.70H),3.26-3.14(m,0.30H),3.04-2.85(m,0.70H),2.86-2.70(m,0.30H),2.61-2.49(m,0.30H),2.48-2.32(m,0.70H),1.68-1.50(m,3H)。

[2111] 实施例302:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[6-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基]甲酮。

[2112] 

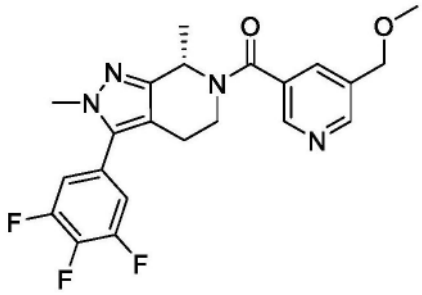
[2113] 以类似于实施例288的方式,使用6-甲氧基-3-甲基吡啶甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.67-7.62(m,1H),7.60-7.49(m,2H),6.86-6.79(m,1H),5.60(q,J=6.7Hz,0.70H),4.71(dd,J=13.0,5.2Hz,0.33H),4.48(q,J=6.7Hz,0.35H),3.88-3.71(m,6H),3.26-3.18(m,0.68H),3.03(td,J=12.7,3.9Hz,0.31H),2.79-2.63(m,1H),2.35-2.29(m,0.67H),2.15(s,2H),2.05(s,1H),1.48(d,J=6.7Hz,2H),1.42(d,J=6.7Hz,1H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2114] 实施例303:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-2-吡啶基)甲酮。

[2115] 

[2116] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲氧基吡啶甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为416.1;m/z实测值为417.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.18-8.13(m,1H),7.62-7.42(m,4H),5.58(q,J=6.7Hz,0.66H),4.70(dd,J=13.0,5.3Hz,0.36H),4.44(q,J=6.7Hz,0.36H),3.86-3.71(m,6H),3.24-3.16(m,0.72H),3.02(td,J=12.7,4.0Hz,0.36H),2.73-2.55(m,1H),2.33-2.25(m,0.67H),1.45(d,J=6.8Hz,2H),1.32(d,J=6.8Hz,1H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

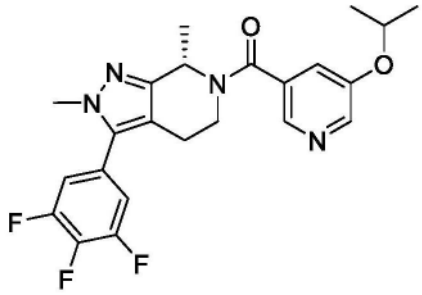
[2117] 实施例304:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]甲酮。

[2118] 

[2119] 以类似于实施例288的方式,使用5-(甲氧基甲基)烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测

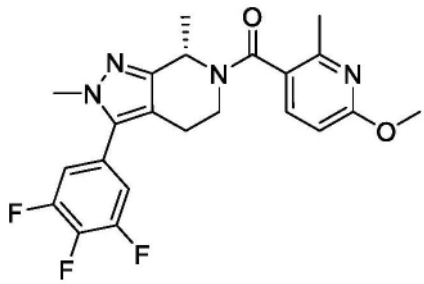
值为431.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.65-8.63(m,1H),8.58(s,1H),7.74-7.72(m,1H),7.60-7.50(m,2H),5.63-5.52(m,0.74H),4.74-4.46(m,2.78H);3.91-3.52(m,4H),3.33(s,3H),3.16-3.02(m,0.26H),2.91-2.72(m,1H),2.41-2.29(0.78H),1.54-1.41(m,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2120] 实施例305:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-异丙氧基-3-吡啶基]甲酮。

[2121] 

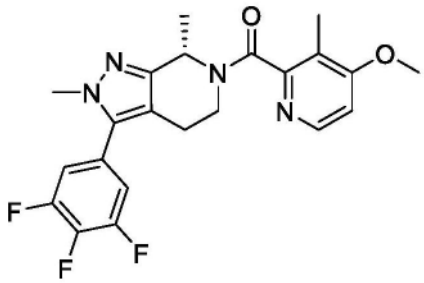
[2122] 以类似于实施例288的方式,使用5-异丙氧基烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{23}F_3N_4O_2$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.34(d,J=2.8Hz,1H),8.22-8.12(m,1H),7.59-7.50(m,2H),7.43-7.39(m,1H),5.63-5.49(m,0.71H),4.83-4.52(m,1.53H),3.87-3.53(m,3.84H),2.92-2.70(m,1H),2.9-2.28(m,0.82H),1.50-1.43(m,3H),1.32-1.27(m,6H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2123] 实施例306:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[6-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基]甲酮。

[2124] 

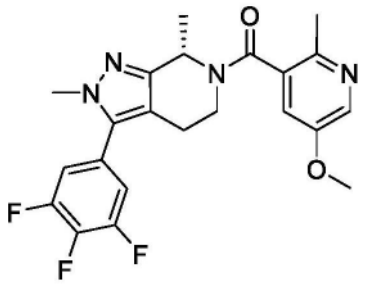
[2125] 以类似于实施例288的方式,使用6-甲氧基-2-甲基烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.74-7.30(m,3H),6.76-6.67(m,1H),5.68-5.58(m,0.71H),4.76-4.66(m,0.26H),4.61-4.44(s,0.25H),3.91-3.73(m,6H),3.07-2.97(m,0.24H),2.81-2.59(m,1H),2.38-2.12(m,3.68H),1.53-1.26(m,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2126] 实施例307:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基]甲酮*TFA盐。

[2127] 

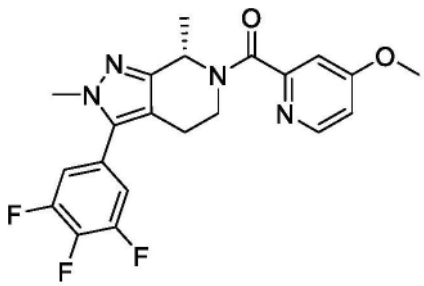
[2128] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲氧基-3-甲基吡啶甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.41-8.35(m,1H),7.60-7.48(m,2H),7.17-7.10(m,1H),5.61(q,J=6.7Hz,0.70H),4.75-4.69(m,0.34H),4.50(q,J=6.7Hz,0.35H),3.95-3.91(m,3H),3.82(s,2H),3.75(s,1H),3.33-3.28(m,0.65H),3.25-3.17(m,0.79H),3.08-3.00(m,0.35H),2.78-2.70(m,0.38H),2.67-2.58(m,0.74H),2.31-2.25(m,0.70H),2.06(s,2H),1.99(s,1H),1.48(d,J=6.8Hz,2H),1.32(d,J=6.8Hz,1H)。

[2129] 实施例308:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)甲酮。

[2130] 

[2131] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲氧基-2-甲基烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.25(d,J=2.9Hz,1H),7.06-6.87(m,3H),5.92(q,J=6.7Hz,0.58H),4.96(dd,J=13.2,5.3Hz,0.43H),4.88-4.59(m,0.45H),3.90-3.75(m,6H),3.63-3.47(m,0.58H),3.36-3.22(m,0.59H),3.10-2.99(m,0.39H),2.84-2.73(m,0.40H),2.63-2.24(m,4.64H),1.66-1.38(m,3H)。

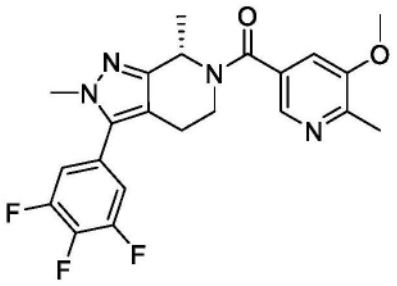
[2132] 实施例309:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基-2-吡啶基)甲酮。

[2133] 

[2134] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲氧基吡啶甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为416.1;m/z实测值为417.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.43-8.38(m,1H),7.18(dd,J=20.1,2.5Hz,

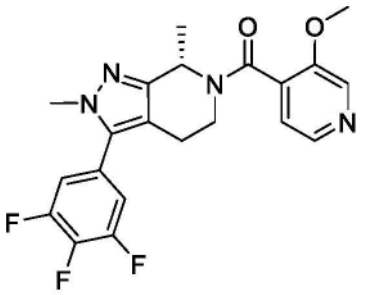
1H),7.02-6.92(m,2H),6.89-6.83(m,1H),5.85(q,J=6.8Hz,0.55H),5.28(q,J=6.7Hz,0.45H),4.87(dd,J=13.1,5.3Hz,0.46H),4.08(dd,J=13.6,5.0Hz,0.57H),3.94-3.72(m,6H),3.31-3.22(m,0.56H),3.10(td,J=12.7,4.0Hz,0.45H),2.97-2.79(m,1H),2.51-2.29(m,1H),1.64-1.57(m,3H)。

[2135] 实施例310:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)甲酮。

[2136] 

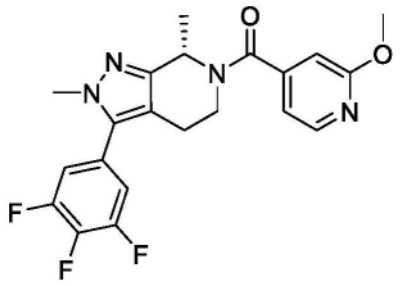
[2137] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲氧基-6-甲基烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,1H),7.59-7.50(m,2H),7.35(d,J=1.7Hz,1H),5.55(s,0.69H),4.83-4.50(m,0.53H),3.91-3.60(m,7.24H),2.92-2.74(m,1H),2.43-2.30(m,4H),1.48(d,J=6.8Hz,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2138] 实施例311:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-4-吡啶基)甲酮。

[2139] 

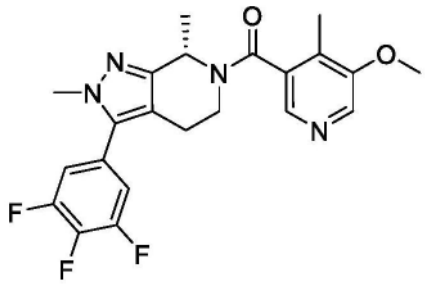
[2140] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲氧基异烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为416.1;m/z实测值为417.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.57-8.44(m,1H),8.34-8.23(m,1H),7.60-7.46(m,2H),7.39-7.06(m,1H),5.64-5.51(m,0.73H),4.72-4.63(m,0.29H),4.53-4.37(m,0.34H),3.99-3.89(m,2.60H),3.84-3.70(m,3.30H),3.10-2.95(m,0.26H),2.79-2.56(m,1.18H),2.41-2.21(m,0.72H),1.50-1.26(m,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2141] 实施例312:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-4-吡啶基)甲酮。

[2142] 

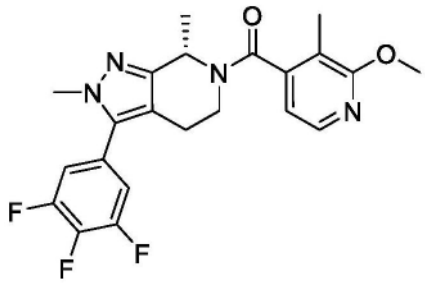
[2143] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲氧基异烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为416.1;m/z实测值为417.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.29-8.25(m,1H),7.59-7.49(m,2H),7.03-6.92(m,1H),6.86-6.77(m,1H),5.55(q,J=6.7Hz,0.72H),4.66-4.55(m,0.51H),3.89(s,3H),3.85-3.71(m,3H),3.55-3.47(m,0.75H),3.10-3.01(m,0.25H),2.86-2.69(m,1H),2.35-2.25(m,0.69H),1.51-1.36(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2144] 实施例313:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基)甲酮。

[2145] 

[2146] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲氧基-4-甲基烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.26-7.93(m,2H),7.02-6.89(m,2H),6.00-5.88(m,0.58H),5.03-4.92(m,0.46H),4.87(br s,0.13H),4.68-4.56(m,0.32H),4.01-3.89(m,3H),3.86-3.74(m,3H),3.65-3.48(m,0.59H),3.32-3.21(m,0.59H),3.06(td,J=12.7,3.9Hz,0.43H),2.86-2.73(m,0.42H),2.66-2.44(m,1H),2.36-1.98(m,3.66H),1.67-1.33(m,3H)。

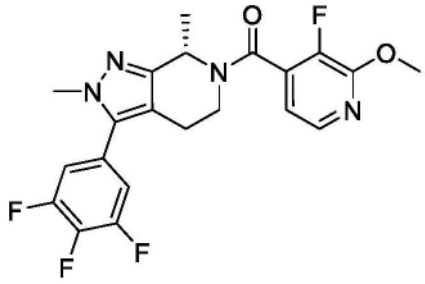
[2147] 实施例314:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮。

[2148] 

[2149] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲氧基-3-甲基异烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.15-8.02(m,1H),7.60-7.46(m,2H),

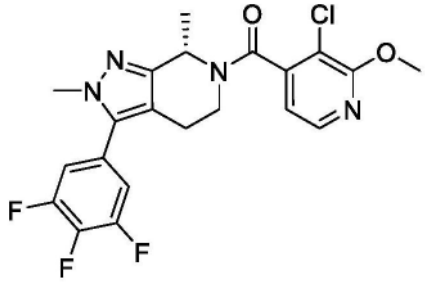
7.00-6.60(m,1H),5.62(q,J＝6.7Hz,0.76H),4.76-4.55(m,0.37H),4.45-4.36(m,0.17H),3.94-3.88(m,3H),3.81(s,2.25H),3.76(s,0.76H),3.10-2.98(m,0.25H),2.81-2.61(m,0.80H),2.34-2.23(m,0.76H),2.14-1.82(m,3H),1.52-1.26(m,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2150] 实施例315:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-2-甲氧基-4-吡啶基]甲酮。

[2151] 

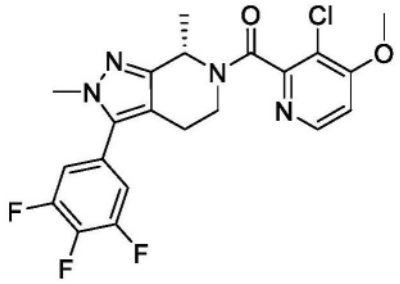
[2152] 以类似于实施例288的方式,使用3-氟-2-甲氧基异烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_4N_4O_2$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J＝5.0Hz,1H),7.59-7.49(m,2H),7.08-6.98(m,1H),5.59(q,J＝6.7Hz,0.76H),4.67(dd,J＝13.2,5.3Hz,0.29H),4.59(q,J＝6.6Hz,0.28H),4.01-3.95(m,3H),3.81(s,2.24H),3.76(s,0.83H),3.54-3.47(m,0.79H),3.13-3.05(m,0.27H),2.77-2.62(m,1H),2.33-2.28(m,0.68H),1.47-1.37(d,J＝6.8Hz,2.27H),1.37(d,J＝6.7Hz,0.80H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2153] 实施例316:(3-氯-2-甲氧基-4-吡啶基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2154] 

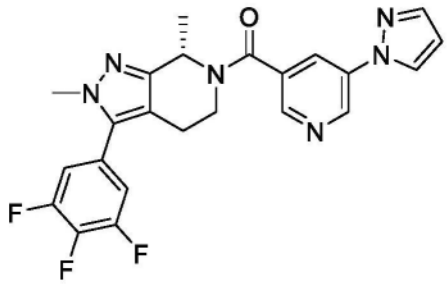
[2155] 以类似于实施例288的方式,使用3-氯-2-甲氧基异烟酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClF_3N_4O_2$的质量计算值为450.1;m/z实测值为451.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.16-8.10(m,0.87H),8.06(d,J＝5.0Hz,0.12H),7.02-6.91(m,2H),6.89(d,J＝5.0Hz,0.25H),6.83(d,J＝5.0Hz,0.62H),6.71(d,J＝5.0Hz,0.12H),5.92-5.85(m,0.62H),4.94(dd,J＝13.1,5.2Hz,0.41H),4.75(q,J＝6.8Hz,0.14H),4.63(q,J＝6.7Hz,0.26H),4.08-4.02(m,3H),3.85-3.76(m,3H),3.54-3.44(m,0.63H),3.43-3.33(m,0.39H),3.31-3.22(m,0.23H),3.11(td,J＝12.7,4.1Hz,0.12H),3.03(td,J＝12.7,3.8Hz,0.24H),2.87-2.74(m,0.61H),2.57-2.45(m,0.77H),2.37-2.28(m,0.62H),1.65-1.39(m,3H)。

[2156] 实施例317:(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2157] 

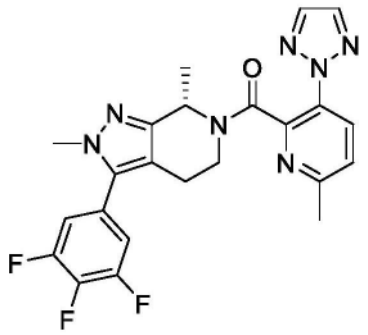
[2158] 以类似于实施例288的方式,使用3-氯-4-甲氧基吡啶甲酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}ClF_3N_4O_2$的质量计算值为450.1;m/z实测值为451.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.43-8.39(m,1H),7.01-6.91(m,2H),6.90-6.86(m,1H),5.91(q,J=6.8Hz,0.58H),5.00-4.94(m,0.44H),4.67(q,J=6.7Hz,0.43H),4.01-3.97(m,3H),3.83(s,1.79H),3.76(s,1.27H),3.45-3.39(m,0.59H),3.35-3.27(m,0.59H),3.08(td,J=12.7,3.9Hz,0.42H),2.88-2.72(m,1H),2.52-2.46(m,0.42H),2.31-2.23(m,0.59H),1.64(d,J=6.8Hz,1.79H),1.49(d,J=6.8Hz,1.32H)。

[2159] 实施例318:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-3H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-吡唑-1-基-4-吡啶基]甲酮。

[2160] 

[2161] 以类似于实施例296的方式,使用5-(1H-吡唑-1-基)烟酸(中间体119)代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.25(d,J=2.5Hz,1H),8.72(d,J=2.6Hz,1H),8.61-8.54(m,1H),8.36-8.25(m,1H),7.87(d,J=1.8Hz,1H),7.62-7.51(m,2H),6.68-6.62(m,1H),5.68-5.55(m,1H),3.84(s,3H),3.71-3.62(m,1H),3.41-3.26(m,1H),2.95-2.83(m,1H),2.42-2.30(m,1H),1.52(d,J=6.9Hz,3H)。

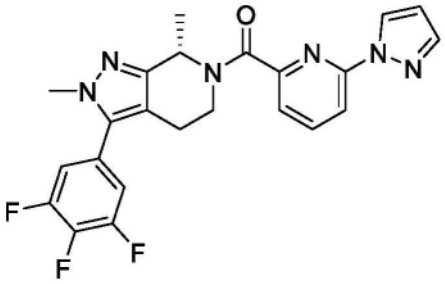
[2162] 实施例319:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[6-甲基-3-(三唑-2-基)-2-吡啶基]甲酮。

[2163] 

[2164] 以类似于实施例296的方式,使用6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸[根

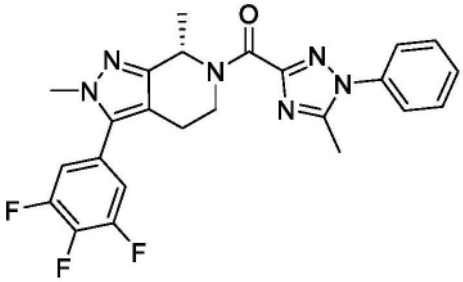
据专利公布WO2016040789中所述的方法制备]代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为467.2;m/z实测值为468.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.26(d,J=8.4Hz,1H),8.11(s,2H),7.60-7.48(m,3H),5.47(q,J=6.7Hz,1H),3.82(s,3H),3.52-3.46(m,1H),3.26-3.18(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.58(s,3H),2.33-2.27(m,1H),1.47(d,J=6.7Hz,3H)。

[2165] 实施例320:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[6-吡唑-1-基-2-吡啶基]甲酮。

[2166] 

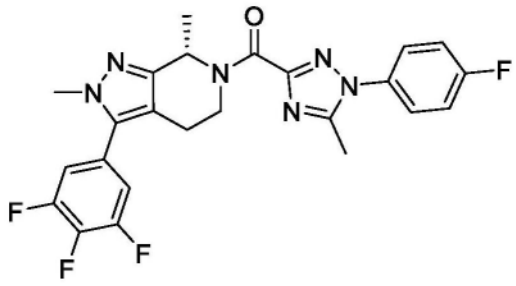
[2167] 以类似于实施例296的方式,使用6-(1H-吡唑-1-基)吡啶甲酸代替3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=2.6Hz,1H),8.17-8.09(m,1H),8.07-8.01(m,1H),7.86(d,J=1.5Hz,1H),7.62-7.48(m,3H),6.62-6.58(m,1H),5.58(q,J=6.7Hz,1H),3.82(s,3H),3.81-3.78(m,1H),3.30-3.22(m,1H),2.97-2.88(m,1H),2.39-2.32(m,1H),1.50(d,J=6.8Hz,3H)。

[2168] 实施例321:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲基-1-苯基-1,2,4-三唑-3-基]甲酮。

[2169] 

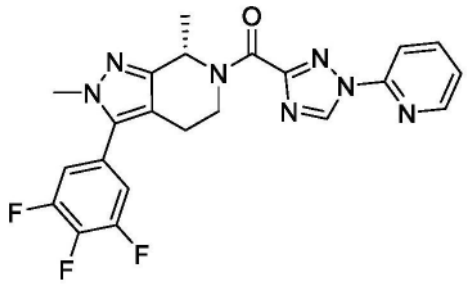
[2170] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.68-7.50(m,7H),5.58(q,J=6.7Hz,0.58H),5.28(q,J=6.7Hz,0.38H),4.66(dd,J=13.0,5.2Hz,0.38H),4.23(dd,J=13.6,5.0Hz,0.57H),3.83-3.73(m,3H),3.12-3.03(m,0.39H),2.85-2.69(m,1H),2.53-2.51(m,3H),1.55-1.44(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)

[2171] 实施例322:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(4-氟苯基)-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基]甲酮。

[2172] 

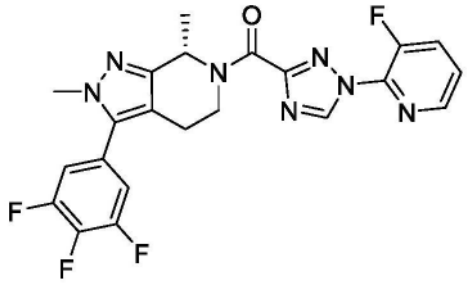
[2173] 以类似于实施例288的方式,使用1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_6O$的质量计算值为484.2;m/z实测值为485.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.74-7.68(m,2H),7.59-7.51(m,2H),7.48-7.41(m,2H),5.58(q,J=6.7Hz,0.59H),5.27(q,J=6.7Hz,0.39H),4.65(dd,J=13.0,5.2Hz,0.38H),4.22(dd,J=13.7,5.0Hz,0.57H),3.84-3.73(m,3H),3.11-3.03(m,0.40H),2.84-2.69(m,1H),1.55-1.43(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)

[2174] 实施例323:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮。

[2175] 

[2176] 以类似于实施例288的方式,使用1-(吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_7O$的质量计算值为453.2;m/z实测值为454.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.52-9.49(m,1H),8.61-8.57(m,1H),8.14-8.09(m,1H),7.94-7.88(m,1H),7.60-7.51(m,3H),5.60(q,J=6.8Hz,0.63H),5.19(q,J=6.6Hz,0.38H),4.68(dd,J=13.0,5.2Hz,0.41H),4.12(dd,J=13.8,4.9Hz,0.58H),3.85-3.73(m,3H),3.12(td,J=12.7,4.0Hz,0.42H),2.91-2.74(m,1H),1.59-1.47(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)

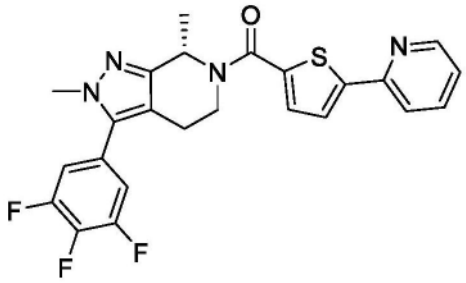
[2177] 实施例324:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(3-氟-2-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮。

[2178] 

[2179] 以类似于实施例288的方式,使用1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_7O$的质量计

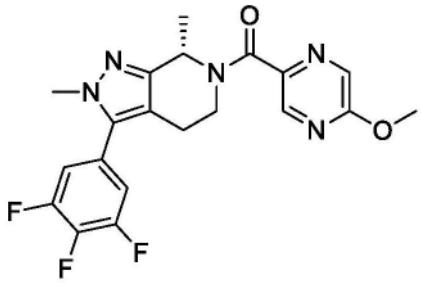
算值为471.1;m/z实测值为472.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.01-8.97(m,1H),8.41-8.36(m,1H),7.75-7.69(m,1H),7.47-7.42(m,1H),7.02-6.92(m,2H),5.89(q,J=6.8Hz,0.52H),5.52(q,J=6.7Hz,0.46H),4.93(dd,J=13.1,5.2Hz,0.48H),4.39(dd,J=13.8,4.9Hz,0.54H),3.84(s,1.58H),3.77(s,1.36H),3.40-3.32(m,0.52H),3.18-3.10(m,0.46H),3.02-2.93(m,0.53H),2.89-2.80(m,0.45H),2.50-2.39(m,1H),1.72(d,J=6.7Hz,1.40H),1.63(d,J=6.8Hz,1.62H)。

[2180] 实施例325:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(2-吡啶基)-2-噻吩基]甲酮。

[2181] 

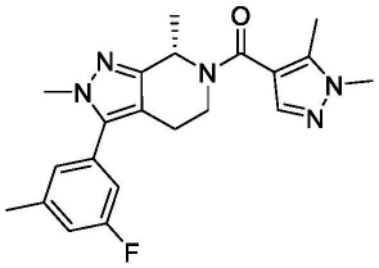
[2182] 以类似于实施例288的方式,使用5-(吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4OS$的质量计算值为468.1;m/z实测值为469.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.59-8.54(m,1H),8.03-7.99(m,1H),7.88(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.81(d,J=3.9Hz,1H),7.62-7.53(m,2H),7.50(d,J=3.9Hz,1H),7.34(ddd,J=7.5,4.8,1.1Hz,1H),5.42(br s,1H),4.30(br s,1H),3.80(s,3H),3.03-2.84(m,1H),1.62-1.40(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2183] 实施例326:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲氧基吡嗪-2-基]甲酮。

[2184] 

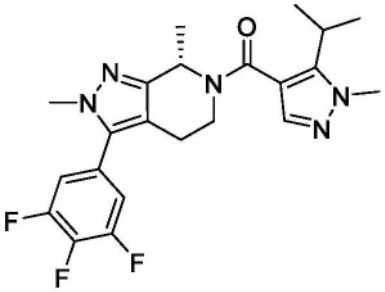
[2185] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲氧基吡嗪-2-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}F_3N_5O_2$的质量计算值为417.1;m/z实测值为418.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400Mhz,甲醇-d_4)δ8.50(d,J=1.4Hz,1H),8.27-8.20(m,1H),7.36-7.21(m,2H),5.69(q,J=6.7Hz,0.65H),5.40-5.15(m,0.35H),4.80-4.67(m,0.35H),4.19-4.07(m,0.65H),4.04(s,3H),3.83(s,2H),3.77(s,1H),3.43-3.32(m,0.65H),3.28-3.15(m,0.35H),3.04-2.86(m,0.65H),2.89-2.74(m,0.35H),2.62-2.50(m,0.35H),2.50-2.38(m,0.65H),1.70-1.61(m,1H),1.58(d,J=6.7Hz,2H)。

[2186] 实施例327:(1,5-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2187] 

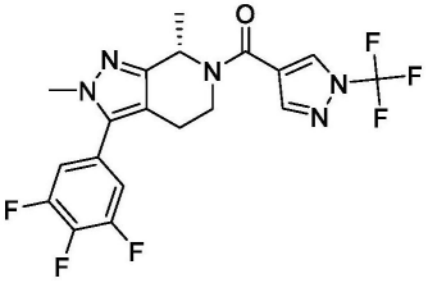
[2188] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体42)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体40)并使用1,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{24}FN_5O$的质量计算值为381.2;m/z实测值为382.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.54(s,1H),7.22-7.06(m,3H),5.38(s,1H),4.33-3.92(m,1H),3.76(d,J=10.1Hz,6H),3.26-3.13(m,1H),2.80(t,J=12.8Hz,1H),2.43-2.33(m,4H),2.30(s,3H),1.44(d,J=6.7Hz,3H)。

[2189] 实施例328:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-异丙基-1-甲基吡唑-4-基]甲酮。

[2190] 

[2191] 以类似于实施例288的方式,使用5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{24}F_3N_5O$的质量计算值为431.2;m/z实测值为432.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.63-7.49(m,2H),7.42(s,1H),5.51(s,1H),5.07-4.32(m,1H),3.84-3.74(m,6H),3.27-2.98(m,2H),2.79(s,1H),2.36(d,J=15.7Hz,1H),1.41(d,J=6.7Hz,3H),1.22(dd,J=26.6,5.8Hz,6H)。

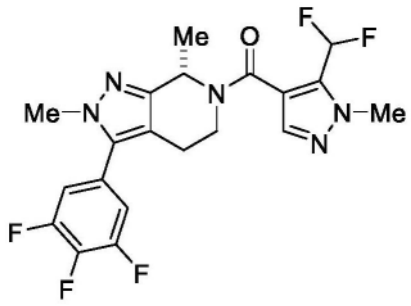
[2192] 实施例329:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲酮。

[2193] 

[2194] 以类似于实施例288的方式,使用1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{19}H_{15}F_6N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.15-8.12(m,1H),7.94(s,1H),7.00-6.92(m,2H),5.93-5.05(m,1H),4.95-4.00(m,1H),3.81(s,3H),3.53-2.99(m,1H),

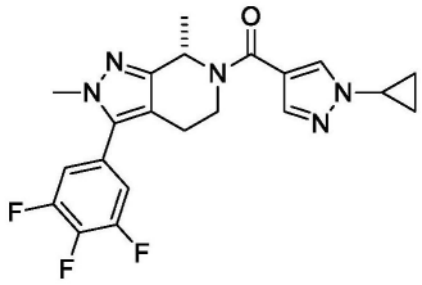
2.86-2.68(m,1H),2.58-2.38(m,1H),1.62(s,3H)。

[2195] 实施例330:[5-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2196] 

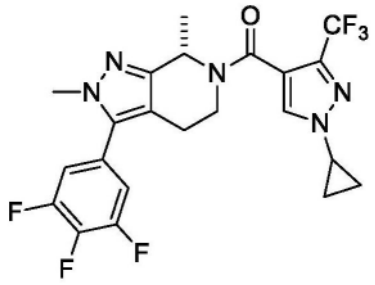
[2197] 以类似于实施例288的方式,使用5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{18}F_5N_5O$的质量计算值为439.1;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.56(brs,1H),7.29-6.93(m,3H),5.87-5.25(m,1H),5.01-4.00(m,4H),3.80(s,3H),3.55-3.00(m,1H),2.84-2.67(m,1H),2.54-2.40(m,1H),1.59(s,3H)。

[2198] 实施例331:(1-环丙基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2199] 

[2200] 以类似于实施例288的方式,使用1-环丙基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.81(s,1H),7.66(s,1H),7.01-6.91(m,2H),5.54(brs,1H),4.89-4.14(m,1H),3.80(s,3H),3.67-3.57(m,1H),3.18(brs,1H),2.83-2.68(m,1H),2.54-2.38(m,1H),1.61(s,3H),1.19-1.00(m,4H)。

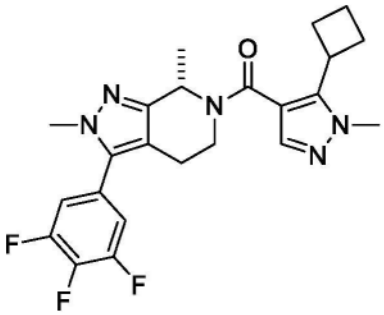
[2201] 实施例332:[1-环丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2202] 

[2203] 以类似于实施例288的方式,使用1-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸钾(中间体82)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_6N_5O$的质量计算值为483.1;m/z实测值为484.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯

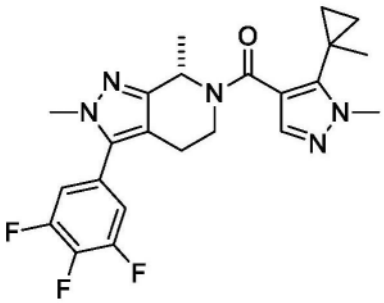
仿-d)δ7.59(s,1H),6.96(t,J＝6.9Hz,2H),5.85(brs,0.51H),4.92(brs,0.70H),3.81(s,3H),3.72-3.61(m,1H),3.38-2.96(m,1H),2.82-2.50(m,2.21H),2.39(brs,1H),1.78(brs,1H),1.34-1.17(m,1.93H),1.14-1.01(m,3.84H)。

[2204] 实施例333:(5-环丁基-1-甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三b苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2205] 

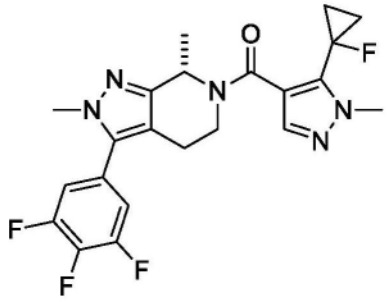
[2206] 以类似于实施例288的方式,使用5-环丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾(中间体80)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{24}F_3N_5O$的质量计算值为443.2;m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.36(s,1H),7.00-6.92(m,2H),5.81(brs,0.53H),5.26-4.74(m,0.74H),4.04(brs,0.56H),3.86-3.73(m,6.27H),3.72-3.56(m,1H),3.40-2.88(m,1H),2.68(brs,1H),2.52-2.13(m,5H),2.13-1.71(m,2H),1.53(s,3H)。

[2207] 实施例334:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-甲基-5-(1-甲基环丙基)吡唑-4-基]甲酮。

[2208] 

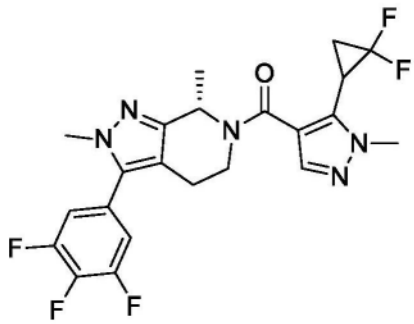
[2209] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-5-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸(中间体71)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸,在40℃下搅拌过夜来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{24}F_3N_5O$的质量计算值为443.2;m/z实测值为444.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.39(s,1H),7.00-6.92(m,2H),6.09-4.55(m,1.48H),4.23-3.72(m,7.90H),3.17(brs,1.10H),2.69(brs,1.09H),2.41(d,J＝14.7Hz,1.14H),1.57(d,J＝9.7Hz,4.93H),1.40(s,3.28H)。

[2210] 实施例335:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(1-氟环丙基)-1-甲基吡唑-4-基]甲酮。

[2211] 

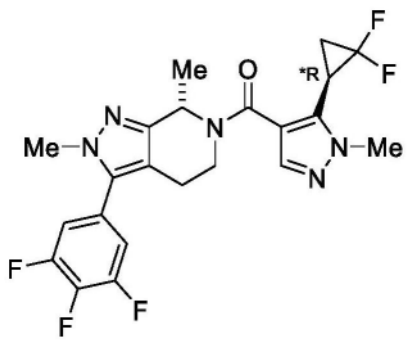
[2212] 以类似于实施例288的方式,使用5-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾(中间体73)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为447.2;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.49(s,1H),6.96(t,J=6.9Hz,2H),5.88(s,0.62H),5.21-4.79(m,0.68H),4.10-3.98(m,3.64H),3.82(s,3H),3.38-2.97(m,1H),2.84-2.56(m,1H),2.53-2.29(m,1H),1.61-1.32(m,5H),1.23-0.99(m,2H)。

[2213] 实施例336:(5-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2214] 

[2215] 以类似于实施例288的方式,使用5-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(中间体75)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_5N_5O$的质量计算值为465.2;m/z实测值为466.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.49(s,1H),7.00-6.93(m,2H),5.76(brs,0.56H),5.25-4.56(m,0.82H),3.86(d,J=52.3Hz,6.89H),3.42-2.97(m,1H),2.81-2.56(m,2.19H),2.43(m,1H),2.01(brs,1H),1.58-1.54(m,3H),1.14-1.06(m,0.69H)。

[2216] 实施例337:(5-((R*)-2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

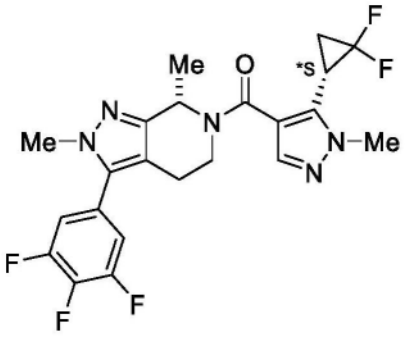
[2217] 

[2218] 通过对外消旋(5-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实施例336)进行手性

SFC纯化,获得作为单一对映体的标题化合物。

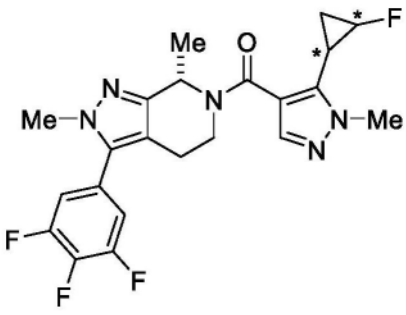
[2219] (固定相:Chiralcel OZ,5μm250×21mm;流动相:40% MeOH,含0.2% TEA,60% CO_2;流量:42mL/min)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_5N_5O$的质量计算值为465.2;m/z实测值为466.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.49(s,1H),7.00-6.93(m,2H),5.76(brs,0.56H),5.25-4.56(m,0.82H),3.86(d,J=52.3Hz,6.89H),3.42-2.97(m,1H),2.81-2.56(m,2.19H),2.43(m,1H),2.01(brs,1H),1.58-1.54(m,3H),1.14-1.06(m,0.69H)。(R*;环丙烷上的绝对立体化学未确定)。

[2220] 实施例338:(5-((S*)-2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2221] 

[2222] 通过对外消旋(5-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实施例336)进行手性SFC纯化,获得作为单一对映体的标题化合物(固定相:Chiralcel OZ,5μm 250×21mm;流动相:40% MeOH,含0.2% TEA,60%CO_2;流量:42mL/min)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_5N_5O$的质量计算值为465.2;m/z实测值为466.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ7.48(s,1H),7.01-6.93(m,2H),5.80(brs,0.56H),5.36-4.64(m,0.91H),4.09(brs,0.63H),3.90(s,3H),3.81(s,3H),3.39-2.97(m,1H),2.81-2.54(m,2.78H),2.47-2.33(m,1H),1.93(brs,1H),1.73-1.46(m,2.20H),1.08(t,J=7.2Hz,1H)。(S*;环丙烷上的绝对立体化学未确定)。

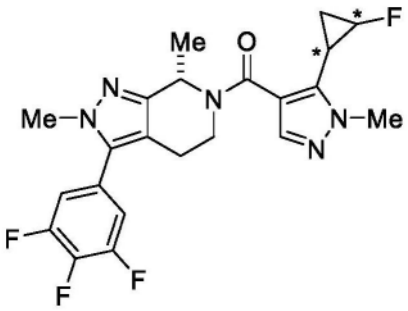
[2223] 实施例339:((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(顺式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

[2224] 

[2225] 以类似于实施例288的方式,使用顺式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾(中间体77)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为447.2;m/z实测值为448.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ7.46(s,1H),7.02-6.90(m,2H),5.81(brs,0.68H),5.18(brs,0.33H),5.00-4.72(m,1.48H),4.04(brs,0.49H),3.92(s,3H),3.81(s,3H),3.33-2.96(m,1H),2.69(brs,1H),2.40(d,J=15.1Hz,1H),1.98(brs,1H),1.55(s,1.47H),1.44-1.04(m,3.62H)。

(在星号标示的立构中心具有相对顺式构型的异构体的混合物)。

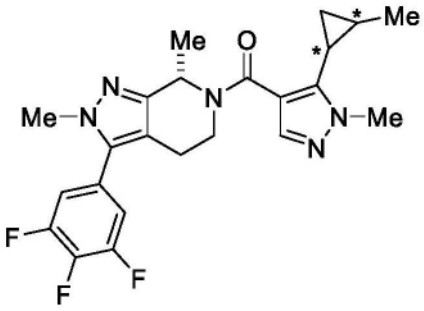
[2226] 实施例340:((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

[2227] 

[2228] 方法A:以类似于实施例288的方式,使用反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾(中间体78)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为447.2;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.42(d,J=3.3Hz,1H),7.00-6.93(m,2H),5.81(brs,0.53H),5.20-4.64(m,1.84H),4.17-3.86(m,3.45H),3.81(s,3H),3.42-2.96(m,1H),2.69(brs,1H),2.42(d,J=15.1Hz,1H),2.32-2.16(m,1H),1.54(s,3.62H),1.13(m,1.38H)。(在星号标示的立构中心具有相对反式构型的异构体的混合物)。

[2229] 方法B:以类似于实施例288的方式,使用反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(中间体79)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸,在36℃下搅拌过夜来制备标题化合物。

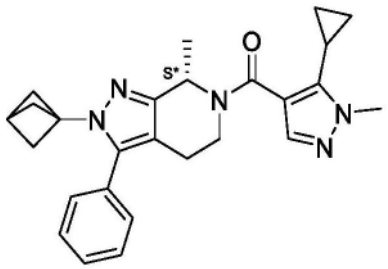
[2230] 实施例341:((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-顺式-5-(2-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-基)甲酮。

[2231] 

[2232] 方法A:以类似于实施例288的方式,使用反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾(中间体78)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为447.2;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.42(d,J=3.3Hz,1H),7.00-6.93(m,2H),5.81(brs,0.53H),5.20-4.64(m,1.84H),4.17-3.86(m,3.45H),3.81(s,3H),3.42-2.96(m,1H),2.69(brs,1H),2.42(d,J=15.1Hz,1H),2.32-2.16(m,1H),1.54(s,3.62H),1.13(m,1.38H)。(在星号标示的立构中心具有相对反式构型的异构体的混合物)。

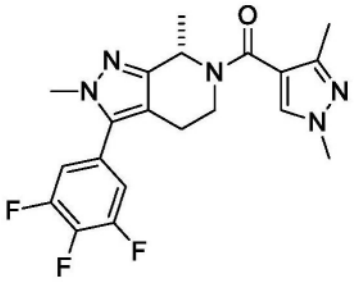
[2233] 方法B:以类似于实施例288的方式,使用反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(中间体79)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸,在36℃下搅拌过夜来制备标题化合物。

[2234] 实施例342:(S*)-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

[2235] 

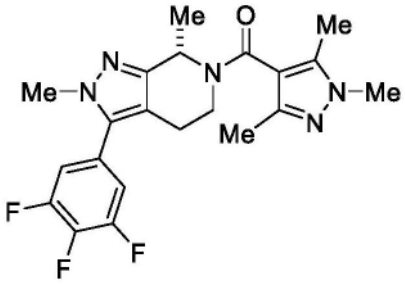
[2236] 通过对外消旋-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(实施例615)进行SFC纯化(固定相:Chiralpak AD,5μm 250×30mm;流动相:20%MeOH,含0.2% TEA,80% CO_2;流量:85mL/min)。MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_5O$的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ7.45-7.36(m,4H),7.33-7.29(m,2H),5.91(brs,0.41H),5.16(brs,0.39H),4.82(brs,0.42H),3.98-3.82(m,3.37H),3.39-2.94(m,1H),2.56(brs,1H),2.43-2.20(m,2H),2.06(s,6H),1.73(s,1H),1.55(brs,3.16H),1.07-0.54(m,4.34H)。(S*:单一对映体,但绝对构型未确定)。

[2237] 实施例343:(1,3-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2238] 

[2239] 以类似于实施例288的方式,使用1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸,在36℃下搅拌过夜来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为403.2;m/z实测值为404.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.42(s,1H),7.01-6.93(m,2H),5.55(brs,1H),4.43(brs,1H),3.85(s,3H),3.81(s,3H),3.18(s,1H),2.76-2.63(m,1H),2.47-2.37(m,1H),2.31(s,3H),1.55(d,J=6.8Hz,3H)。

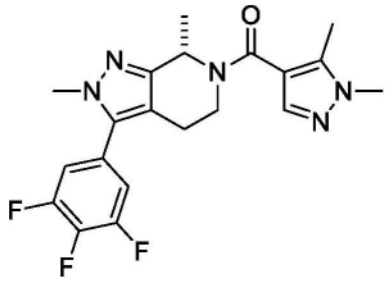
[2240] 实施例344:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)甲酮。

[2241] 

[2242] 以类似于实施例288的方式,使用1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-

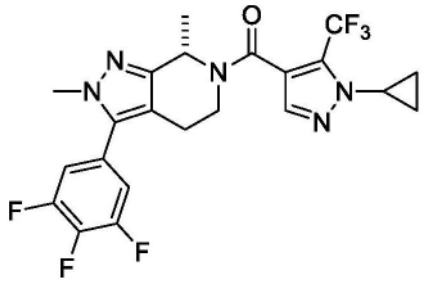
(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸,搅拌过夜来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为417.2;m/z实测值为418.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.00-6.92(m,2H),6.18-3.87(m,2H),3.81(s,3H),3.72(s,3H),3.18(brs,1H),2.62(brs,1H),2.42(d,J=14.3Hz,1H),2.29-2.15(m,6H),1.49(s,3H)。

[2243] 实施例345:(1,5-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2244] 

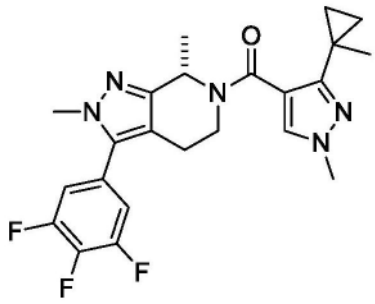
[2245] 以类似于实施例288的方式,使用1,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为403.2;m/z实测值为404.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.50(s,1H),7.01-6.94(m,2H),5.59(brs,1H),4.46(brs,1H),3.80(d,J=5.3Hz,6H),3.20(brs,1H),2.85-2.69(m,1H),2.46-2.36(m,4H),1.58(s,3H)。

[2246] 实施例346:[1-环丙基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2247] 

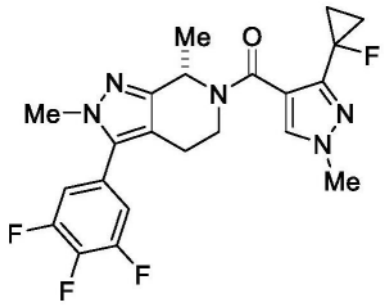
[2248] 以类似于实施例288的方式,使用1-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸钾(中间体81)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_6N_5O$的质量计算值为483.1;m/z实测值为484.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.46-7.43(m,1H),7.02-6.91(m,2H),5.84(q,J=6.7Hz,0.59H),4.92-4.84(m,0.85H),3.85-3.77(m,3H),3.76-3.70(m,0.67H),3.69-3.60(m,1H),3.35-2.97(m,1H),2.79-2.51(m,1H),2.48-2.32(m,1H),1.58-1.53(m,1.77H),1.46(d,J=6.7Hz,1.27H),1.41-1.29(m,2H),1.17-1.07(m,2H)。

[2249] 实施例347:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基-3-(1-甲基环丙基)吡唑-4-基)甲酮。

[2250] 

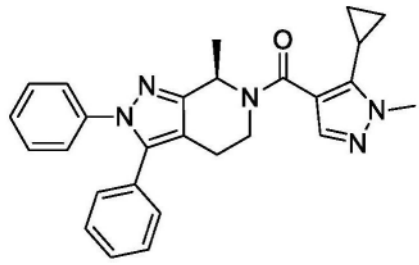
[2251] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-3-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸(中间体72)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸,在40℃下过夜来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{24}F_3N_5O$的质量计算值为443.2;m/z实测值为444.3$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.31(s,1H),7.00-6.92(m,2H),6.15-3.71(m,9H),3.17(brs,1H),2.65(brs,1H),2.40(d,J=15.2Hz,1H),1.71-1.30(m,5H),1.08-0.87(m,2H),0.61(s,2H)。

[2252] 实施例348:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1-氟环丙基)-1-甲基吡唑-4-基]甲酮。

[2253] 

[2254] 以类似于实施例288的方式,使用3-(1-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸钾(中间体74)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为447.2;m/z实测值为448.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.44(s,1H),7.00-6.92(m,2H),5.89(brs,0.76H),5.27-4.72(m,1.05H),4.14-3.98(m,0.53H),3.93-3.76(m,6.13H),3.44-2.95(m,1.41H),2.64(brs,1.23H),2.39(brs,1.22H),1.58(s,1.55H),1.44-1.22(m,2.19H),1.21-1.09(m,2.13H)。

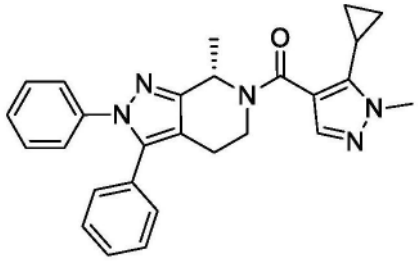
[2255] 实施例349:(R)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[2256] 

[2257] 以类似于实施例288的方式,使用(R)-7-甲基-2,3-二苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体56)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体40)并使用5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O$的质量计算值为437.2;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.45(s,1H),7.40-7.28(m,

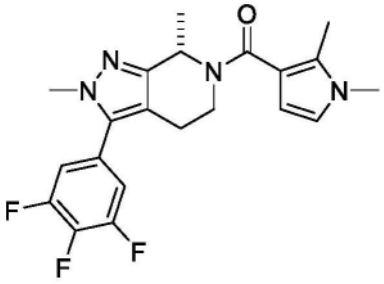
6H),7.24-7.15(m,4H),5.81-5.54(m,1H),5.03-4.47(m,1H),3.85(s,4H),2.87-2.68(m,1H),2.49-2.31(m,1H),1.87(s,1H),1.51(d,J=6.8Hz,3H),0.92(s,2H),0.62(s,2H)。

[2258] 实施例350:(S)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮。

[2259] 

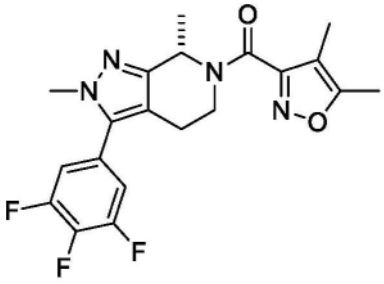
[2260] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-7-甲基-2,3-二苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体55)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体40)并使用5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O$的质量计算值为437.2;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.45(s,1H),7.40-7.28(m,6H),7.24-7.15(m,4H),5.81-5.54(m,1H),5.03-4.47(m,1H),3.85(s,4H),2.87-2.68(m,1H),2.49-2.31(m,1H),1.87(s,1H),1.51(d,J=6.8Hz,3H),0.92(s,2H),0.62(s,2H)。

[2261] 实施例351:(1,2-二甲基吡咯-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2262] 

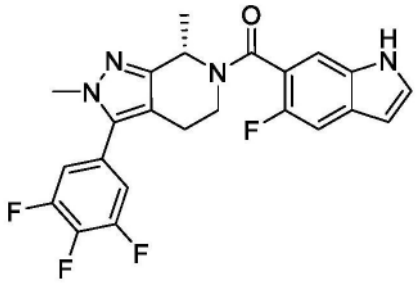
[2263] 以类似于实施例288的方式,使用1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为402.2;m/z实测值为403.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.01-6.93(m,2H),6.47(d,J=2.9Hz,1H),6.13(d,J=2.9Hz,1H),5.61(brs,1H),4.52(brs,1H),3.80(s,3H),3.51(s,3H),3.15(brs,1H),2.82-2.71(m,1H),2.40(dd,J=15.2,3.9Hz,1H),2.31(s,3H),1.57-1.54(m,3H)。

[2264] 实施例352:(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2265] 

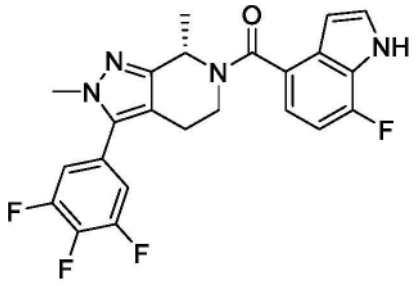
[2266] 以类似于实施例288的方式,使用4,5-二甲基异噁唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为404.1;m/z实测值为405.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.02-6.94(m,2H),5.87(q,J=6.8Hz,0.61H),5.25(q,J=6.7Hz,0.39H),4.93-4.86(m,0.40H),4.24-4.16(m,0.62H),3.83(s,1.83H),3.78(s,1.15H),3.38-3.25(m,0.62H),3.13-3.04(m,0.39H),2.90-2.70(m,1H),2.53-2.44(m,0.43H),2.43-2.33(m,3.63H),2.02(s,1.89H),1.96(s,1.19H),1.63-1.58(m,3H)。

[2267] 实施例353:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲哚-6-基)甲酮。

[2268] 

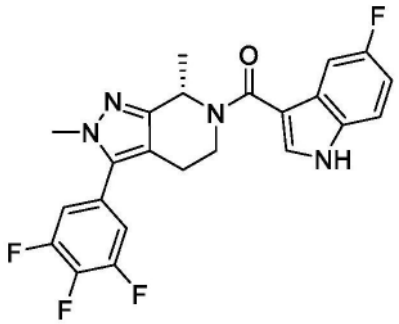
[2269] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-1H-吲哚-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.32(s,1H),7.61-7.27(m,5H),6.51-6.45(m,1H),5.65(br s,0.66H),4.77-4.62(m,0.59H),3.86-3.70(m,3H),3.63-3.55(m,0.68H),3.12-3.01(m,0.31H),2.82-2.58(m,1H),2.38-2.26(m,0.71H),1.54-1.30(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2270] 实施例354:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-1H-吲哚-4-基)甲酮。

[2271] 

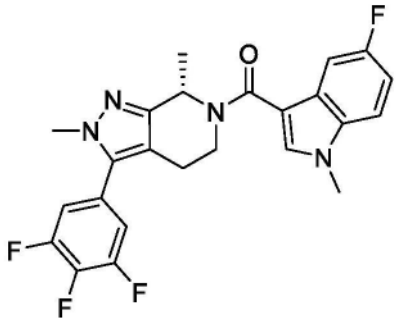
[2272] 以类似于实施例288的方式,使用7-氟-1H-吲哚-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.49(s,1H),7.30-7.24(m,1H),7.07(dd,J=8.0,4.4Hz,1H),7.01-6.89(m,3H),6.56(s,1H),6.15-5.76(m,0.37H),5.29-4.68(m,0.62H),3.97-3.63(m,3.64H),3.20(br s,1H),2.97-2.16(m,1.85H),1.79-1.33(m,3H)。

[2273] 实施例355:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮。

[2274] 

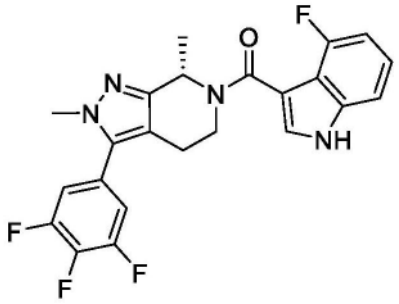
[2275] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-1H-吲哚-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.71(s,1H),7.82(s,1H),7.60-7.52(m,2H),7.46(dd,J=8.8,4.6Hz,1H),7.42(dd,J=10.1,2.6Hz,1H),7.02(td,J=9.1,2.6Hz,1H),5.58-5.44(m,1H),4.45-4.28(m,1H),3.80(s,3H),3.34-3.20(m,1H),2.96-2.86(m,1H),2.46-2.39(m,1H),1.51(d,J=6.7Hz,3H)。

[2276] 实施例356:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1-甲基-吲哚-3-基)甲酮。

[2277] 

[2278] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-1-甲基-1H-吲哚-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_4N_4O$的质量计算值为456.2;m/z实测值为457.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.85(s,1H),7.59-7.50(m,3H),7.47(dd,J=10.0,2.6Hz,1H),7.09(td,J=9.2,2.6Hz,1H),5.55-5.46(m,1H),4.45-4.31(m,1H),3.87(s,3H),3.80(s,3H),2.96-2.83(m,1H),2.47-2.41(m,1H),1.51(d,J=6.8Hz,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

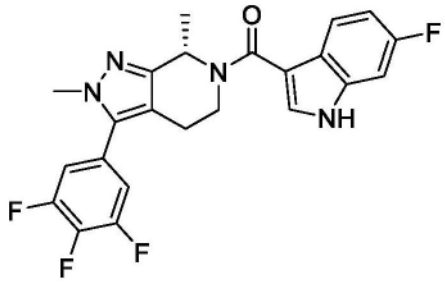
[2279] 实施例357:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮。

[2280] 

[2281] 以类似于实施例288的方式,使用4-氟-1H-吲哚-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O$的质量计算

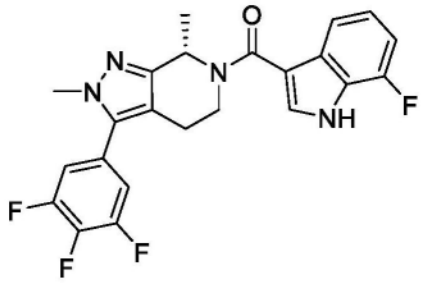
值为442.1;m/z实测值为443.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.74(s,1H),7.60(s,1H),7.57-7.46(m,2H),7.31-7.27(m,1H),7.13(td,J＝8.0,5.1Hz,1H),6.83(dd,J＝11.0,7.8Hz,1H),5.77-5.32(m,1H),4.25-3.71(m,4H),3.29-3.13(m,1H),2.75-2.62(m,1H),2.41-2.28(m,1H),1.43(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2282] 实施例358:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮。

[2283] 

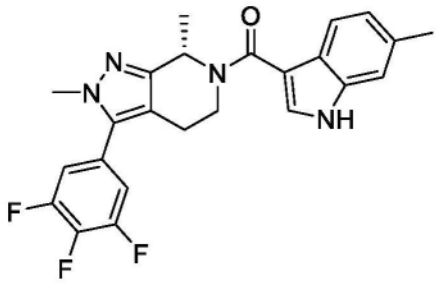
[2284] 以类似于实施例288的方式,使用6-氟-1H-吲哚-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.63(s,1H),7.76-7.67(m,2H),7.60-7.52(m,2H),7.23(dd,J＝9.8,2.4Hz,1H),6.99-6.93(m,1H),5.57-5.43(m,1H),4.43-4.27(m,1H),3.80(s,3H),3.31-3.19(m,1H),2.94-2.84(m,1H),2.46-2.38(m,1H),1.50(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2285] 实施例359:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮。

[2286] 

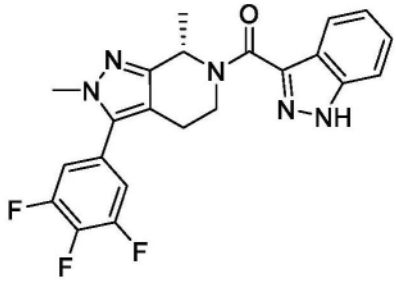
[2287] 以类似于实施例288的方式,使用7-氟-1H-吲哚-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),7.76(s,1H),7.60-7.52(m,2H),7.50(d,J＝7.9Hz,1H),7.09-6.97(m,2H),5.51(br s,1H),4.31(br s,1H),3.80(s,3H),3.30-3.20(m,1H),2.95-2.84(m,1H),2.45-2.38(m,1H),1.50(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2288] 实施例360:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基-1H-吲哚-3-基)甲酮*TFA盐。

[2289] 

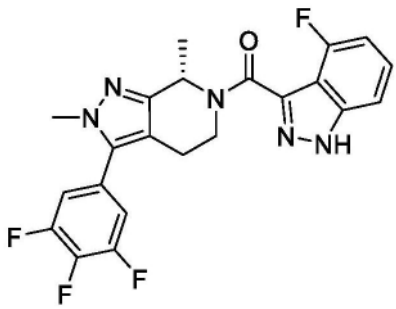
[2290] 以类似于实施例288的方式,使用6-甲基-1H-吲哚-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为438.2;m/z实测值为439.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.44-11.39(m,1H),7.62(d,J=2.7Hz,1H),7.59-7.52(m,3H),7.25-7.21(m,1H),6.95-6.89(m,1H),5.56-5.47(m,1H),4.40-4.29(m,1H),3.79(s,3H),3.29-3.18(m,1H),2.92-2.82(m,1H),2.45-2.37(m,4H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。

[2291] 实施例361:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吲唑-3-基)甲酮。

[2292] 

[2293] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吲唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ10.44-10.11(m,1H),8.18(d,J=8.2Hz,1H),7.54-7.48(m,1H),7.47-7.39(m,1H),7.31-7.22(m,1H),7.03-6.93(m,2H),6.17-5.91(m,1H),5.05-4.87(m,1H),3.92-3.72(m,3H),3.40-3.10(m,1H),3.04-2.82(m,1H),2.57-2.39(m,1H),1.78-1.61(m,3H)。

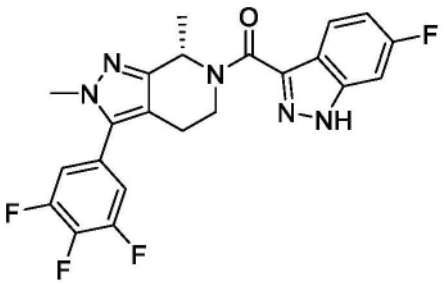
[2294] 实施例362:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮*TFA盐。

[2295] 

[2296] 以类似于实施例288的方式,使用4-氟-1H-吲唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.76-13.66(m,1H),7.60-7.50(m,2H),7.47-7.38(m,2H),6.98-6.91(m,1H),5.68(q,J=6.7Hz,0.64H),5.08-5.01(m,0.36H),4.79-

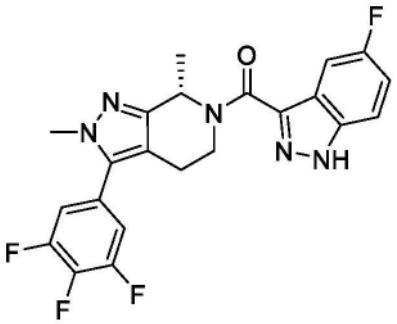
4.72(m,0.39H),3.84-3.72(m,3H),3.15-3.07(m,0.42H),2.81-2.67(m,1H),2.39-2.32(dd,J=3.7,2.0Hz,0.57H),1.51(d,J=6.8Hz,2H),1.45(d,J=6.7Hz,1H)。(未报告可与水和DMSO重叠的H)。

[2297] 实施例363:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮。

[2298] 

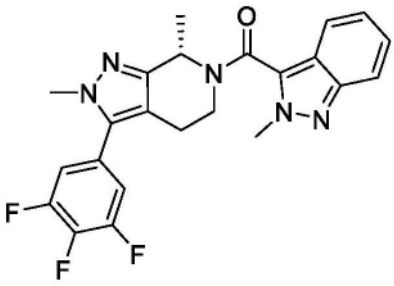
[2299] 以类似于实施例288的方式,使用6-氟-1H-吲唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.63(s,1H),8.04-7.98(m,1H),7.59-7.51(m,2H),7.42(dd,J=9.4,2.2Hz,1H),7.11(td,J=9.2,2.2Hz,1H),6.09-5.96(m,0.38H),5.75-5.63(m,0.56H),5.00-4.69(m,1H),3.86-3.71(m,3H),3.16-3.04(m,0.43H),2.94-2.74(m,1H),1.63-1.46(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2300] 实施例364:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮。

[2301] 

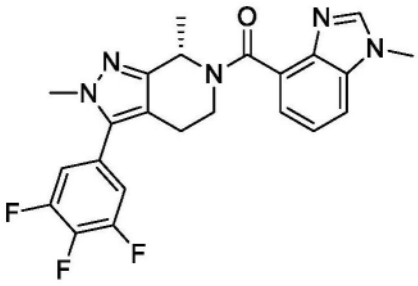
[2302] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-1H-吲唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.72(s,1H),7.73-7.65(m,2H),7.59-7.51(m,2H),7.33(td,J=9.1,2.5Hz,1H),6.19-6.07(m,0.36H),5.74-7.63(m,0.53H),5.10-5.00(m,0.53H),4.80-4.69(m,0.40H),3.86-3.72(m,3H),3.16-3.03(m,0.42H),2.95-2.74(m,1H),1.67-1.45(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2303] 实施例365:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲基吲唑-3-基]甲酮。

[2304] 

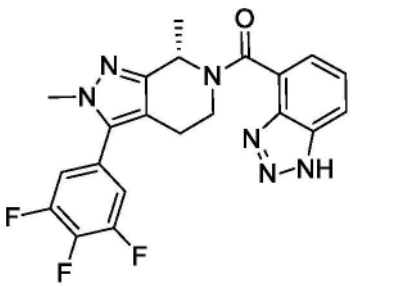
[2305] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基-2H-吲唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.72-7.68(m,1H),7.65-7.46(m,3H),7.35-7.29(m,1H),7.21-7.13(m,1H),5.90-5.50(m,0.58H),4.15(s,3H),3.88-3.63(m,3.5H),3.52-3.32(m,0.76H),2.88-2.65(m,0.73H),1.69-1.34(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2306] 实施例366:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-甲基苯并咪唑-4-基]甲酮。

[2307] 

[2308] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.30-9.04(m,1H),8.05-7.90(m,1H),7.76-7.68(m,1H),7.68-7.61(m,1H),7.34-7.24(m,2H),6.00-5.71(m,1H),4.13(s,3H),3.98-3.59(m,4H),3.49-3.34(m,1H),3.07-2.73(m,1H),2.64-2.29(m,1H),1.65(s,3H)。

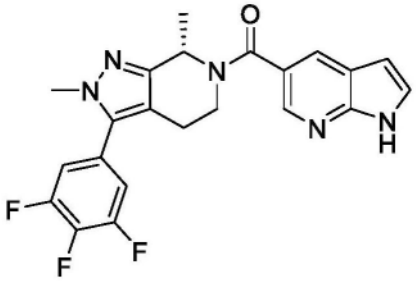
[2309] 实施例367:1H-苯并三唑-4-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2310] 

[2311] 以类似于实施例288的方式,使用1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.01-7.90(m,1H),7.52(dd,J=8.3,7.0Hz,1H),7.47-7.39(m,1H),7.35-7.22(m,2H),5.96-5.77(m,1H),3.99-3.61(m,

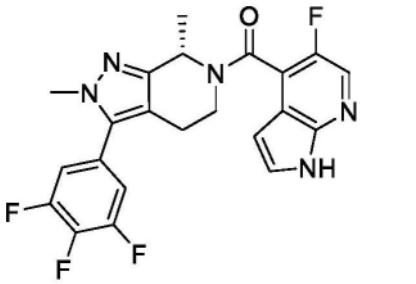
4H),3.42-3.34(m,1H),2.89-2.73(m,1H),2.67-2.24(m,1H),1.67(s,3H)。

[2312] 实施例368:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮。

[2313] 

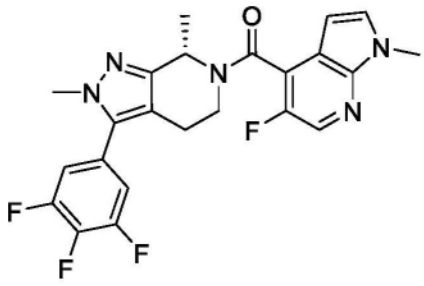
[2314] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),8.32-8.26(m,1H),8.06(d,J=2.0Hz,1H),7.61-7.51(m,3H),6.56-6.51(m,1H),5.55(br s,1H),3.92-3.67(m,3.64H),2.97-2.82(m,1H),2.44-2.32(m,0.87H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2315] 实施例369:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。

[2316] 

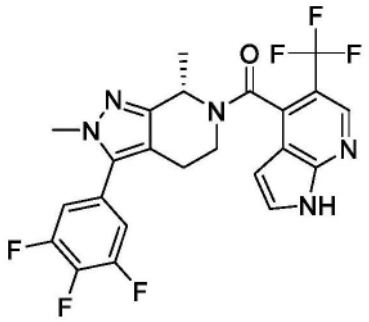
[2317] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.00-8.86(m,1H),8.32-8.16(m,1H),7.47-7.29(m,1H),7.04-6.87(m,2H),6.59-6.23(m,1H),6.06-5.95(m,0.65H),5.11-5.01(m,0.39H),4.90-4.75(s,0.39H),3.85(s,2H),3.81-3.71(m,1H),3.65(dd,J=13.8,5.1Hz,0.67H),3.46-3.25(m,0.65H),3.19-3.08(m,0.37H),2.91-2.74(m,0.71H),2.60-2.43(m,0.66H),2.40-2.24(m,0.66H),1.73-1.30(m,3H)。

[2318] 实施例370:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。

[2319] 

[2320] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为457.1;m/z实测值为458.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.43-8.30(m,1H),7.75-7.47(m,3H),6.46-6.13(m,1H),5.71(q,J=6.7Hz,0.63H),4.85-4.75(m,0.33H),4.64-4.51(m,0.34H),3.90-3.68(m,6H),3.51-3.41(m,0.74H),3.18-3.05(m,0.33H),2.98-2.87(m,0.33H),2.79-2.69(m,0.15H),2.37-2.24(m,0.64H),1.60-1.21(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

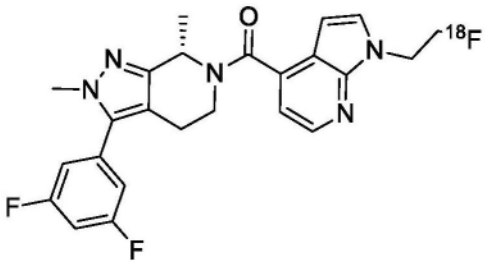
[2321] 实施例371:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮*TFA盐。

[2322] 

[2323] 步骤A:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。以类似于实施例288的方式,使用5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(中间体60)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{31}F_6N_5O_2Si$的质量计算值为623.2;m/z实测值为624.3$[M+H]^+$。

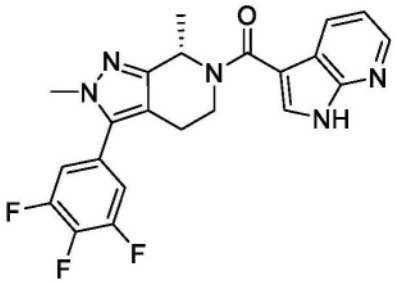
[2324] 步骤B:(S)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。将TFA(0.09mL,1.3mmol)加入到(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮(78.5mg,0.13mmol)在DCM(1.7mL)中的混合物中。6天后,将反应混合物减压浓缩,并且将氨(7N的MeOH溶液,1.8mL,126mmol)加入到粗制材料中。在完成后,将反应混合物减压浓缩。加入MeOH,滤出固体。对滤液进行纯化(制备型HPLC,方法A,然后方法E)得到标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{17}F_6N_5O$的质量计算值为493.1;m/z实测值为494.2$[M+H]^+$。

[2325] 实施例372:[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-[18F]氟乙基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。

[2326] 

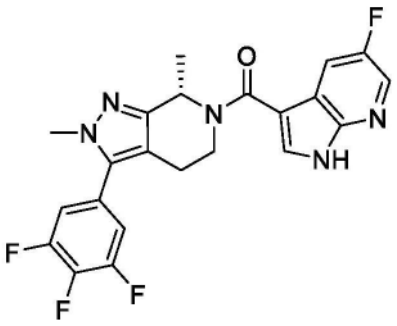
[2327] 以类似于实施例140的方式,在步骤B中使用(S)-2-(4-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(中间体131)代替(S)-2-(3-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)苯氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯来制备标题化合物。

[2328] 实施例373:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮。

[2329] 

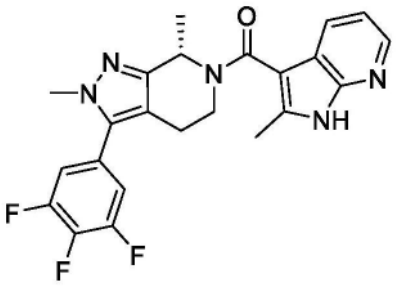
[2330] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.18(s,1H),8.29(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),8.10(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.87(s,1H),7.60-7.52(m,2H),7.16(dd,J=7.9,4.7Hz,1H),5.58-5.44(m,1H),4.43-4.27(m,1H),3.80(s,3H),2.98-2.86(m,1H),1.51(d,J=6.8Hz,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2331] 实施例374:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮。

[2332] 

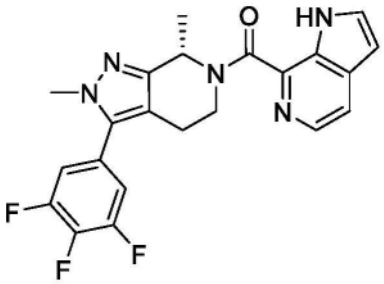
[2333] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.38(s,1H),8.31-8.27(m,1H),7.99(s,1H),7.90(dd,J=9.4,2.8Hz,1H),7.60-7.51(m,2H),5.58-5.45(m,1H),4.45-4.29(m,1H),3.80(s,3H),3.01-2.87(m,1H),2.47-2.40(m,1H),1.51(d,J=6.8Hz,3H)。

[2334] 实施例375:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮。

[2335] 

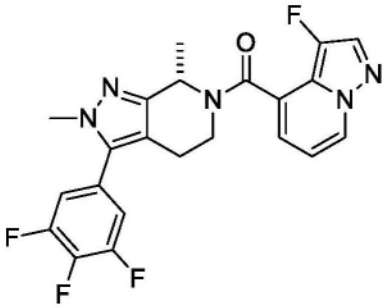
[2336] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 11.93(s,1H),8.18(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),7.74-7.64(m,1H),7.59-7.49(m,2H),7.08(dd,J=7.9,4.7Hz,1H),5.53(s,1H),4.07(s,1H),3.80(s,3H),2.72-2.62(m,1H),2.44-2.32(m,4),1.44(d,J=6.8Hz,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2337] 实施例376:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)甲酮。

[2338] 

[2339] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(T3P®)和DMF分别代替HATU和DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。

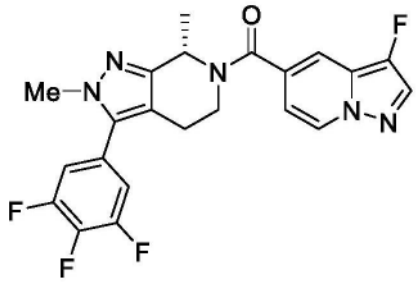
[2340] 实施例377:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮。

[2341] 

[2342] 以类似于实施例288的方式,使用3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸(中间体69)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.32(d,J=7.0Hz,1H),

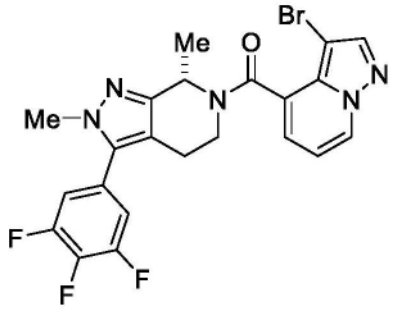
7.90-7.77(m,1H),7.11-7.03(m,1H),7.02-6.92(m,2H),6.82-6.73(m,1H),5.94(q,J＝6.7Hz,0.58H),5.03-4.82(m,0.76H),3.89-3.74(m,3H),3.74-3.65(m,0.64H),3.35(t,J＝14.3Hz,0.58H),3.18-3.03(m,0.37H),2.91-2.78(m,0.38H),2.67-2.45(m,1H),2.32(d,J＝14.7Hz,0.58H),1.64(d,J＝6.7Hz,1.84H),1.46(d,J＝6.1Hz,1.15H)。

[2343] 实施例378:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮。

[2344] 

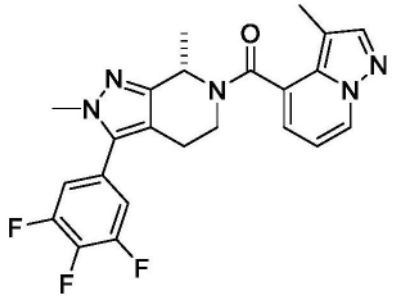
[2345] 以类似于实施例288的方式,使用3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸(中间体70)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.70-8.61(m,1H),8.20(d,J＝3.5Hz,1H),7.77(dd,J＝1.8,1.1Hz,1H),7.60-7.48(m,2H),6.90(d,J＝7.2Hz,1H),5.56(s,1H),4.72(d,J＝112.4Hz,1H),3.90-3.62(m,4H),2.86(s,1H),2.42-2.32(m,1H),1.48(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2346] 实施例379:(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2347] 

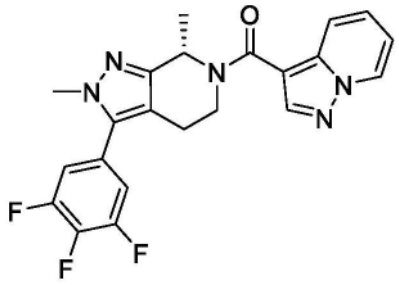
[2348] 以类似于实施例288的方式,使用3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}BrF_3N_5O$的质量计算值为503.1;m/z实测值为504.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.48(d,J＝7.0Hz,1H),8.02-7.86(m,1H),7.20-7.09(m,1H),7.03-6.90(m,2H),6.89-6.76(m,1H),6.01-5.90(m,0.63H),5.08-4.93(m,0.49H),4.66(q,J＝6.7Hz,0.25H),3.87-3.72(m,3H),3.63(dd,J＝14.0,4.6Hz,0.24H),3.52(dd,J＝13.9,4.8Hz,0.38H),3.40-3.28(m,0.62H),3.20-3.05(m,0.37H),3.01-2.71(m,0.61H),2.63-2.47(m,0.77H),2.36-2.28(m,0.38H),2.22-2.15(m,0.23H),1.71(d,J＝6.8Hz,1.19H),1.65(d,J＝6.8Hz,0.79H),1.49-1.40(m,1.16H)。

[2349] 实施例380:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮。

[2350] 

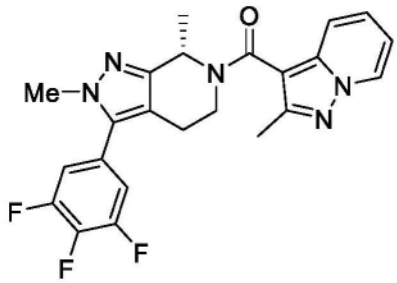
[2351] 向(S)-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮(实施例379)(81mg,0.16mmol)、碳酸钾(67mg,0.48mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(19mg,16.1μmol)的DMF(0.36mL)悬浮液中加入三甲基环三硼氧烷(51μL,0.36mmol)。在真空下用空气吹扫顶部空间,然后用氮气回填三次,然后将反应加热至100℃并保持16小时。冷却至室温后,加入EtOAc和H_2O,然后分离水层并用EtOAc(3次)萃取。将合并的有机物用盐水(×5)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过SFC(固定相:Chiralcel OZ,5μm250×21mm,流动相:38% MeOH,含0.2% TEA,62% CO_2)纯化材料,以得到标题化合物,收率为20%。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.48-8.41(m,1H),7.86-7.68(m,1H),7.10-6.83(m,3H),6.80-6.64(m,1H),5.95(m,0.59H),5.30(s,0.21H),5.12-4.97(m,0.51H),4.73(m,0.29H),3.91-3.70(m,3.20H),3.62(dd,J=14.0,5.0Hz,0.43H),3.36-3.21(m,0.59H),3.09(m,0.39H),2.81(m,0.38H),2.70-2.39(m,0.93H),2.38-2.21(m,2.17H),2.14(s,0.47H),2.04(s,0.96H),1.69-1.61(m,1.78H),1.48(d,J=6.5Hz,0.93H),1.32(d,J=6.7Hz,0.31H)。

[2352] 实施例381:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮*TFA盐。

[2353] 

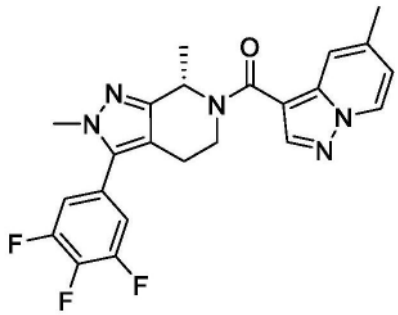
[2354] 以类似于实施例288的方式,使用吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.82-8.78(m,1H),8.33(s,1H),7.94-7.90(m,1H),7.61-7.53(m,2H),7.47-7.41(m,1H),7.07(td,J=6.9,1.4Hz,1H),5.54-5.43(m,1H),4.40-4.28(m,1H),3.80(s,3H),3.37-3.24(m,1H),3.06-2.92(m,1H),2.48-2.43(m,1H),1.58-1.46(m,3H)。

[2355] 实施例382:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2356] 

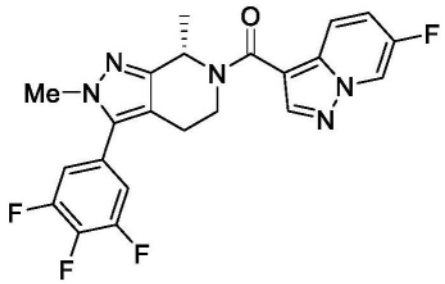
[2357] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.70-8.60(m,1H),7.60-7.51(m,2H),7.45(d,J=8.9Hz,1H),7.37-7.30(m,1H),7.00-6.90(m,1H),4.08(q,J=5.2Hz,1H),3.81(s,3H),3.17(d,J=4.8Hz,2H),2.76-2.63(m,1H),2.40-2.35(m,4H),1.45(d,J=6.8Hz,3H)。

[2358] 实施例383:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2359] 

[2360] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.66(m,1H),8.25(s,1H),7.72-7.70(m,1H),7.60-7.53(m,2H),6.91(dd,J=7.0,2.0Hz,1H),5.54-5.42(m,1H),4.41-4.26(m,1H),3.80(s,3H),3.04-2.92(m,1H),2.41-2.39(m,3H),1.52(d,J=6.7Hz,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

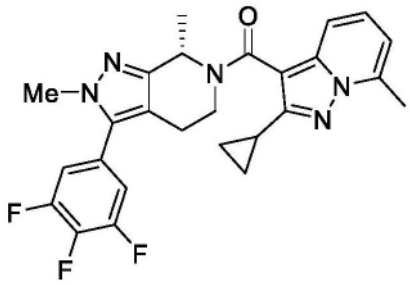
[2361] 实施例384:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2362] 

[2363] 以类似于实施例288的方式,使用6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18-9.09(m,1H),8.36(s,

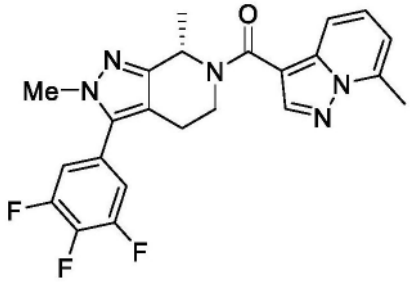
1H),8.03-7.85(m,1H),7.63-7.48(m,3H),5.49(s,1H),4.34(s,1H),3.80(s,3H),2.99(s,1H),2.49-2.29(m,2H),1.53(d,J=6.7Hz,3H)。

[2364] 实施例385:(2-环丙基-7-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2365] 

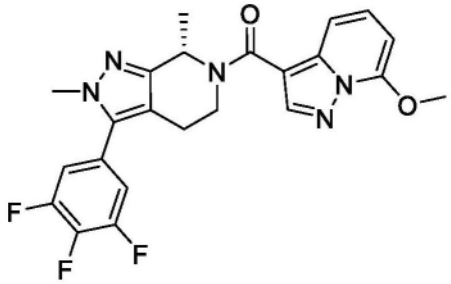
[2366] 以类似于实施例288的方式,使用2-环丙基-7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸(中间体83)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{24}F_3N_5O$的质量计算值为479.2;m/z实测值为480.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.54(dd,J=8.7,6.6Hz,2H),7.37-7.20(m,2H),6.89-6.78(m,1H),5.55(s,1H),4.16-4.01(m,1H),3.80(s,3H),3.24-3.18(m,1H),2.62(s,4H),2.44-2.28(m,1H),2.15-1.94(m,1H),1.45(d,J=6.6Hz,3H),1.04-0.93(m,4H)。

[2367] 实施例386:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2368] 

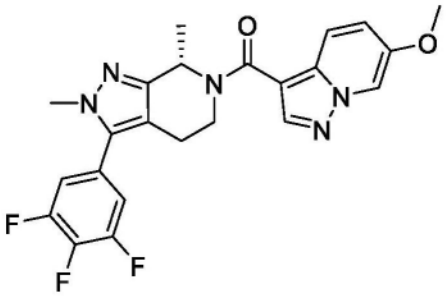
[2369] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,1H),7.88-7.75(m,1H),7.63-7.51(m,2H),7.39(dd,J=8.9,6.9Hz,1H),7.03-6.94(m,1H),5.60-5.42(m,1H),4.45-4.25(m,1H),3.80(s,3H),3.29-3.16(m,1H),3.05-2.89(m,1H),2.73(s,3H),2.49-2.41(m,1H),1.53(d,J=6.7Hz,3H)。

[2370] 实施例387:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2371] 

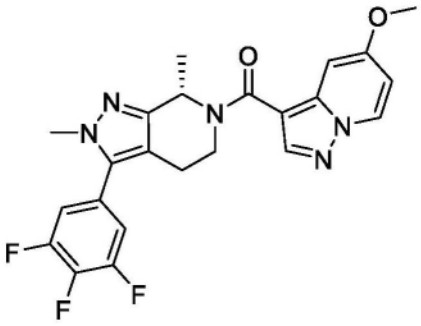
[2372] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.15(s,1H),7.68(dd,J=8.8,1.1Hz,1H),7.32(dd,J=8.9,7.5Hz,1H),7.02-6.95(m,2H),6.26-6.22(m,1H),5.76-5.61(m,1H),4.66-4.50(m,1H),4.18(s,3H),3.81(s,3H),3.38-3.19(m,1H),2.91-2.81(m,1H),2.54-2.45(m,1H),1.67(d,J=6.8Hz,3H)。

[2373] 实施例388:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮*TFA盐。

[2374] 

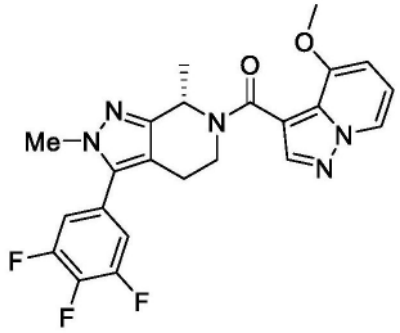
[2375] 以类似于实施例288的方式,使用6-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.53-8.51(m,1H),8.23(s,1H),7.86-7.82(m,1H),7.60-7.53(m,2H),7.25(dd,J=9.6,2.2Hz,1H),5.53-5.43(m,1H),4.42-4.31(m,1H),3.85(s,3H),3.80(s,3H),3.37-3.22(m,1H),3.05-2.92(m,1H),2.48-2.42(m,1H),1.59-1..46(m,3H)。

[2376] 实施例389:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2377] 

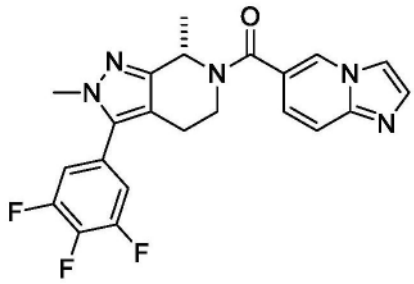
[2378] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=7.5Hz,1H),8.23(s,1H),7.61-7.52(m,2H),7.25-7.21(m,1H),6.74(dd,J=7.5,2.8Hz,1H),5.51-5.42(m,1H),4.42-4.31(m,1H),3.86(s,3H),3.80(s,3H),3.06-2.94(m,1H),1.58-1.46(m,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2379] 实施例390:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2380] 

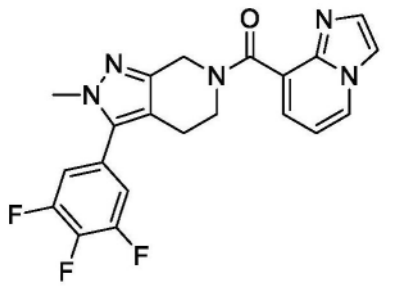
[2381] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.36(d,J=6.8Hz,1H),8.02(s,1H),7.61-7.42(m,2H),7.00-6.58(m,2H),5.81-5.50(m,1H),4.16-3.95(m,1H),3.92-3.58(m,6H),3.57-3.41(m,1H),3.21-3.09(m,2H),1.54-1.21(m,3H)。

[2382] 实施例391:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-甲酮。

[2383] 

[2384] 以类似于实施例288的方式,使用咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.38(s,1H),7.71(d,J=1.0Hz,1H),7.69-7.60(m,2H),7.24-7.20(m,1H),7.01-6.93(m,2H),3.81(s,3H),3.28(brs,1H),2.79(brs,1H),2.50-2.42(m,1H),1.65-1.57(m,5H)。

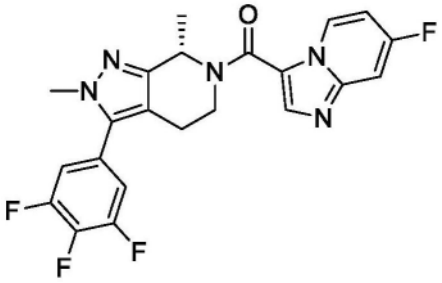
[2385] 实施例392:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基-甲酮。

[2386] 

[2387] 以类似于实施例288的方式,使用咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.2;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.56(m,1H),8.08-7.98(m,1H),7.63-7.46(m,3H),7.28-7.18(m,1H),6.96(t,J=6.8Hz,1H),5.66(q,J=6.7Hz,1H),4.85-4.55(m,1H),3.86-3.69(m,3H),3.25-3.00(m,1H),2.83-2.63(m,1H),2.33-2.14(m,1H),

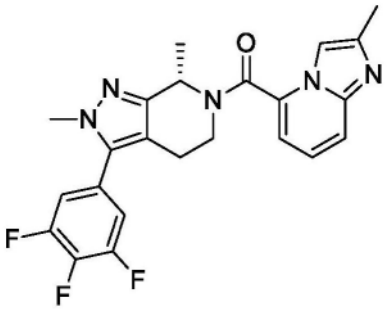
1.42(dd,J＝68.2,6.8Hz,3H)。

[2388] 实施例393:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2389] 

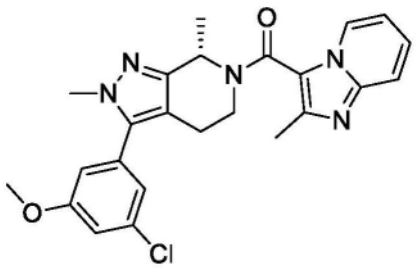
[2390] 以类似于实施例288的方式,使用7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(中间体84)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.2;m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01-8.90(m,1H),8.09(s,1H),7.66-7.47(m,3H),7.25-7.02(m,1H),5.60-4.39(m,3H),3.85-3.73(m,3H),3.48-3.34(m,1H),3.15-2.95(m,1H),1.56(d,J＝6.7Hz,3H)。

[2391] 实施例394:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲酮。

[2392] 

[2393] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61-7.45(m,4H),7.32-7.21(m,1H),7.00(dd,J＝6.9,1.1Hz,1H),5.70-5.50(m,1H),4.96-4.16(m,1H),3.91-3.55(m,4H),2.96-2.73(m,1H),2.44-2.23(m,4H),1.55(s,3H)。

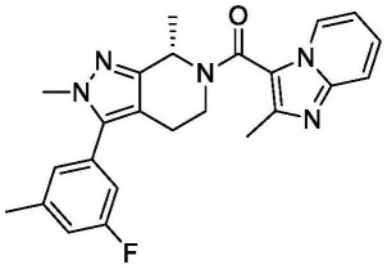
[2394] 实施例395:[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2395] 

[2396] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体41)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体40)并使用2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧

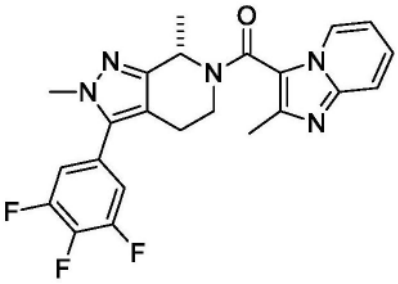
酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{24}ClN_5O_2$的质量计算值为449.2;m/z实测值为450.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.34(d,J=6.9Hz,1H),7.56(dt,J=9.0,1.2Hz,1H),7.41-7.30(m,1H),7.15-7.08(m,2H),7.03-6.91(m,2H),5.68-5.47(m,1H),4.17-3.94(m,1H),3.89-3.71(m,6H),3.47-3.36(m,1H),2.71(d,J=12.0Hz,1H),2.46-2.32(m,4H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。

[2397] 实施例396:[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2398] 

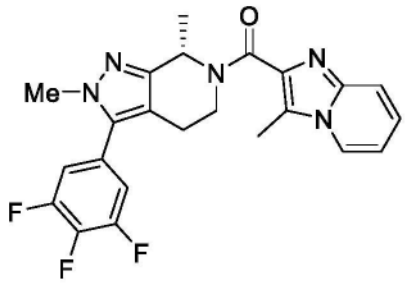
[2399] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体42)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体40)并使用2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{24}FN_5O$的质量计算值为417.5;m/z实测值为418.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d 8.39-8.28(m,1H),7.61-7.50(m,1H),7.37-7.29(m,1H),7.21-7.06(m,3H),7.03-6.90(m,1H),5.68-5.50(m,1H),4.14-3.95(m,1H),3.80(s,3H),3.46-3.34(m,1H),2.69(t,J=12.4Hz,1H),2.47-2.41(m,1H),2.39-2.33(m,6H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。

[2400] 实施例397:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2401] 

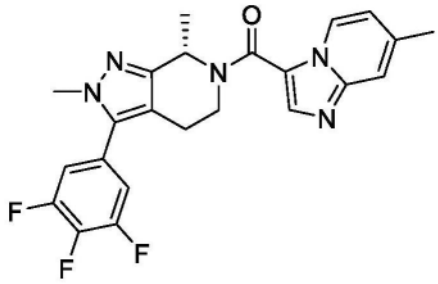
[2402] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.38(s,1H),7.56(d,J=9.0Hz,1H),7.26(m,1H),6.97(brs,2H),6.86(t,J=6.1Hz,1H),5.90(brs,1H),4.89(brs,0.3H),4.25(brs,0.78H),3.84(s,3H),3.42(brs,1H),2.62(m,4.90H),1.62(s,3H)。

[2403] 实施例398:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲酮。

[2404] 

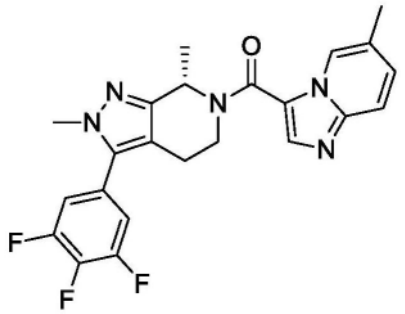
[2405] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.33(d,J=6.9Hz,1H),7.66-7.49(m,3H),7.41-7.27(m,1H),7.10-6.98(m,1H),5.98-5.58(m,1H),4.82-4.65(m,1H),3.88-3.69(m,3H),3.10-2.67(m,2H),2.58(s,3H),2.45-2.34(m,1H),1.58-1.42(m,3H)。

[2406] 实施例399:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2407] 

[2408] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84-8.80(m,1H),8.02(s,1H),7.62-7.53(m,2H),7.52-7.49(m,1H),6.95(dd,J=7.2,1.8Hz,1H),5.51(q,J=6.7Hz,1H),4.49-4.40(m,1H),3.81(s,3H),3.12-2.97(m,1H),2.42-2.39(m,3H),1.55(d,J=6.7Hz,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

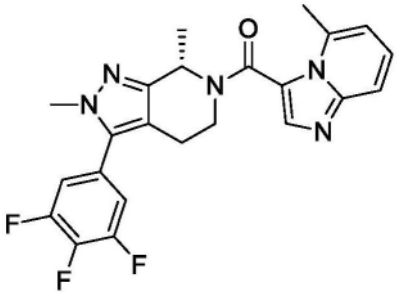
[2409] 实施例400:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2410] 

[2411] 以类似于实施例288的方式,使用6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.76-8.68(m,1H),8.03(s,1H),7.67-7.53(m,3H),7.32(dd,J=9.2,1.8Hz,1H),5.57-5.45(m,1H),4.51-4.38(m,1H),

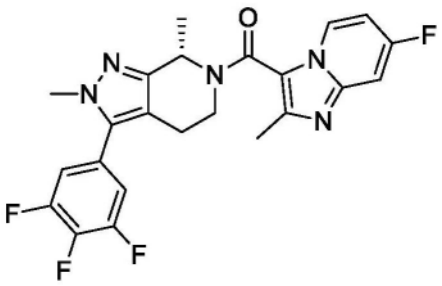
3.81(s,3H),3.20-2.99(m,2H),2.49-2.45(m,1H),2.37-2.30(m,3H),1.56(d,J＝6.7Hz,3H)。

[2412] 实施例401:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2413] 

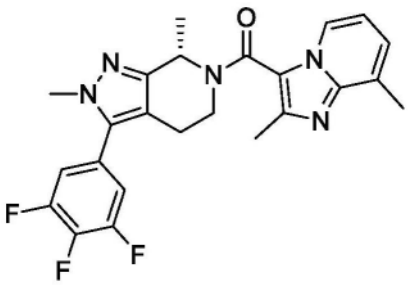
[2414] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸锂(I)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.91(s,1H),7.63-7.53(m,3H),7.36(t,J＝7.9Hz,1H),6.90(d,J＝6.9Hz,1H),5.58(s,1H),4.09(s,1H),3.80(d,J＝39.8Hz,3H),3.21-2.72(m,3H),2.54(s,2H),2.40(d,J＝15.6Hz,1H),1.51(d,J＝6.7Hz,3H)。

[2415] 实施例402:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2416] 

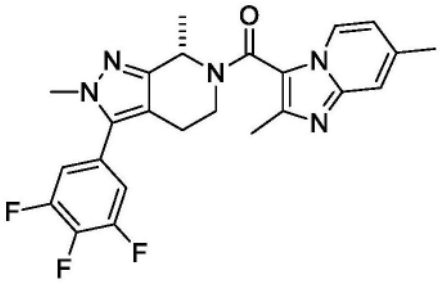
[2417] 以类似于实施例288的方式,使用7-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾(中间体85)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为457.2;m/z实测值为458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.40(dd,J＝7.6,5.8Hz,1H),7.60-7.38(m,3H),7.13-6.86(m,1H),5.70-5.37(m,1H),4.16-3.96(m,1H),3.82(s,3H),3.50-3.34(m,1H),2.80-2.67(m,1H),2.46-2.40(m,1H),2.35(s,3H),1.49(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2418] 实施例403:(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2419] 

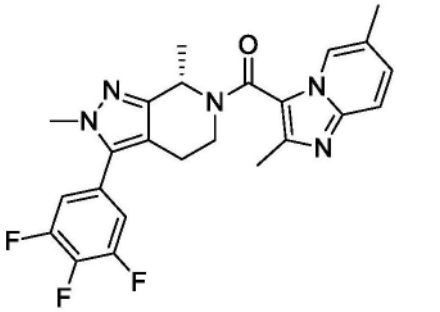
[2420] 以类似于实施例288的方式,使用2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为453.2;m/z实测值为454.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=6.8Hz,1H),7.55(dd,J=8.7,6.7Hz,2H),7.16(dt,J=6.9,1.2Hz,1H),6.88(t,J=6.9Hz,1H),5.57(s,1H),4.17-3.94(m,1H),3.81(s,3H),3.46-3.35(m,1H),2.81-2.63(m,1H),2.49(s,3H),2.37(s,4H),1.48(d,J=6.7Hz,3H)。

[2421] 实施例404:(2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2422] 

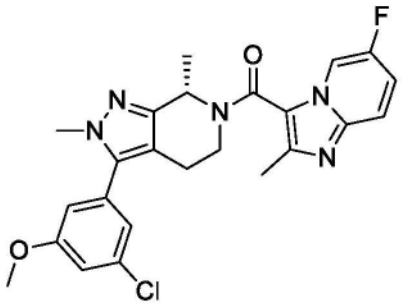
[2423] 以类似于实施例288的方式,使用2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为453.2;m/z实测值为454.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.28(s,1H),7.29(s,1H),6.97(s,2H),6.69(d,J=7.0Hz,1H),6.22-4.02(m,1H),3.84(s,3H),3.41(brs,1H),2.93-2.26(m,9H),1.60(brs,3H)。

[2424] 实施例405:(2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2425] 

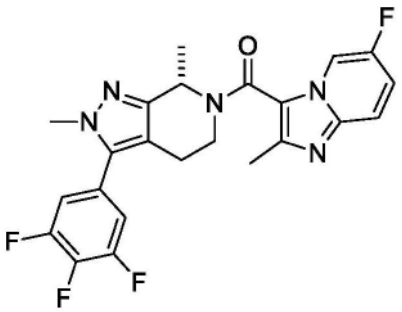
[2426] 以类似于实施例288的方式,使用2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为453.2;m/z实测值为454.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.14(s,1H),7.55(dd,J=8.6,6.5Hz,2H),7.47(dd,J=9.1,0.9Hz,1H),7.21(dd,J=9.2,1.7Hz,1H),5.60(s,1H),4.20-3.93(m,1H),3.82(s,3H),3.21-3.13(m,1H),2.72(s,1H),2.48-2.40(m,1H),2.36-2.24(m,6H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。

[2427] 实施例406:[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2428] 

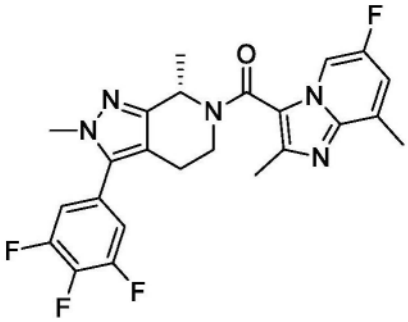
[2429] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体41)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}ClFN_5O_2$的质量计算值为467.2;m/z实测值为468.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.45(dd,J=4.7,2.4Hz,1H),7.69-7.60(m,1H),7.53-7.38(m,1H),7.18-7.05(m,2H),6.99(dd,J=2.3,1.4Hz,1H),5.70-5.48(m,1H),4.17-3.98(m,1H),3.86-3.75(m,6H),3.47-3.37(m,1H),2.72(t,J=13.0Hz,1H),2.46-2.34(m,4H),1.50(d,J=6.6Hz,3H)。

[2430] 实施例407:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2431] 

[2432] 以类似于实施例288的方式,使用6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为457.2;m/z实测值为458.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.38(s,1H),7.53(dd,J=9.8,5.0Hz,1H),7.23-7.17(m,1H),6.98(s,2H),6.22-3.94(m,2H),3.84(s,3H),3.43(brs,1H),2.98-2.29(m,5H),1.62(brs,3H)。

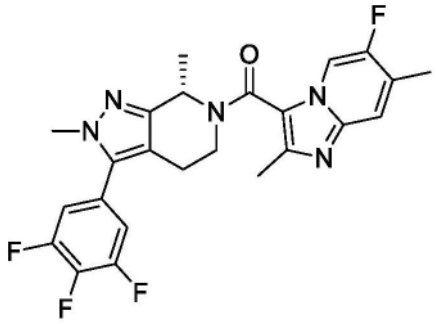
[2433] 实施例408:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2434] 

[2435] 以类似于实施例288的方式,使用6-氟-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾

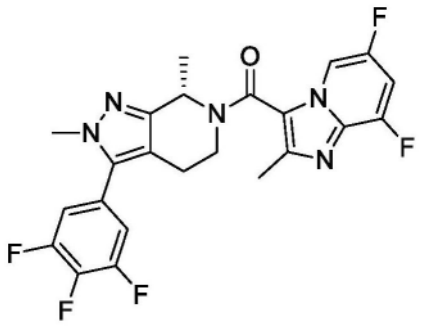
(中间体86)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为471.2;m/z实测值为472.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.28(dd,J=5.0,2.4Hz,1H),7.54(dd,J=8.7,6.6Hz,2H),7.37-7.20(m,1H),5.56(s,1H),4.02(d,J=22.7Hz,1H),3.81(s,3H),3.39(t,J=12.7Hz,1H),2.84-2.64(m,1H),2.52(s,3H),2.46-2.39(m,1H),2.37(s,3H),1.49(d,J=6.7Hz,3H)。

[2436] 实施例409:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2437] 

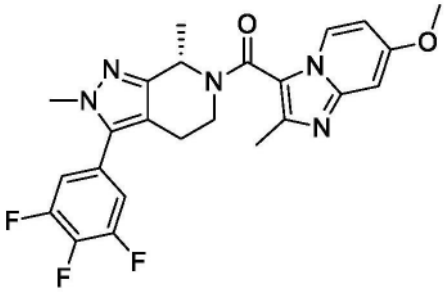
[2438] 以类似于实施例288的方式,使用6-氟-2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾(中间体87)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_4N_5O$的质量计算值为471.2;m/z实测值为472.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.39(d,J=5.2Hz,1H),7.62-7.42(m,3H),5.70-5.42(m,1H),4.14-3.97(m,1H),3.81(s,3H),3.46-3.34(m,1H),2.81-2.65(m,1H),2.47-2.39(m,1H),2.35(d,J=2.1Hz,6H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。

[2439] 实施例410:(6,8-二氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2440] 

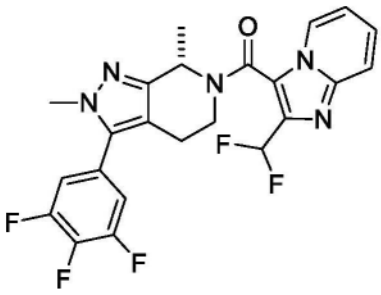
[2441] 以类似于实施例288的方式,使用6,8-二氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾(中间体88)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_5N_5O$的质量计算值为475.2;m/z实测值为476.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.36(d,J=2.9Hz,1H),7.69-7.60(m,1H),7.54(dd,J=8.6,6.6Hz,2H),5.69-5.43(m,1H),4.13-3.91(m,1H),3.82(s,3H),3.45-3.34(m,1H),2.82-2.67(m,1H),2.46-2.33(m,4H),1.60-1.44(m,3H)。

[2442] 实施例411:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2443] 

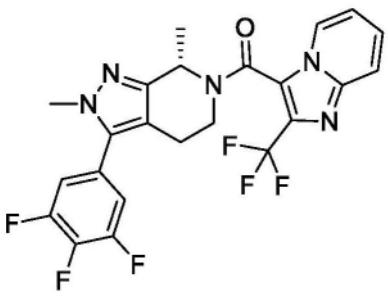
[2444] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾(中间体89)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$的质量计算值为469.2;m/z实测值为470.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.88-7.78(m,1H),7.56-7.45(m,3H),7.14(dd,J=9.7,2.4Hz,1H),5.53(s,1H),4.09(s,1H),3.82(s,3H),3.72(s,3H),3.48-3.34(m,1H),2.75(d,J=12.9Hz,1H),2.48-2.39(m,1H),2.34(s,3H),1.48(d,J=6.8Hz,3H)。

[2445] 实施例412:[2-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2446] 

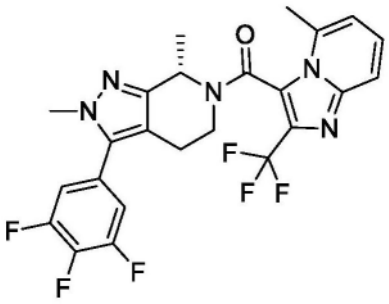
[2447] 以类似于实施例288的方式,使用2-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_5N_5O$的质量计算值为475.1;m/z实测值为476.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.18(d,J=6.9Hz,1H),7.71-7.66(m,1H),7.39-7.32(m,1H),7.03-6.87(m,4H),5.78(brs,1H),4.24(brs,1H),3.83(s,3H),3.39(brs,1H),3.02-2.35(m,2H),1.61(d,J=6.6Hz,3H)。

[2448] 实施例413:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲酮。

[2449] 

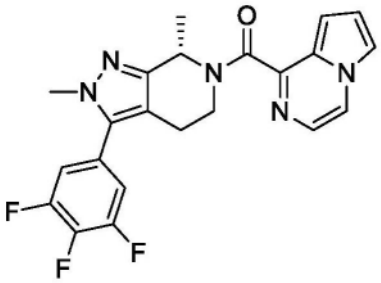
[2450] 以类似于实施例288的方式,使用2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{17}F_6N_5O$的质量计算值为493.1;m/z实测值为494.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28(d,J=67.0Hz,1H),7.85-7.76(m,1H),7.60-7.44(m,3H),7.29-7.07(m,1H),5.87-5.58(m,1H),3.91-3.64(m,4H),3.46-3.36(m,1H),2.65-2.53(m,1H),2.46-2.28(m,1H),1.68-1.41(m,3H)。

[2451] 实施例414:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲酮。

[2452] 

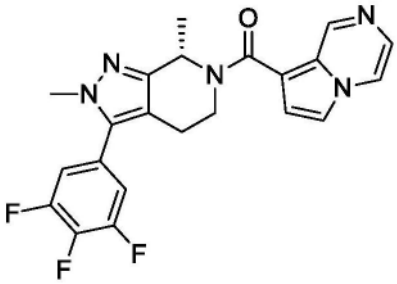
[2453] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_6N_5O$的质量计算值为507.1;m/z实测值为508.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28(d,J=67.0Hz,1H),7.85-7.76(m,1H),7.60-7.44(m,3H),7.29-7.07(m,1H),5.87-5.58(m,1H),3.91-3.64(m,4H),3.46-3.36(m,1H),2.65-2.53(m,1H),2.46-2.28(m,1H),1.68-1.41(m,3H)。

[2454] 实施例415:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基-甲酮。

[2455] 

[2456] 以类似于实施例288的方式,使用吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-羧酸钾(中间体91)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.2;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38-8.28(m,1H),7.93-7.78(m,1H),7.61-7.39(m,3H),7.02-6.84(m,1H),6.77-6.56(m,1H),5.74-5.51(m,1H),4.84-4.63(m,1H),3.86-3.68(m,3H),3.25-2.98(m,1H),2.89-2.58(m,1H),2.40-2.24(m,1H),1.62-1.32(m,3H)。

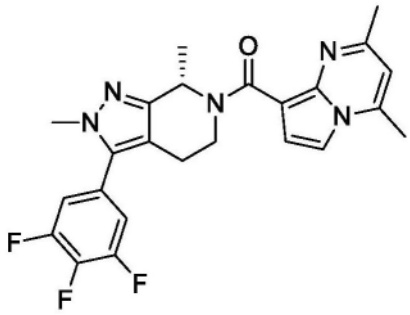
[2457] 实施例416:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基-甲酮。

[2458] 

[2459] 以类似于实施例288的方式,使用吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.2;m/z

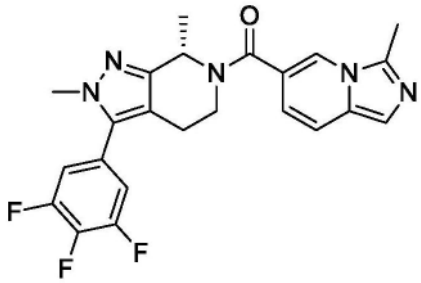
实测值为426.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10-8.97(m,1H),8.38(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.91-7.71(m,1H),7.69-7.47(m,3H),7.16(d,J=2.7Hz,1H),5.57-5.37(m,1H),4.42-4.26(m,1H),3.80(s,3H),3.24-3.28(m,1H),3.07-2.89(m,1H),2.47-2.31(m,1H),1.59-1.42(m,3H)。

[2460] 实施例417:(2,4-二甲基吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2461] 

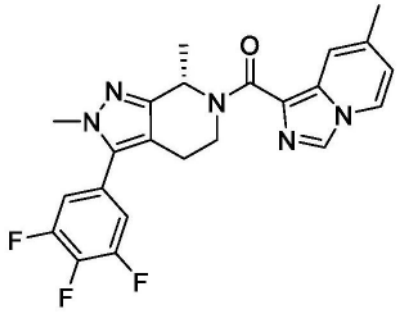
[2462] 以类似于实施例288的方式,使用2,4-二甲基吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为453.2;m/z实测值为454.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.58-7.46(m,2H),7.37(d,J=3.2Hz,1H),7.13-7.01(m,1H),6.72-6.62(m,1H),5.66-5.27(m,1H),4.22-3.89(m,1H),3.78(s,3H),3.26-3.03(m,2H),2.60-2.56(m,3H),2.46-2.32(m,4H),1.50(s,3H)。

[2463] 实施例418:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮。

[2464] 

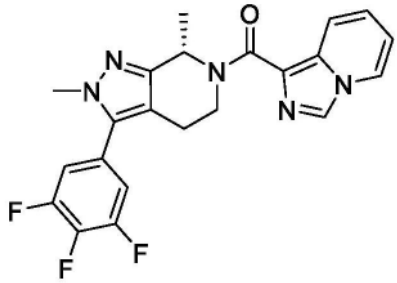
[2465] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.07(m,1H),7.61-7.48(m,3H),7.40-7.26(m,1H),6.72(d,J=9.3Hz,1H),5.67-5.33(m,1H),4.25-3.84(m,1H),3.80(s,3H),3.27-3.05(m,1H),2.93-2.73(m,1H),2.62(s,3H),2.45-2.32(m,1H),1.58-1.29(m,3H)。

[2466] 实施例419:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲酮。

[2467] 

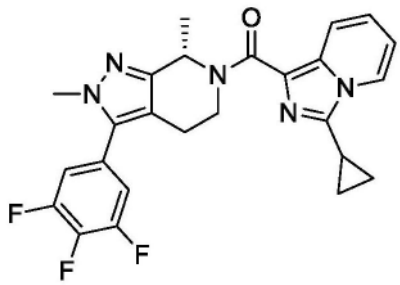
[2468] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为439.2;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.42-8.35(m,2H),7.90-7.86(m,1H),7.58-7.49(m,2H),6.74(dd,J=7.1,1.7Hz,1H),6.68-6.50(m,0.32H),5.73-5.46(m,1H),4.79-4.57(m,0.32H),3.79(s,3H),3.10-2.67(m,1.45H),2.46-2.40(m,1H),2.34-2.31(m,3H),1.67-1.40(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2469] 实施例420:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基-甲酮。

[2470] 

[2471] 以类似于实施例288的方式,使用咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.27(d,J=9.3Hz,1H),8.05-8.02(m,1H),7.99(dt,J=7.0,1.1Hz,1H),7.03-6.94(m,3H),6.77-6.51(m,1.35H),6.09-5.36(m,1H),5.11-4.74(m,0.41H),3.82(s,3H),3.46-2.77(m,2H),2.52-2.43(m,1H),1.68(br s,3H)。

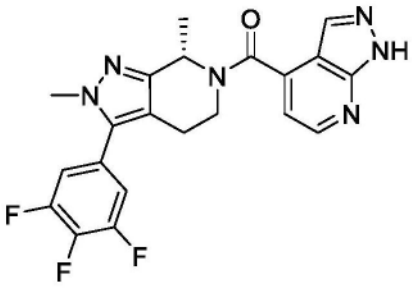
[2472] 实施例421:(3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2473] 

[2474] 以类似于实施例288的方式,使用3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为465.2;m/z实测值为466.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58-8.42(m,1H),8.15-7.95(m,1H),7.63-7.46(m,2H),7.13-7.01(m,1H),6.97-6.88(m,1H),6.80-6.20(m,1H),5.86-

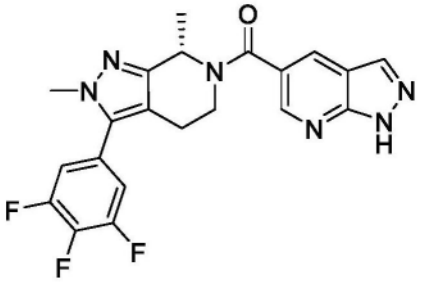
4.33(m,1H),3.78(s,3H),3.23-2.67(m,2H),2.49-2.34(m,2H),1.52(s,3H),1.18-0.90(m,4H)。

[2475] 实施例422:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲酮。

[2476] 

[2477] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.93(s,1H),8.62(d,J=4.6Hz,1H),8.14-7.97(m,1H),7.63-7.49(m,2H),7.21(d,J=4.6Hz,1H),5.73-5.65(m,0.68H),4.80-4.52(m,0.50H),3.87-3.69(m,3H),3.52-3.44(m,0.66H),3.17-3.08(m,0.23H),2.96-2.85(s,0.22H),2.79-2.68(m,0.66H),2.33-2.25(m,0.69H),1.59-1.31(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

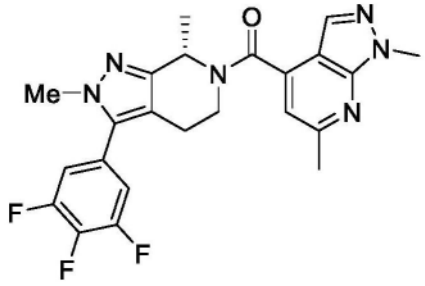
[2478] 实施例423:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮*TFA盐。

[2479] 

[2480] 步骤A:(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮。以类似于实施例288的方式,使用1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸(中间体61)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。

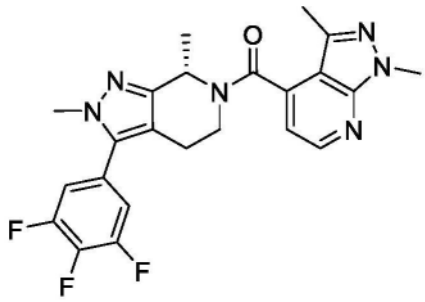
[2481] 步骤B:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮。以类似于实施例371步骤B的方式制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。

[2482] 实施例424:(1,6-二甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2483] 

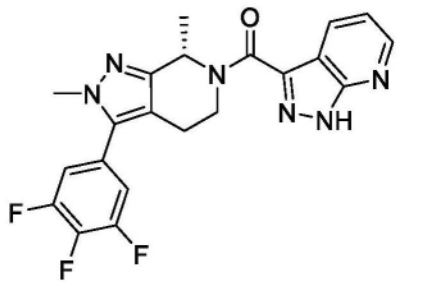
[2484] 以类似于实施例288的方式,使用1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2;m/z实测值为455.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08-7.78(m,1H),7.65-7.43(m,2H),7.12(s,1H),5.75-5.51(m,1H),4.87-4.43(m,1H),4.05(s,3H),3.87-3.67(m,3H),3.55-3.34(m,1H),3.30-3.07(m,1H),2.66(s,3H),2.39-2.21(m,1H),1.61-1.27(m,3H)。

[2485] 实施例425:(1,3-二甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2486] 

[2487] 以类似于实施例288的方式,使用1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2;m/z实测值为455.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.64-8.69(m,1H),7.58-7.49(m,2H),7.25-7.10(m,1H),5.71(q,J=6.8Hz,0.78H),4.83-4.77(m,0.24H),4.41(br s,0.09H),4.05-3.97(m,3H),3.83(s,2.29H),3.73(s,0.72H),3.14(td,J=12.7,4.0Hz,0.31H),2.84-2.69(m,0.73H),2.59-2.55(m,0.32H),2.46-2.10(m,4H),1.54-1.28(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

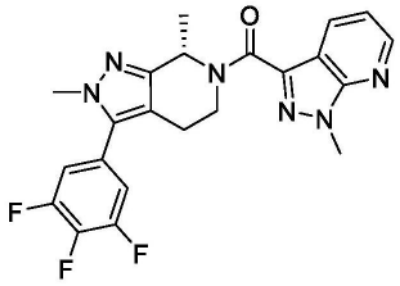
[2488] 实施例426:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮。

[2489] 

[2490] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ12.11(s,0.48H),11.17(s,

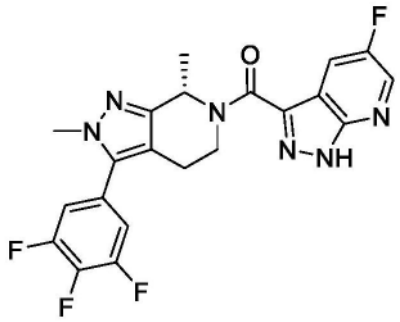
0.43H),8.67-8.54(m,2H),7.33-7.25(m,1H),7.04-6.94(m,2H),6.44-6.35(m,0.48H),6.00-5.89(m,0.42H),5.24-5.13(m,0.46H),5.04-4.92(m,0.53H),3.92-3.82(m,3H),3.43-3.32(m,0.45H),3.25-3.14(m,0.52H),3.07-3.82(m,1H),2.57-2.46(m,1H),1.90-1.60(m,3H)。

[2491] 实施例427:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮。

[2492] 

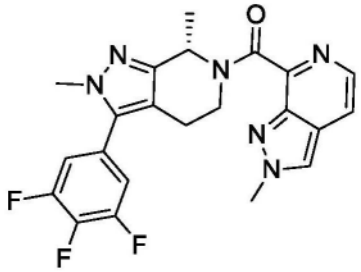
[2493] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ8.61-8.53(m,2H),7.26-7.19(m,1H),7.04-6.92(m,2H),6.43-6.34(m,0.46H),5.99-5.88(m,0.45H),5.31-5.18(m,0.49H),5.02-4.89(m,0.53H),4.21(s,3H),3.90-3.75(m,3H),3.43-3.31(m,0.47H),3.21-3.10(m,0.49H),3.04-2.79(m,1H),2.55-2.45(m,1H),1.80-1.60(m,3H)。

[2494] 实施例428:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮*TFA盐。

[2495] 

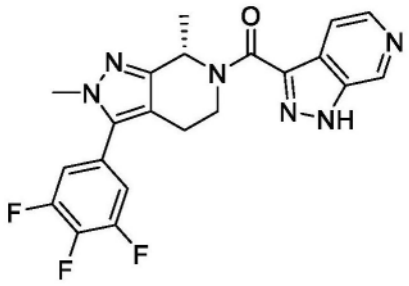
[2496] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_4N_6O$的质量计算值为444.1;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ14.45-14.31(m,1H),8.68-8.65(m,1H),8.23-8.16(m,1H),7.59-7.50(m,2H),6.22-6.11(m,0.40H),5.73-5.61(m,0.58H),5.15-5.02(m,0.59H),4.79-4.69(d,J=12.5Hz,0.44H),3.86-3.72(m,3H),3.17-3.06(m,0.43H),2.96-2.72(m,1H),1.66-1.46(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2497] 实施例429:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮。

[2498] 

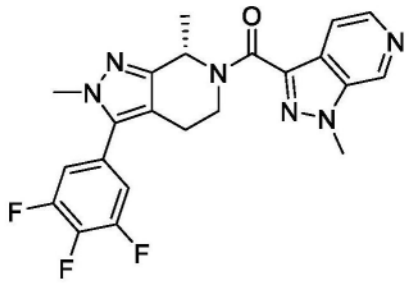
[2499] 以类似于实施例206的方式,使用[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮(实施例432)代替[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮](实施例205)并且使用DMF代替THF来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ 8.49-8.41(m,1H),8.15-8.08(m,1H),7.85-7.75(m,1H),7.35-7.24(m,2H),5.93-5.81(m,0.70H),4.99-4.91(m,0.30H),4.70-4.66(m,0.30H),4.31(s,2.1H),4.29(s,0.90H),3.84(s,2.1H),3.74(s,0.90H),3.57-3.50(m,0.70H),3.46-3.41(m,0.30H),3.42-3.35(m,0.70H),2.81-2.70(m,1H),2.64-2.55(m,0.30H),2.37-2.28(m,0.70H),1.68(d,J=6.8Hz,2.1H),1.47(d,J=6.8Hz,0.90H)。

[2500] 实施例430:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)甲酮。

[2501] 

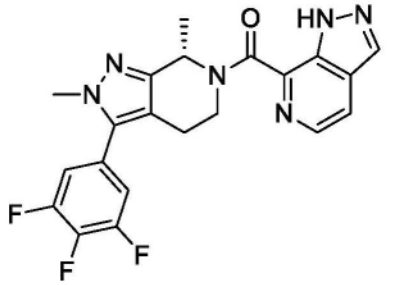
[2502] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.15(s,1H),9.17-9.11(m,1H),8.33(d,J=5.6Hz,1H),7.94(dd,J=5.6,1.3Hz,1H),7.60-7.50(m,2H),6.12-5.98(m,0.36H),5.75-5.64(m,0.54H),5.01-4.87(m,0.56H),4.83-4.69(m,0.42H),386-3.70(m,3H),3.18-3.06(m,0.47H),2.97-2.74(m,1H),1.66-1.46(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2503] 实施例431:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)甲酮*TFA盐。

[2504] 

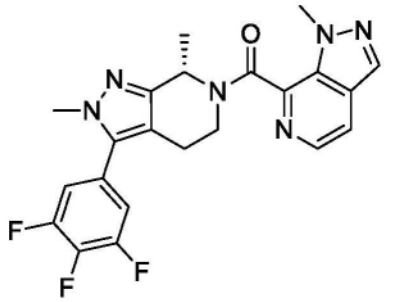
[2505] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.46(s,1H),8.54-8.36(m,2H),7.04-6.93(m,2H),6.29-6.21(m,0.51H),5.96-5.89(m,0.42H),5.15-5.07(m,0.46H),4.99-4.91(m,0.56H),4.35(s,3H),3.88-3.77(m,3H),3.47-3.38(m,0.44H),3.25-3.15(m,0.56H),3.03-2.79(m,1H),2.57-2.51(m,1H),1.82-1.62(m,3H)。

[2506] 实施例432:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮。

[2507] 

[2508] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500Mhz,甲醇-d_4)δ8.35-8.27(m,1H),8.26(s,1H),7.96-7.86(m,1H),7.37-7.25(m,2H),5.86(q,J=6.8Hz,0.65H),5.62-5.47(m,0.35H),4.99-4.88(m,0.35H),4.41-4.29(m,0.65H),3.85(s,2H),3.76(s,1H),3.47-3.36(m,0.65H),3.31-3.23(m,0.35H),2.98-2.86(m,1H),2.65-2.55(m,0.35H),2.49-2.39(m,0.65H),1.67(d,J=6.8Hz,2H),1.61(d,J=6.7Hz,1H)。

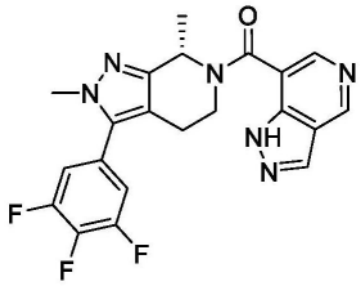
[2509] 实施例433:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮。

[2510] 

[2511] 以类似于实施例206的方式,使用[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮(实施例432)代替[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)

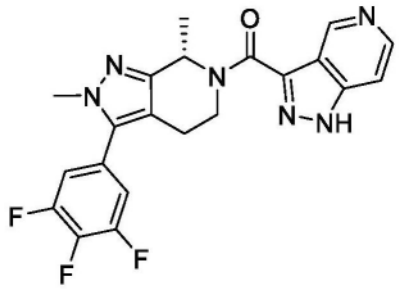
(1H-吲哚-7-基)甲酮](实施例205)并且使用DMF代替THF来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.28(d,J=5.6Hz,0.30H),8.27(d,J=5.6Hz,0.70H),8.22(s,0.70H),8.22(s,0.30H),7.93-7.83(m,1H),7.35-7.25(m,2H),5.89(q,J=6.8Hz,0.70H),5.02-4.95(m,0.30H),4.79-4.68(m,0.30H),4.13(s,2.1H),4.02(s,0.90H),3.85(s,2.1H),3.76(s,0.90H),3.69-3.58(m,0.70H),3.52-3.38(m,0.70H),3.37-3.32(m,0.30H),3.02-2.74(m,1H),2.72-2.57(m,0.30H),2.49-2.31(m,0.70H),1.68(d,J=6.8Hz,2.1H),1.51(d,J=6.8Hz,0.90H)。

[2512] 实施例434:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)甲酮。

[2513] 

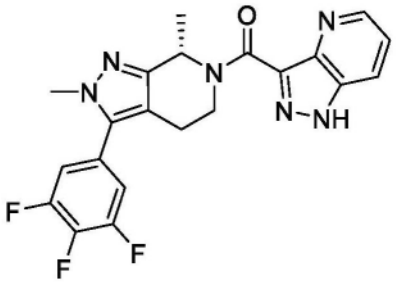
[2514] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.56(s,1H),8.80(s,1H),8.65(s,1H),7.44-7.17(m,2H),6.05-5.58(m,1H),4.04-3.67(m,4H),3.58-3.40(m,1H),2.99-2.72(m,1H),2.66-2.34(m,1H),1.66(s,3H)。

[2515] 实施例435:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)甲酮。

[2516] 

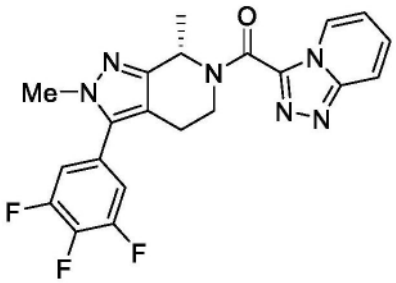
[2517] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ11.75-10.72(m,1H),9.12-9.07(m,1H),8.49-8.40(m,1H),8.14-8.09(m,1H),7.03-6.94(m,2H),6.26-6.17(m,0.48H),6.00-5.91(m,0.41H),5.05-4.95(m,1H),3.89-3.79(m,3H),3.44-3.34(m,0.43H),3.25-3.14(m,0.50H),3.04-2.82(m,1H),2.58-2.44(m,1H),1.80-1.62(m,3H)。

[2518] 实施例436:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲酮。

[2519] 

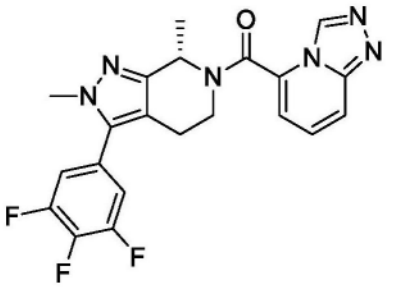
[2520] 以类似于实施例288的方式,使用1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1$[M+H]^+$。

[2521] 实施例437:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2522] 

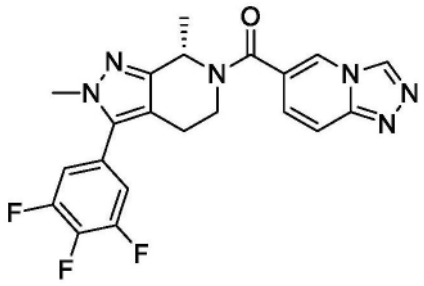
[2523] 以类似于实施例288的方式,使用[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸钾(中间体92)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.96(dd,J=11.1,7.1Hz,1H),8.03-7.87(m,1H),7.62-7.49(m,3H),7.18(t,J=6.8Hz,1H),6.34-5.58(m,1H),5.26-4.66(m,1H),3.84-3.74(m,3H),3.48-3.34(m,1H),3.12-2.74(m,1H),2.62-2.53(m,1H),1.62-1.45(m,3H)。

[2524] 实施例438:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)甲酮。

[2525] 

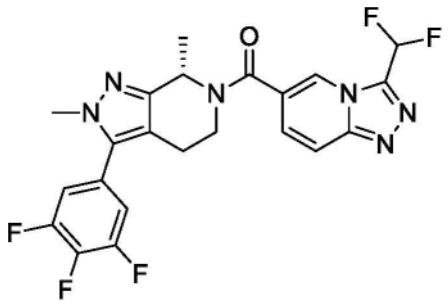
[2526] 以类似于实施例288的方式,使用[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.15(s,1H),8.00-7.84(m,1H),7.62-7.41(m,3H),7.25-7.15(m,1H),5.70-5.36(m,1H),5.11-4.33(m,1H),4.03-3.72(m,4H),3.06-2.83(m,1H),2.46-2.31(m,1H),1.61-1.49(m,3H)。

[2527] 实施例439:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)甲酮。

[2528] 

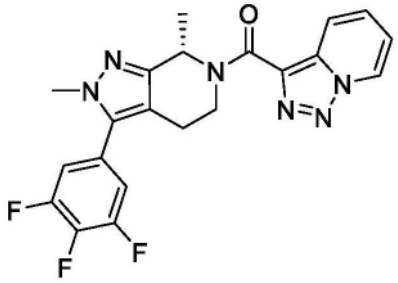
[2529] 以类似于实施例288的方式,使用[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.26(d,J=0.8Hz,1H),8.78(t,J=1.4Hz,1H),7.91-7.65(m,1H),7.64-7.52(m,2H),7.47-7.29(m,1H),5.61-5.31(m,1H),4.77-4.20(m,1H),4.00-3.74(m,4H),2.95-2.78(m,1H),2.47-2.32(m,1H),1.49(d,J=6.8Hz,3H)。

[2530] 实施例440:[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2531] 

[2532] 以类似于实施例288的方式,使用3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_5N_6O$的质量计算值为476.1;m/z实测值为477.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),8.02(dd,J=9.4,1.1Hz,1H),7.77(t,J=51.7Hz,1H),7.60-7.44(m,3H),5.65-5.44(m,1H),5.02-4.44(m,1H),3.94-3.61(m,4H),2.94-2.75(m,1H),2.46-2.21(m,1H),1.50(d,J=6.7Hz,3H)。

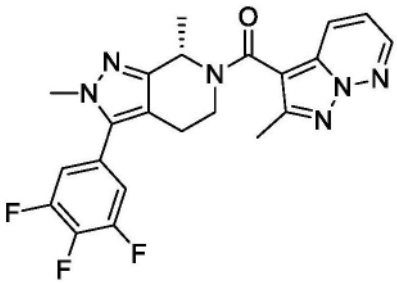
[2533] 实施例441:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2534] 

[2535] 以类似于实施例288的方式,使用[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.23(dt,J=7.0,1.0Hz,1H),8.25(dt,J=9.0,1.2Hz,1H),7.68-7.63(m,1H),7.60-7.51(m,2H),7.35(td,J=6.8,

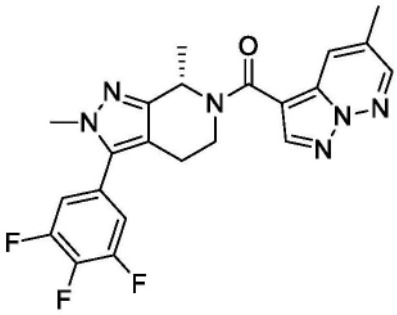
1.3Hz,1H),6.48-6.42(m,0.37H),5.75-5.61(m,0.55H),5.43-5.29(m,0.55H),4.82-4.66(m,0.39H),3.88-3.73(m,3H),3.19-2.72(m,1.58H),1.72-1.44(m,3H)。(未报告可与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2536] 实施例442:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)甲酮。

[2537] 

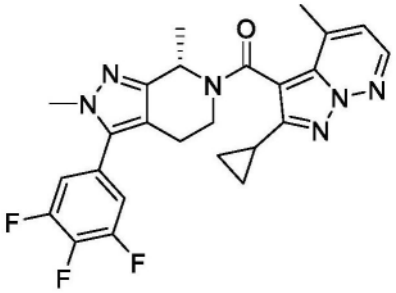
[2538] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.47(dd,J=4.4,1.9Hz,1H),8.05(dd,J=9.0,1.8Hz,1H),7.60-7.49(m,2H),7.30(dd,J=9.0,4.5Hz,1H),5.68-5.37(m,1H),4.11-3.92(m,1H),3.81(s,3H),3.29-3.16(m,1H),2.76-2.63(m,1H),2.43(s,3H),2.41-2.33(m,1H),1.48-1.45(m,3H)。

[2539] 实施例443:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)甲酮。

[2540] 

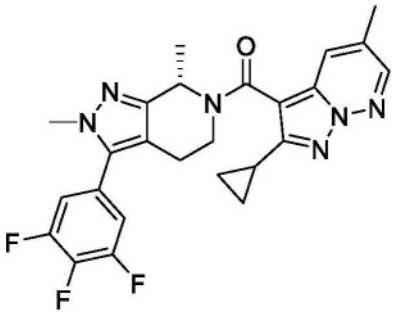
[2541] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-羧酸钾(中间体93)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(d,J=4.6Hz,1H),8.25(s,1H),7.55(dd,J=8.7,6.7Hz,2H),7.15(d,J=4.5Hz,1H),5.64(s,1H),4.18-3.69(m,4H),3.01-2.68(m,2H),2.47-2.36(m,3H),2.40-2.30(m,1H),1.55-1.37(m,3H)。

[2542] 实施例444:(2-环丙基-4-甲基-吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2543] 

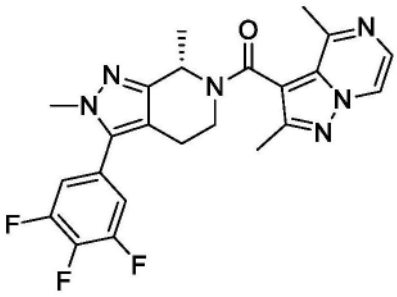
[2544] 以类似于实施例288的方式,使用2-环丙基-4-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-羧酸钾(中间体108)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}F_3N_6O$的质量计算值为480.2;m/z实测值为481.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38-8.25(m,1H),7.61-7.42(m,2H),7.19-6.82(m,1H),5.89-5.49(m,1H),3.88-3.76(m,3H),3.77-3.60(m,1H),3.28-2.94(m,1H),2.47-2.19(m,4H),1.98-1.83(m,1H),1.59-1.34(m,3H),1.16-0.79(m,5H)。

[2545] 实施例445:(2-环丙基-5-甲基-吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2546] 

[2547] 以类似于实施例288的方式,使用2-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-羧酸钾(中间体109)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}F_3N_6O$的质量计算值为480.2;m/z实测值为481.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.31(d,J=2.4Hz,1H),7.79(t,J=1.8Hz,1H),7.63-7.46(m,2H),5.71-5.37(m,1H),4.19-3.99(m,1H),3.81(s,3H),3.55-3.34(m,1H),2.79-2.58(m,1H),2.44-2.26(m,4H),2.05-1.85(m,1H),1.53-1.41(m,3H),1.11-0.85(m,4H)。

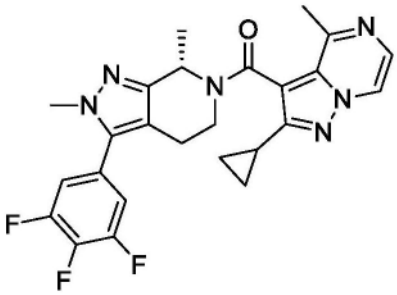
[2548] 实施例446:(2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2549] 

[2550] 以类似于实施例288的方式,使用2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸钾(中间体94)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2;m/z实测值为455.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.65-8.55(m,

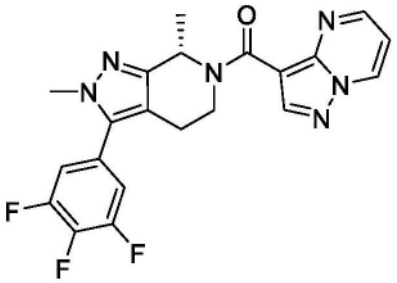
1H),7.86-7.74(m,1H),7.62-7.49(m,2H),5.86-5.68(m,0.70H),4.90-4.56(m,0.30H),3.87-3.56(m,4H),3.29-3.06(m,1H),2.89-2.59(m,1H),2.58-2.52(m,3H),2.45-2.35(m,3H),2.31-2.19(m,1H),1.54-1.24(m,3H)。

[2551] 实施例447:(2-环丙基-4-甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2552] 

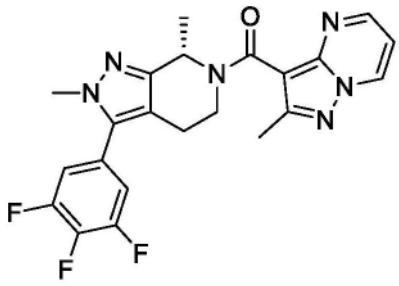
[2553] 以类似于实施例288的方式,使用2-环丙基-4-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸钾(中间体95)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}F_3N_6O$的质量计算值为480.2;m/z实测值为481.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.45-8.32(m,1H),7.81-7.67(m,1H),7.40-7.21(m,2H),6.05-5.80(m,1H),5.27-4.95(m,1H),4.08-3.75(m,4H),3.69-3.38(m,1H),2.74-2.56(m,3H),2.56-2.31(m,1H),2.13-1.91(m,1H),1.69-1.38(m,3H),1.27-0.96(m,4H)。

[2554] 实施例448:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基-甲酮。

[2555] 

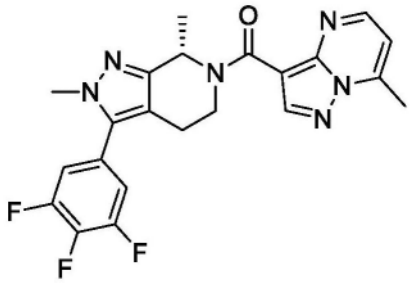
[2556] 以类似于实施例288的方式,使用吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.22(dd,J=7.0,1.7Hz,1H),8.70(dd,J=4.1,1.8Hz,1H),8.45(s,1H),7.58-7.51(m,2H),7.18(dd,J=7.0,4.1Hz,1H),5.71-5.03(m,1.25H),4.81-4.46(m,0.38H),4.15-3.61(m,4H),2.47-2.34(m,1H),1.48(d,J=6.7Hz,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2557] 实施例449:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮。

[2558] 

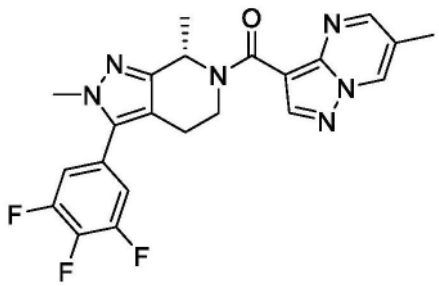
[2559] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(dd,J=7.0,1.8Hz,1H),8.61(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),7.63-7.48(m,2H),7.08(dd,J=7.0,4.1Hz,1H),5.71-5.61(m,1H),5.04-4.69(m,1H),3.93-3.69(m,4H),2.97-2.75(m,1H),2.48-2.23(m,4H),1.57-1.25(m,3H)。

[2560] 实施例450:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮。

[2561] 

[2562] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.60(d,J=4.3Hz,1H),8.46(s,1H),7.54(dd,J=8.6,6.6Hz,2H),7.14(dd,J=4.3,1.0Hz,1H),5.59(s,1H),4.13-3.91(m,1H),3.79(s,3H),3.24-2.93(m,2H),2.83-2.74(m,3H),2.46-2.32(m,1H),1.48(d,J=6.7Hz,3H)。

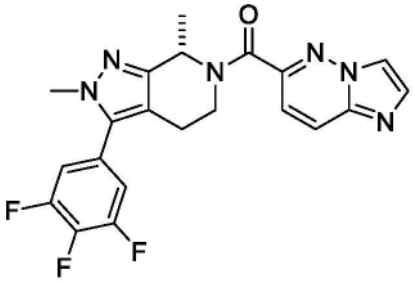
[2563] 实施例451:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮。

[2564] 

[2565] 以类似于实施例288的方式,使用6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.08-9.06(m,1H),8.64-8.60(m,1H),8.35(s,1H),7.58-7.51(m,2H),5.71-5.01(m,1.27H),4.80-4.46(m,0.39H),4.15-

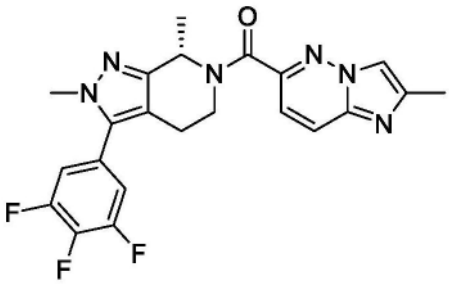
3.65(m,4H),2.46-2.32(m,4H),1.48(d,J＝6.7Hz,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2566] 实施例452:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基-甲酮。

[2567] 

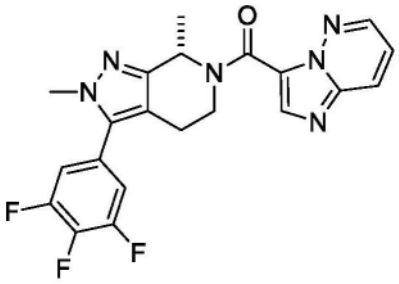
[2568] 以类似于实施例288的方式,使用咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.08-8.01(m,1H),8.01-7.97(m,1H),7.87(dd,J＝3.9,1.3Hz,1H),7.39-7.33(m,1H),7.02-6.93(m,2H),5.86(q,J＝6.7Hz,0.51H),5.34-5.27(m,0.64H),4.88(dd,J＝13.1,5.3Hz,0.43H),4.12(dd,J＝13.8,5.0Hz,0.51H),3.84(s,1.53H),3.77(s,1.33H),3.44-3.32(m,0.51H),3.24-3.13(m,0.44H),3.01-2.79(m,1H),2.58-2.40(m,1H),1.71(d,J＝6.7Hz,1.35H),1.65(d,J＝6.8Hz,1.65H)。

[2569] 实施例453:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲酮。

[2570] 

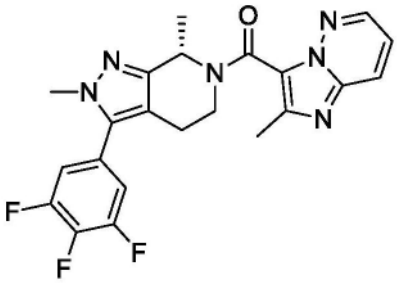
[2571] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸(中间体96)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.03(m,2H),7.60-7.50(m,2H),7.35-7.20(m,1H),5.66-4.85(m,2H),3.93-3.53(m,4H),2.92-2.69(m,1H),2.46-2.31(m,4H),1.55-1.40(m,3H)。

[2572] 实施例454:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基-甲酮。

[2573] 

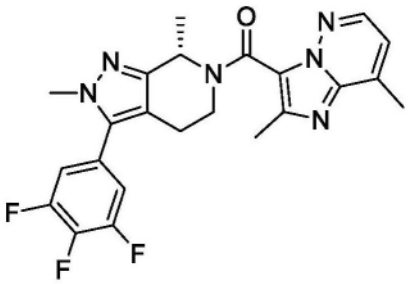
[2574] 以类似于实施例288的方式,使用咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为426.1;m/z实测值为427.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.46(dd,J=4.4,1.6Hz,1H),8.03(dd,J=9.2,1.7Hz,1H),7.98(s,1H),7.15(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),6.14-4.60(m,1H),4.24-3.68(m,4H),3.34(brs,1H),2.88(brs,1H),2.46(d,J=15.0Hz,1H),1.66(d,J=6.8Hz,3H)。

[2575] 实施例455:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲酮。

[2576] 

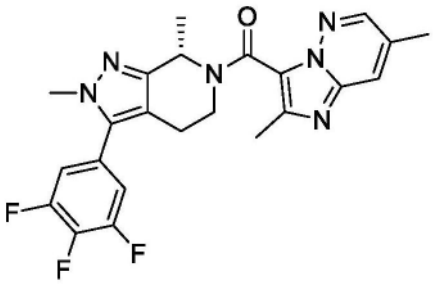
[2577] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸盐酸盐代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,1H),8.10(dd,J=9.2,1.6Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,2H),7.28(dd,J=9.2,4.5Hz,1H),5.72-5.63(m,0.66H),4.88-4.57(m,0.34H),3.82(s,3H),3.49-3.35(m,1H),2.72(d,J=25.5Hz,1H),2.44-2.27(m,4H),1.62-1.25(m,3H)。(水峰下有一个质子)。

[2578] 实施例456:(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2579] 

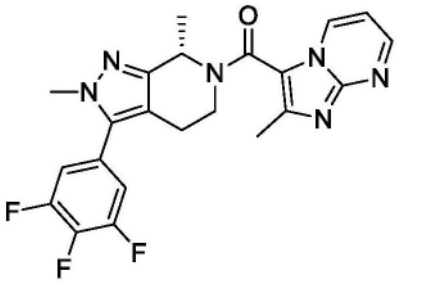
[2580] 以类似于实施例288的方式,使用2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸钾(中间体97)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2;m/z实测值为455.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(d,J=4.7Hz,1H),7.54(t,J=7.5Hz,2H),7.20-7.04(m,1H),5.66(s,1H),4.85-4.45(m,1H),3.81(s,3H),3.42(s,1H),2.73(s,1H),2.60-2.55(m,3H),2.43-2.24(m,4H),1.42(d,J=72.4Hz,3H)。

[2581] 实施例457:(2,7-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2582] 

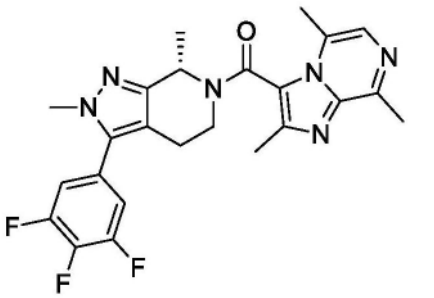
[2583] 以类似于实施例288的方式,使用2,7-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸钾(中间体98)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2;m/z实测值为455.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.43(s,1H),7.88(dd,J=2.1,1.2Hz,1H),7.54(t,J=7.6Hz,2H),5.65(s,1H),4.85-4.53(m,1H),3.81(s,3H),3.54-3.40(m,1H),3.23-3.01(m,1H),2.86-2.65(m,1H),2.40-2.38(m,3H),2.37-2.31(m,3H),1.50(s,3H)。

[2584] 实施例458:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮。

[2585] 

[2586] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.60(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),7.54(dd,J=8.7,6.6Hz,2H),7.13(dd,J=6.8,4.2Hz,1H),5.58(s,1H),4.18-3.98(m,1H),3.82(s,3H),3.41(t,J=12.7Hz,1H),2.84-2.68(m,1H),2.47-2.44(m,1H),2.42(s,3H),1.50(d,J=6.7Hz,3H)。

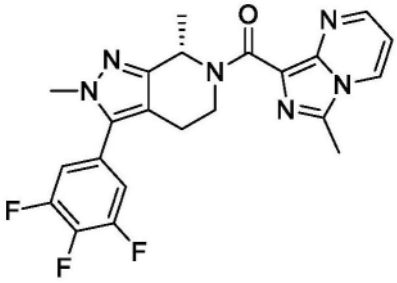
[2587] 实施例459:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2,5,8-三甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲酮。

[2588] 

[2589] 以类似于实施例288的方式,使用2,5,8-三甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-羧酸钾(中间体99)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}F_3N_6O$的质量计算值为468.1;m/z实测值为469.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.65-7.46(m,3H),5.90-5.53(m,1H),3.86-3.69(m,3H),3.61-3.44(m,1H),2.80-2.60(m,

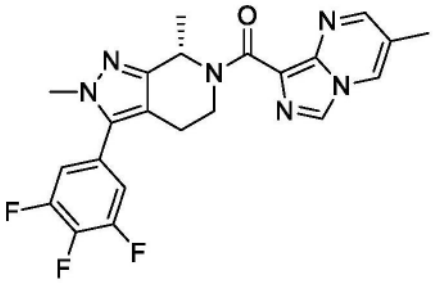
4H),2.44(m,2H),2.41-2.35(m,4H),2.34-2.21(m,1H),2.20-2.06(m,1H),1.58-1.26(m,3H)。

[2590] 实施例460:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲酮。

[2591] 

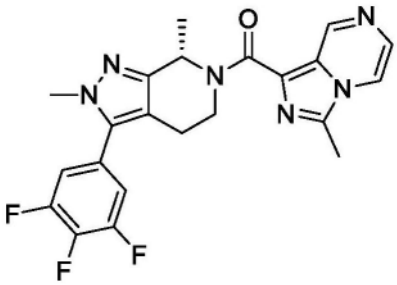
[2592] 以类似于实施例288的方式,使用6-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-羧酸锂代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.63(dd,J=7.2,1.7Hz,1H),8.37-8.28(m,1H),7.60-7.48(m,2H),6.88(dd,J=7.2,3.7Hz,1H),5.65-5.40(m,1H),4.71-4.28(m,1H),3.84-3.65(m,3H),3.27-2.71(m,2H),2.62(s,3H),2.44-2.25(m,1H),1.48(s,3H)。

[2593] 实施例461:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲酮。

[2594] 

[2595] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-羧酸锂代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.65-8.55(m,1H),8.37-8.20(m,2H),7.61-7.41(m,2H),5.68-5.39(m,1H),4.74-4.29(m,1H),3.87-3.63(m,3H),3.25-2.74(m,2H),2.44-2.32(m,1H),2.30-2.22(m,3H),1.49(s,3H)。

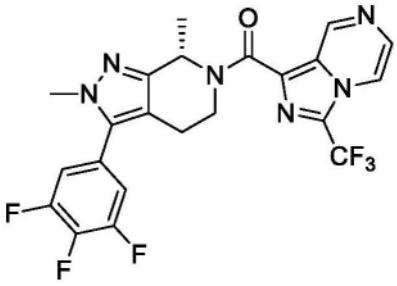
[2596] 实施例462:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲酮。

[2597] 

[2598] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸钠(中间体

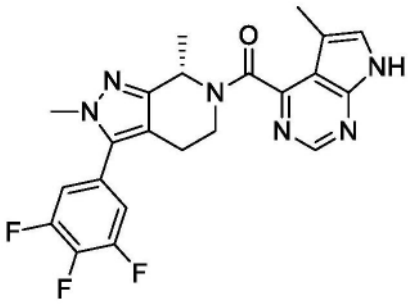
100)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(d,J=1.6Hz,1H),8.29(dd,J=5.0,1.6Hz,1H),7.75(d,J=4.9Hz,1H),7.64-7.47(m,2H),6.74-6.48(m,0.60H),5.78-5.45(m,0.40H),4.87-4.46(m,1H),3.80(s,3H),3.21-2.76(m,2H),2.69(s,3H),2.48-2.37(m,1H),1.61-1.42(m,3H)。

[2599] 实施例463:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]甲酮。

[2600] 

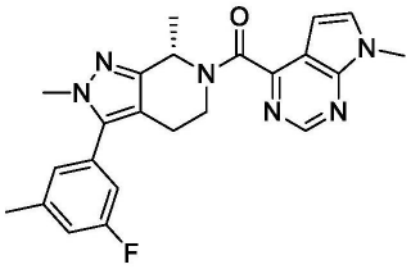
[2601] 以类似于实施例288的方式,使用3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{16}F_3N_6O$的质量计算值为494.1;m/z实测值为495.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.61(d,J=1.6Hz,1H),8.62-8.46(m,1H),8.04(d,J=5.0Hz,1H),7.62-7.41(m,2H),6.28-5.62(m,1H),5.27-4.64(m,1H),3.86-3.73(m,3H),3.20-2.65(m,2H),2.55-2.51(m,1H),1.69-1.39(m,3H)。

[2602] 实施例464:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮。

[2603] 

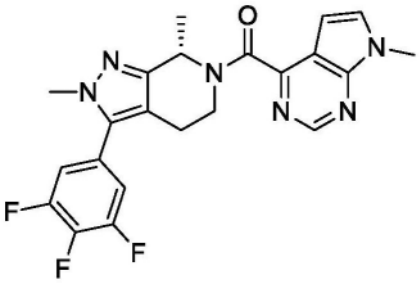
[2604] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸钾(中间体101)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.77(d,J=4.8Hz,1H),7.42-7.23(m,3H),5.93-5.83(m,1H),5.04-4.87(m,1H),3.86-3.73(m,3H),3.56-3.36(m,2H),2.94-2.62(m,2H),2.31-2.07(m,3H),1.70-1.46(m,3H)。

[2605] 实施例465:[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮。

[2606] 

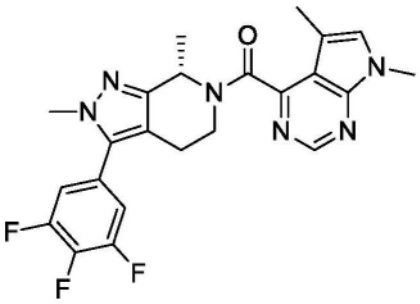
[2607] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体42)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{23}FN_6O$的质量计算值为418.2;m/z实测值为419.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(d,J=5.4Hz,1H),7.70(dd,J=4.8,3.5Hz,1H),7.21-7.06(m,3H),6.54(dd,J=17.2,3.5Hz,1H),5.80-5.59(m,1H),4.88-4.65(m,1H),3.90-3.84(m,3H),3.83-3.70(m,3H),3.27-3.08(m,1H),2.86-2.60(m,1H),2.41-2.24(m,4H),1.57-1.35(m,3H)。

[2608] 实施例466:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮。

[2609] 

[2610] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.93-8.78(m,1H),7.74-7.65(m,1H),7.64-7.42(m,2H),6.54(dd,J=18.7,3.5Hz,1H),5.75-5.61(m,1H),4.90-4.62(m,1H),3.86(s,3H),3.84-3.69(m,3H),3.26-3.08(m,1H),2.85-2.65(m,1H),2.39-2.22(m,1H),1.55-1.33(m,3H)。

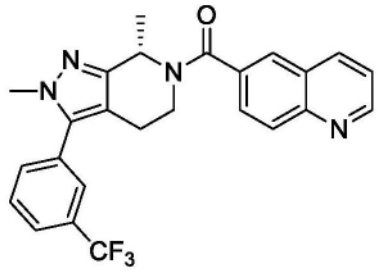
[2611] 实施例467:(5,7-二甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2612] 

[2613] 以类似于实施例288的方式,使用5,7-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸钾(中间体102)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):

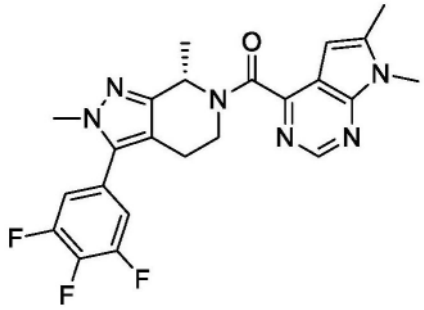
$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2;m/z实测值为455.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(d,J=5.2Hz,1H),7.59-7.49(m,2H),7.48-7.41(m,1H),5.73-5.61(m,1H),4.82-4.49(m,1H),3.83-3.73(m,6H),3.28-3.09(m,1H),2.81-2.52(m,2H),2.19-2.06(m,3H),1.55-1.32(m,3H)。

[2614] 实施例468:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2615] 

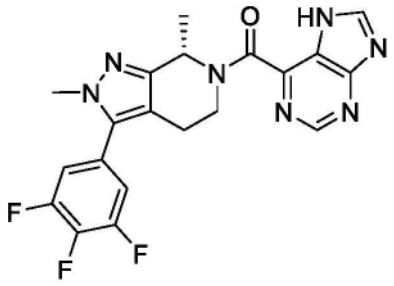
[2616] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-2,7-二甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体50)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为450.2;m/z实测值为451.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.48(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),8.10(d,J=8.5Hz,2H),7.90-7.73(m,5H),7.67-7.53(m,1H),5.78-5.50(m,1H),4.90-4.38(m,1H),3.98-3.58(m,4H),3.01-2.75(m,1H),2.46-2.21(m,1H),1.58-1.43(m,3H)。

[2617] 实施例469:(6,7-二甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2618] 

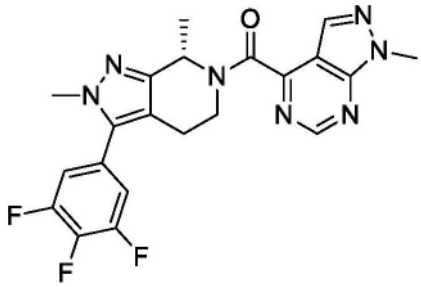
[2619] 以类似于实施例288的方式,使用6,7-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为454.2;m/z实测值为455.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.76(d,J=5.3Hz,1H),7.61-7.45(m,2H),6.38-6.23(m,1H),5.73-5.56(m,1H),5.03-4.40(m,1H),3.86-3.73(m,6H),3.70-3.60(m,1H),3.28-3.06(m,1H),2.84-2.63(m,1H),2.49-2.46(m,3H),1.63-1.32(m,3H)。

[2620] 实施例470:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7H-嘌呤-6-基)甲酮。

[2621] 

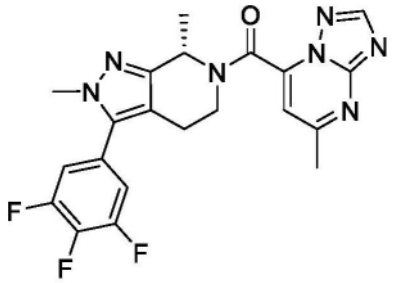
[2622] 以类似于实施例288的方式,使用7H-嘌呤-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{20}H_{16}F_3N_7O$的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.69(s,1H),8.97-8.93(m,1H),8.69-8.61(m,1H),7.60-7.47(m,2H),5.68(q,J=6.7Hz,0.67H),4.91-4.73(m,0.67H),3.86-3.57(m,3.80H),3.15(td,J=12.7,4.0Hz,0.44H),2.84-2.69(m,1H),2.59-2.53(m,0.38H),2.35-2.25(m,0.64H),1.54(d,J=6.8Hz,2H),1.40(d,J=6.7Hz,1H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2623] 实施例471:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)甲酮。

[2624] 

[2625] 以类似于实施例288的方式,使用1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_3N_7O$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(d,J=6.5Hz,1H),8.36(d,J=22.2Hz,1H),7.62-7.45(m,2H),5.73-5.57(m,1H),5.09-4.60(m,1H),4.17-4.01(m,3H),3.87-3.69(m,4H),2.94-2.66(m,1H),2.39-2.24(m,1H),1.58-1.42(m,3H)。

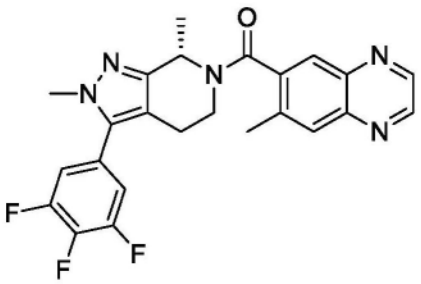
[2626] 实施例472:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)甲酮。

[2627] 

[2628] 以类似于实施例288的方式,使用5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_3N_7O$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),7.59-7.51(m,2H),7.49-7.42(m,1H),5.60(q,J=6.7Hz,0.65H),5.02(q,J=

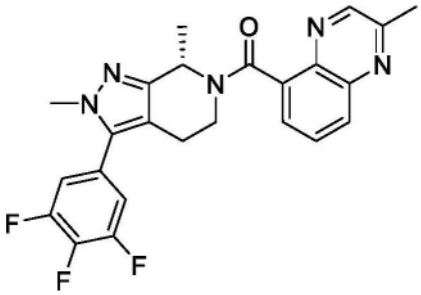
6.7Hz,0.39H),4.67(dd,J＝13.0,5.3Hz,0.39H),3.90-3.71(m,3.78H),3.13(td,J＝12.6,3.9Hz,0.43H),2.87-2.72(m,4H),2.38-2.30(m,0.71H),1.53-1.48(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2629] 实施例473:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[7-甲基喹喔啉-4-基]甲酮。

[2630] 

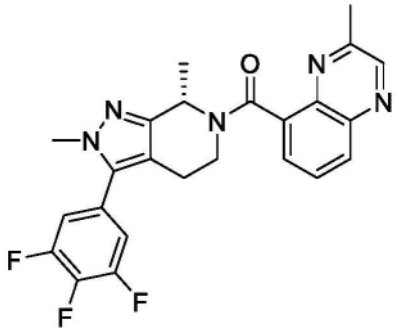
[2631] 以类似于实施例288的方式,使用7-甲基喹喔啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01-8.91(m,2H),8.01(d,J＝34.5Hz,2H),7.64-7.50(m,2H),5.78-5.66(m,1H),4.94-4.29(m,1H),3.87-3.72(m,3H),3.60-3.34(m,1H),3.22-2.73(m,1H),2.70-2.54(m,1H),2.49-2.17(m,3H),1.60-1.25(m,3H)。

[2632] 实施例474:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲基喹喔啉-5-基]甲酮。

[2633] 

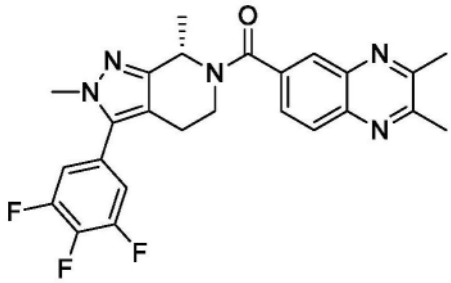
[2634] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基喹喔啉-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.79-8.63(m,1H),8.13-8.07(m,1H),7.79-7.58(m,2H),7.03-6.87(m,2H),6.12(q,J＝6.8Hz,0.24H),6.05(q,J＝6.7Hz,0.30H),5.18-5.08(m,0.44H),4.73(q,J＝6.7Hz,0.20H),4.54(q,J＝6.8Hz,0.23H),3.85(d,J＝5.9Hz,1.73H),3.74(d,J＝5.0Hz,1.29H),3.48-3.32(m,0.57H),3.29-3.17(m,0.77H),3.15-3.01(m,0.44H),2.92-2.81(m,0.21H),2.80-2.66(m,2.58H),2.59-2.48(m,0.74H),2.39(s,0.67H),2.25-2.19(m,0.30H),2.15-2.08(m,0.25H),1.75(d,J＝6.7Hz,0.93H),1.67(d,J＝6.8Hz,0.76H),1.39(d,J＝6.8Hz,0.66H),1.34(d,J＝6.8Hz,0.58H)。

[2635] 实施例475:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基喹喔啉-5-基]甲酮。

[2636] 

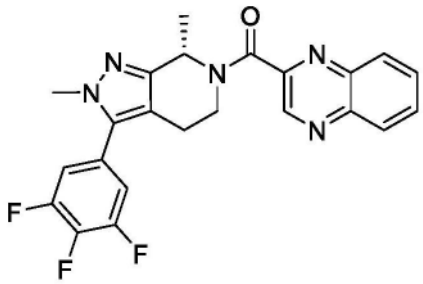
[2637] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲基喹喔啉-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.95-8.81(m,1H),8.15-8.08(m,1H),7.87-7.70(m,2H),7.59-7.41(m,2H),5.79-5.72(m,0.81H),4.89-4.81(m,0.27H),4.49-4.42(m,0.16H),4.32-4.26(m,0.14H),3.85-3.68(m,3H),3.22-3.05(m,1.55H),2.93-2.77(m,0.28H),2.22-2.14(m,0.75H),1.61-1.50(m,2H),1.32-1.20(m,1H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2638] 实施例476:(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2639] 

[2640] 以类似于实施例288的方式,使用2,3-二甲基喹喔啉-6-羧酸(中间体103)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为465.2;m/z实测值为466.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=8.5Hz,1H),7.97(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.49(m,2H),5.73-5.47(m,1H),4.95-4.15(m,1H),3.96-3.50(m,4H),3.09-2.78(m,1H),2.78-2.59(m,6H),2.39-2.20(m,1H),1.50(s,3H)。

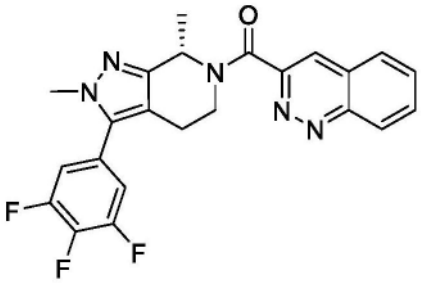
[2641] 实施例477:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹喔啉-2-基-甲酮。

[2642] 

[2643] 以类似于实施例288的方式,使用喹喔啉-2-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.15-9.13(m,1H),8.20-8.13(m,2H),8.00-7.93

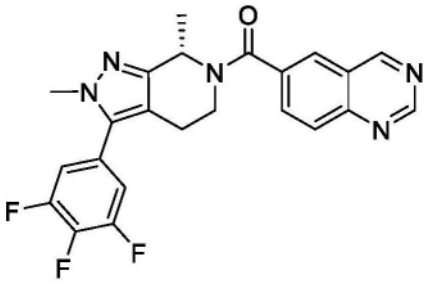
(m,2H),7.60-7.52(m,2H),5.66(q,J＝6.8Hz,0.71H),5.18(q,J＝6.7Hz,0.35H),4.77-4.71(m,0.35H),4.02-3.96(m,0.76H),3.83(s,2H),3.75(s,1H),3.01-2.92(m,0.72H),2.87-2.78(m,0.36H),2.41-2.35(m,0.75H),1.60(d,J＝6.7Hz,1H),1.55(d,J＝6.8Hz,2H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2644] 实施例478:噌啉-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2645] 

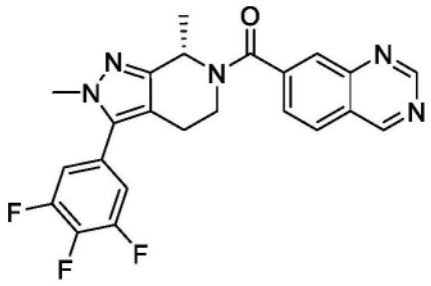
[2646] 以类似于实施例288的方式,使用噌啉-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59-8.51(m,2H),8.21-8.16(m,1H),8.10-8.03(m,1H),8.00-7.94(m,1H),7.60-7.51(m,2H),5.72(q,J＝6.8Hz,0.64H),4.97(q,J＝6.6Hz,0.32H),4.82-4.75(m,0.32H),3.87-3.70(m,3.68H),2.97-2.79(m,1H),2.40-2.30(m,0.71H),1.60-1.51(m,3H)。(可能未报告与DMSO和水重叠的H的比例)

[2647] 实施例479:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-6-基-甲酮。

[2648] 

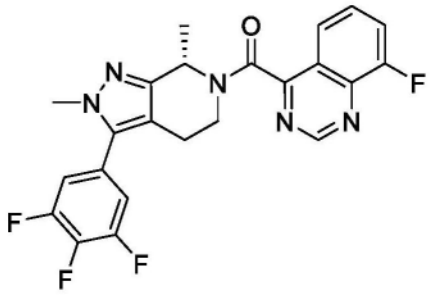
[2649] 以类似于实施例288的方式,使用喹唑啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.71(s,1H),9.37(s,1H),8.31-8.24(m,1H),8.14-8.01(m,2H),7.60-7.50(m,2H),5.70-5.54(m,0.65H),4.82-4.59(s,0.39H),3.91-3.59(m,3.80H),2.96-2.77(s,1H),1.59-1.41(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2650] 实施例480:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-7-基-甲酮。

[2651] 

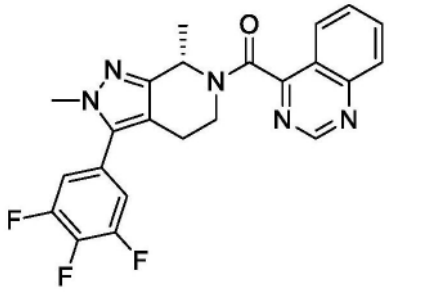
[2652] 以类似于实施例288的方式,使用喹唑啉-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.72-9.78(m,1H),9.39-9.36(m,1H),8.31-8.27(m,1H),8.06-7.96(m,1H),7.83-7.71(m,1H),7.60-7.52(m,2H),5.69-5.59(m,0.66H),4.76-4.60(m,0.44H),3.89-3.66(m,3H),3.64-3.52(m,0.72H),2.94-2.77(m,1H),2.35-2.25(m,0.67H),1.58-1.39(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2653] 实施例481:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[8-氟喹唑啉-4-基]甲酮。

[2654] 

[2655] 以类似于实施例288的方式,使用8-氟喹唑啉-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为455.1;m/z实测值为456.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.44-9.40(m,1H),8.01-7.91(m,1H),7.85-7.72(m,2H),7.62-7.49(m,2H),5.74(q,J=6.7Hz,0.76H),4.83(dd,J=13.0,5.2Hz,0.36H),4.60(q,J=6.6Hz,0.37H),3.83(s,2H),3.72(s,1H),3.47-3.40(m,0.80H),2.97-2.88(m,0.36H),2.67-2.54(m,1.19H),2.30-2.23(m,0.72H),1.60(d,J=6.8Hz,2H),1.38(d,J=6.7Hz,1H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

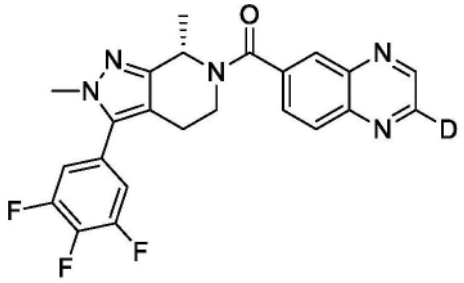
[2656] 实施例482:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-4-基-甲酮。

[2657] 

[2658] 以类似于实施例288的方式,使用喹唑啉-4-羧酸锂代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.2;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.36(d,J=5.3Hz,1H),8.20-8.04(m,2H),7.99-

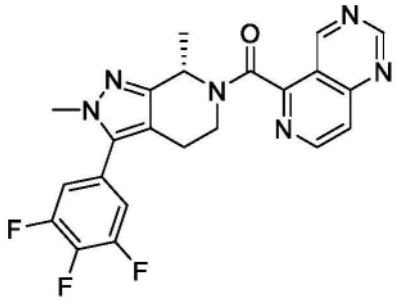
7.74(m,2H),7.64-7.40(m,2H),5.83-5.63(m,1H),4.93-4.39(m,1H),3.87-3.66(m,3H),3.45-3.33(m,1H),3.25-2.87(m,1H),2.71-2.55(m,1H),1.65-1.33(m,3H)。

[2659] 实施例483:(2-氘代喹喔啉-6-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2660] 

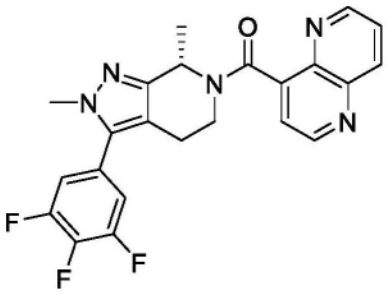
[2661] 以类似于实施例288的方式,使用喹喔啉-6-羧酸锂(I)-2-d(中间体104)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{17}F_3N_5O$的质量计算值为438.2;m/z实测值为439.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.09-8.98(m,1H),8.25-8.10(m,2H),7.98-7.84(m,1H),7.57(dd,J=8.7,6.7Hz,2H),5.73-5.53(m,1H),4.83-4.58(m,1H),3.91-3.58(m,4H),3.02-2.78(m,1H),2.45-2.21(m,1H),1.52(s,3H)。

[2662] 实施例484:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基-甲酮。

[2663] 

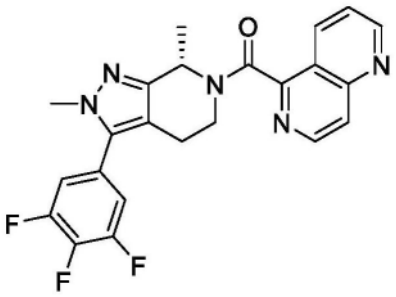
[2664] 以类似于实施例288的方式,使用吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_6O$的质量计算值为438.1;m/z实测值为439.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.64-9.54(m,2H),9.01-8.96(m,1H),8.07-8.03(m,1H),7.62-7.49(m,2H),5.75(q,J=6.7Hz,0.67H),4.87-4.80(m,0.34H),4.72(q,J=6.6Hz,0.36H),3.83(s,2H),3.73(s,1H),3.60-3.52(m,0.66H),3.24-3.15(m,0.47H),3.06-2.93(m,0.49H),2.81-2.69(m,0.81H),2.58-2.51(m,0.36H),2.33-2.26(m,0.72H),1.61(d,J=6.8Hz,2H),1.44(d,J=6.7Hz,1H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2665] 实施例485:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1,5-萘啶-4-基]甲酮。

[2666] 

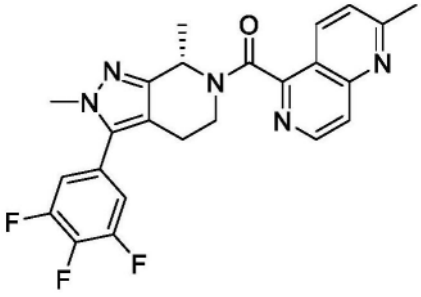
[2667] 以类似于实施例288的方式,使用1,5-萘啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.2;m/z实测值为438.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11-9.02(m,2H),8.57-8.46(m,1H),7.94-7.73(m,2H),7.61-7.45(m,3H),5.81-5.54(m,1H),3.86-3.78(m,3H),3.78-3.67(m,1H),2.73-2.57(m,1H),2.26-2.09(m,1H),1.56(dd,J=15.5,6.8Hz,3H).

[2668] 实施例486:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1,6-萘啶-5-基]甲酮。

[2669] 

[2670] 以类似于实施例288的方式,使用1,6-萘啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.22-9.17(m,1H),8.79-8.75(m,1H),8.36-8.31(m,1H),8.06-8.00(m,1H),7.75(dd,J=8.5,4.2Hz,0.68H),7.71(dd,J=8.5,4.2Hz,0.34H),7.62-7.48(m,2H),5.77(q,J=6.7Hz,0.69H),4.86(dd,J=12.9,5.2Hz,0.34H),4.54(q,J=6.7Hz,0.35H),3.83(s,2H),3.72(s,1H),3.17(td,J=12.7,3.9Hz,0.36H),2.96-2.88(m,0.34H),2.69-2.60(m,0.73H),2.30-2.23(m,0.68H),1.60(d,J=6.8Hz,2H),1.36(d,J=6.8Hz,1H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

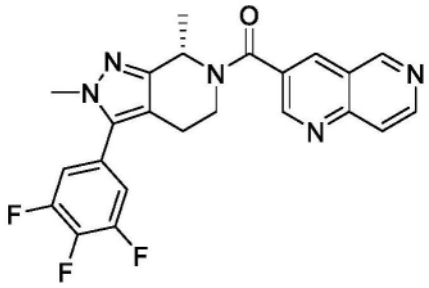
[2671] 实施例487:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲基-1,6-萘啶-5-基]甲酮。

[2672] 

[2673] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基-1,6-萘啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计

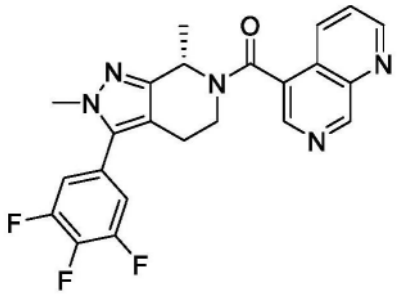
算值为451.2;m/z实测值为452.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.73-8.68(m,1H),8.22-8.17(m,1H),7.93-7.89(m,1H),7.64-7.48(m,3H),5.76(q,J＝6.7Hz,0.70H),4.84(dd,J＝12.9,5.2Hz,0.37H),4.51(q,J＝6.7Hz,0.38H),3.83(s,2H),3.72(s,1H),3.20-3.12(m,0.38H),2.95-2.87(m,0.36H),2.76-2.70(m,3H),2.29-2.22(m,0.66H),1.58(d,J＝6.7Hz,2H),1.34(d,J＝6.7Hz,1H)。(未报告与DMSO或水重叠的H的比例)。

[2674] 实施例488:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1,6-萘啶-3-基]甲酮。

[2675] 

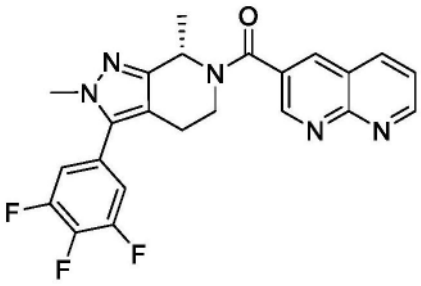
[2676] 以类似于实施例288的方式,使用1,6-萘啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.2;m/z实测值为438.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d 9.51(d,J＝1.0Hz,1H),9.23-9.11(m,1H),8.82(d,J＝5.9Hz,1H),8.72(dd,J＝2.2,0.9Hz,1H),7.99(dt,J＝5.9,1.0Hz,1H),7.56(dd,J＝8.7,6.6Hz,2H),5.74-4.56(m,2H),3.91-3.62(m,4H),2.94(s,1H),2.38(d,J＝15.7Hz,1H),1.53(d,J＝6.7Hz,3H)。

[2677] 实施例489:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-5H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,7-萘啶-4-基)甲酮。

[2678] 

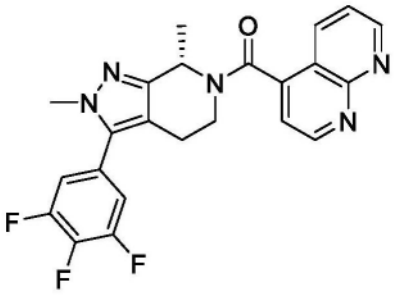
[2679] 以类似于实施例288的方式,使用1,7-萘啶-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.52-9.47(m,1H),9.18-9.10(m,1H),8.79-8.57(m,1H),8.26-8.03(m,1H),7.93-8.75(d,J＝40.3Hz,1H),7.63-7.44(m,2H),5.82-5.73(m,0.72H),4.89-4.79(m,0.23H),4.54-4.36(m,0.12H),3.84(s,2.32H),3.71(s,0.71H),3.06-2.81(m,0.74H),2.31-2.21(m,0.78H),1.67-1.32(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2680] 实施例490:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1,8-萘啶-3-基]甲酮。

[2681] 

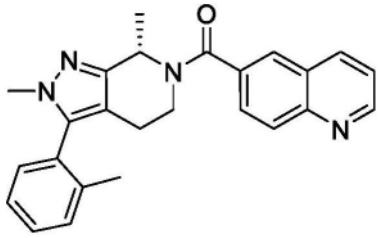
[2682] 以类似于实施例288的方式,使用1,8-萘啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.17(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),9.13(s,1H),8.62(d,J=2.4Hz,1H),8.60-8.55(m,1H),7.73(dd,J=8.1,4.2Hz,1H),7.60-7.52(m,2H),5.70-5.58(m,0.70H),4.88-4.61(m,0.37H),3.92-3.62(m,3.88H),3.02-2.76(m,1H),1.58-1.44(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2683] 实施例491:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1,8-萘啶-4-基]甲酮。

[2684] 

[2685] 以类似于实施例288的方式,使用1,8-萘啶-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{18}F_3N_5O$的质量计算值为437.1;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.22-9.08(m,2H),8.41-8.02(m,1H),7.81-7.40(m,4H),5.83-5.70(s,0.72H),4.90-4.77(m,0.24H),4.70-4.59(m,0.04H),4.41-4.26(m,0.14H),3.87-3.64(m,3H),1.68-1.34(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

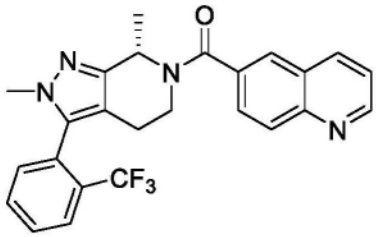
[2686] 实施例492:[(7S)-2,7-二甲基-3-(邻甲苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2687] 

[2688] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用邻甲苯基硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{24}N_4O$的质量计算值为396.2;m/z实测值为397.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=3.4Hz,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),8.06(d,J=8.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.71(d,J=8.7Hz,1H),7.51(dd,J

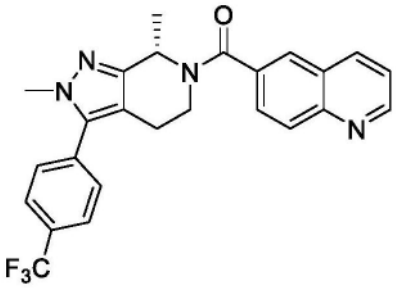
=8.2,4.0Hz,1H),7.37-7.29(m,2H),7.28-7.14(m,2H),5.72-5.51(m,1H),3.86-3.64(m,1H),3.62-3.44(m,3H),3.37-3.16(m,1H),2.70-2.55(m,1H),2.35-2.12(m,4H),1.56(d,J=5.8Hz,3H)。

[2689] 实施例493:[(7S)-2,7-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2690] 

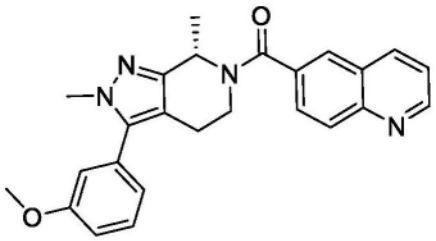
[2691] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(2-(三氟甲基)苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为450.2;m/z实测值为451.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.92-8.88(m,1H),8.37-8.31(m,1H),8.09-8.02(m,2H),7.97(d,J=9.2Hz,1H),7.85(t,J=9.3Hz,1H),7.79-7.73(m,1H),7.71-7.67(m,1H),7.53-7.49(m,1H),7.48-7.41(m,1H),5.68-3.71(m,1H),3.61-3.46(m,3H),3.45-3.27(m,1H),3.27-3.12(m,1H),2.98-2.93(m,1H),2.30-2.10(m,1H),1.56(d,J=6.9Hz,3H)。

[2692] 实施例494:[(7S)-2,7-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2693] 

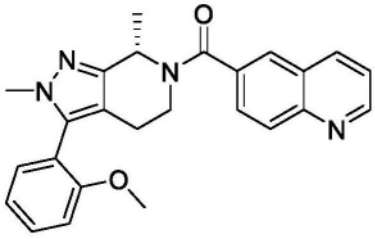
[2694] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(4-(三氟甲基)苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为450.2;m/z实测值为451.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.94-8.89(m,1H),8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=8.6Hz,1H),8.02(s,1H),7.79(d,J=8.1Hz,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),7.66(d,J=8.0Hz,2H),7.56-7.50(m,1H),5.80-4.49(m,1H),4.15-3.62(m,4H),3.47-3.11(m,1H),2.97-2.85(m,1H),2.48-2.32(m,1H),1.59-1.53(m,3H)。(未报告与DMSO或水重叠的H的比例)。

[2695] 实施例495:[(7S)-3-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2696] 

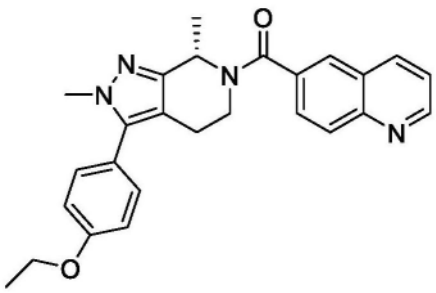
[2697] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体48)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{24}N_4O_2$的质量计算值为412.2;m/z实测值为413.1 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d 8.98(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.57-8.40(m,1H),8.14-8.03(m,2H),7.80(d,J=8.7Hz,1H),7.61(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.43(dd,J=8.9,7.5Hz,1H),7.11-6.89(m,3H),5.63(s,1H),4.93-4.36(m,1H),3.87-3.75(m,6H),3.62(s,1H),2.98-2.73(m,1H),2.47-2.22(m,1H),1.57-1.43(m,3H)。

[2698] 实施例496:[(7S)-3-(2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2699] 

[2700] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体47)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{24}N_4O_2$的质量计算值为412.2;m/z实测值为413.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.97(dd,J=4.3,1.7Hz,1H),8.55-8.36(m,1H),8.17-8.06(m,2H),7.78(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.60(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.53-7.43(m,1H),7.29(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.24-7.12(m,1H),7.11-7.01(m,1H),5.73-5.42(m,1H),4.83-4.59(m,1H),3.81(s,3H),3.63(s,3H),3.27-3.03(m,1H),2.76-2.58(m,1H),2.42-2.13(m,1H),1.62-1.42(m,3H)。

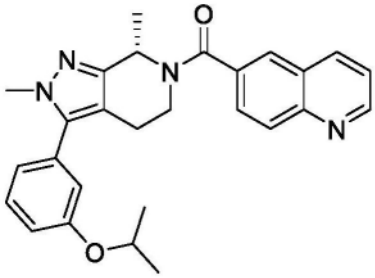
[2701] 实施例497:[(7S)-3-(4-乙氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2702] 

[2703] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四

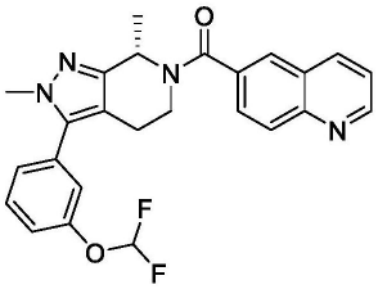
氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(4-乙氧基苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{26}N_4O_2$的质量计算值为426.2;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.0Hz,1H),8.36(d,J=8.1Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),8.00(s,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.52(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=8.3Hz,1H),5.69-5.53(m,1H),4.07(q,J=6.8Hz,2H),3.77(s,4H),3.35-3.22(m,1H),2.87-2.78(m,1H),2.41-2.29(m,1H),1.53(bs,3H),1.42(t,J=6.9Hz,3H)。(未报告与DMSO或水重叠的H的比例)。

[2704] 实施例498:[(7S)-3-(3-异丙氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2705] 

[2706] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-异丙氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体46)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_4O_2$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.54-8.41(m,1H),8.17-8.04(m,2H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.61(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.45-7.34(m,1H),7.06-6.92(m,3H),5.76-5.54(m,1H),4.75-4.59(m,1H),3.92-3.58(m,4H),3.26-3.08(m,1H),2.91-2.77(m,1H),2.43-2.24(m,1H),1.51(s,3H),1.28(d,J=6.0Hz,6H)。

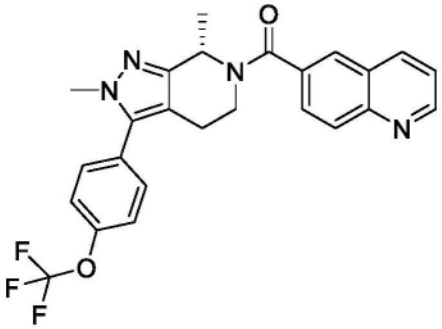
[2707] 实施例499:[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2708] 

[2709] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体45)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_2N_4O_2$的质量计算值为448.2;m/z实测值为449.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.3,1.7Hz,1H),8.52-8.35(m,1H),8.18-8.03(m,2H),7.87-7.68(m,1H),7.64-7.46(m,2H),7.43-7.07(m,4H),5.83-5.40

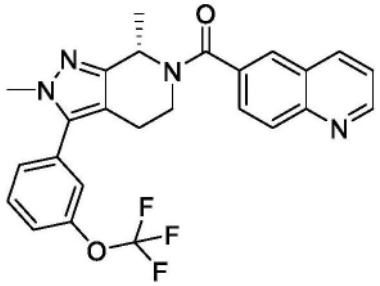
(m,1H),4.88-4.53(m,1H),3.91-3.59(m,4H),3.00-2.70(m,1H),2.43-2.25(m,1H),1.61-1.36(m,3H)。

[2710] 实施例500:[(7S)-2,7-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2711] 

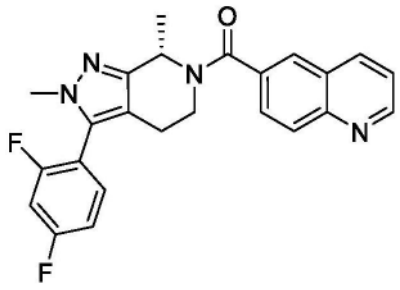
[2712] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01-8.97(m,1H),8.53-8.47(m,1H),8.14-8.07(m,2H),7.84-7.77(m,1H),7.67-7.61(m,3H),7.54-7.48(m,2H),5.68-5.56(m,1H),3.92-3.75(m,3H),3.73-3.58(m,1H),3.33-3.23(m,1H),2.90-2.79(m,1H),2.45-2.33(m,1H),1.57-1.45(m,3H)。

[2713] 实施例501:[(7S)-2,7-二甲基-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2714] 

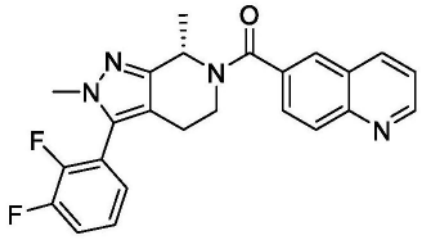
[2715] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-2,7-二甲基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体44)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.3,1.7Hz,1H),8.48(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),8.16-8.04(m,2H),7.86-7.75(m,1H),7.71-7.42(m,5H),5.77-5.47(m,1H),4.92-4.50(m,1H),3.94-3.60(m,4H),2.99-2.73(m,1H),2.46-2.26(m,1H),1.61-1.42(m,3H)。

[2716] 实施例502:[(7S)-3-(2,4-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2717] 

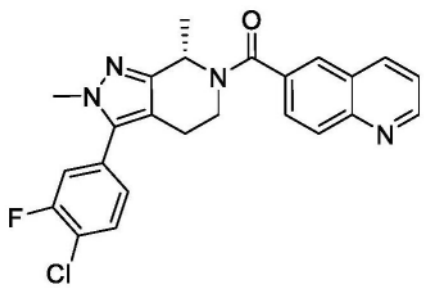
[2718] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(2,4-二氟苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_2N_4O$的质量计算值为418.2;m/z实测值为419.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=3.1Hz,1H),8.35(d,J=8.1Hz,1H),8.07(d,J=8.5Hz,1H),7.99(s,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.55-7.45(m,2H),7.19-7.09(m,2H),5.75-5.56(m,1H),3.71(s,4H),3.36-3.18(m,1H),2.78-2.67(m,1H),2.36-2.21(m,1H),1.56(d,J=5.5Hz,3H)。

[2719] 实施例503:[(7S)-3-(2,3-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2720] 

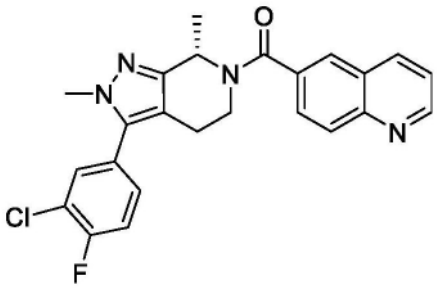
[2721] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(2,3-二氟苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_2N_4O$的质量计算值为418.2;m/z实测值为419.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=3.9Hz,1H),8.35(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),7.51(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),7.47-7.36(m,1H),7.35-7.27(m,1H),7.26-7.16(m,1H),5.75-5.51(m,1H),3.94-3.43(m,4H),3.36-3.14(m,1H),2.83-2.69(m,1H),2.42-2.24(m,1H),1.56(d,J=6.0Hz,3H)。(未报告与DMSO或水重叠的H的比例)。

[2722] 实施例504:[(7S)-3-(4-氯-3-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2723] 

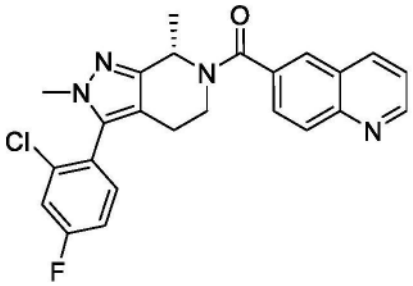
[2724] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(4-氯-3-氟苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}ClFN_4O$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.98-8.93(m,1H),8.49(d,J=8.4Hz,1H),8.16(d,J=8.7Hz,1H),8.10(s,1H),7.89-7.80(m,1H),7.68-7.61(m,2H),7.43(d,J=9.8Hz,1H),7.29(d,J=8.3Hz,1H),5.87-5.71(m,1H),3.92-3.81(m,3H),3.81-3.71(m,1H),3.57-3.37(m,1H),2.92-2.83(m,1H),2.62-2.40(m,1H),1.69-1.56(m,3H)。

[2725] 实施例505:[(7S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2726] 

[2727] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(3-氯-4-氟苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}ClFN_4O$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.98-8.93(m,1H),8.48(d,J=8.3Hz,1H),8.16(d,J=8.6Hz,1H),8.09(s,1H),7.88-7.81(m,1H),7.66-7.61(m,2H),7.46-7.40(m,2H),5.88-5.71(m,1H),3.88-3.78(m,3H),3.78-3.67(m,1H),3.52-3.36(m,1H),2.90-2.81(m,1H),2.54-2.36(m,1H),1.67-1.56(m,3H)。

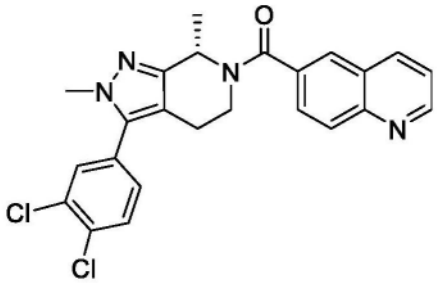
[2728] 实施例506:[(7S)-3-(2-氯-4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2729] 

[2730] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(2-氯-4-氟苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}ClFN_4O$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.96(s,1H),8.51

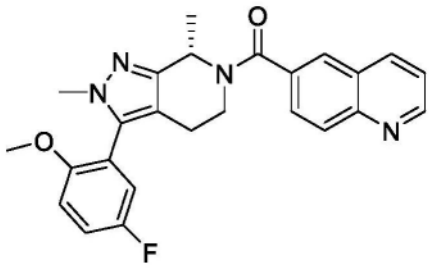
(d,J＝8.4Hz,1H),8.16(d,J＝8.5Hz,1H),8.10(s,1H),7.85(dd,J＝8.7,1.9Hz,1H),7.68-7.61(m,1H),7.53-7.43(m,2H),7.30-7.24(m,1H),5.94-5.74(m,1H),3.92-3.72(m,1H),3.72-3.58(m,3H),3.55-3.35(m,1H),2.79-2.63(m,1H),2.49-2.24(m,1H),1.68-1.56(m,3H)。

[2731] 实施例507:[(7S)-3-(3,4-二氯苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2732] 

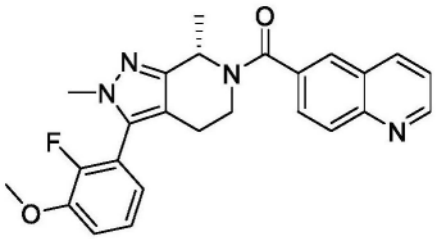
[2733] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(3,4-二氯苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸。MS(ESI):$C_{24}H_{20}Cl_2N_4O$的质量计算值为450.1;m/z实测值为451.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.97-8.94(m,1H),8.50(d,J＝8.7Hz,1H),8.17(d,J＝8.7Hz,1H),8.10(s,1H),7.89-7.83(m,1H),7.72-7.62(m,3H),7.44-7.38(m,1H),5.92-5.70(m,1H),3.92-3.79(m,3H),3.79-3.64(m,1H),3.49-3.37(m,1H),2.89-2.82(m,1H),2.61-2.39(m,1H),1.70-1.55(m,3H)。

[2734] 实施例508:[(7S)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2735] 

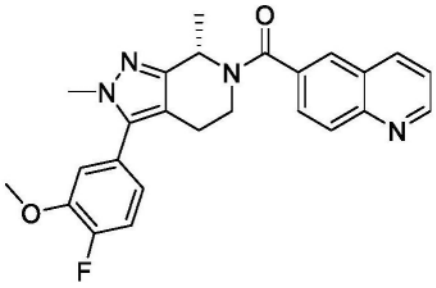
[2736] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(5-氟-2-甲氧基苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}FN_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.97-8.91(m,1H),8.17(d,J＝8.3Hz,1H),8.13(d,J＝8.6Hz,1H),7.93-7.88(m,1H),7.74(d,J＝8.8Hz,1H),7.43(dd,J＝8.3,4.2Hz,1H),7.14-7.04(m,1H),6.96-6.88(m,2H),5.91-4.82(m,1H),3.80(s,3H),3.71-3.59(m,3H),3.40-3.12(m,1H),2.95-2.60(m,1H),2.47-2.22(m,1H),1.90-1.65(m,1H),1.65-1.39(m,3H)。

[2737] 实施例509:[(7S)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2738] 

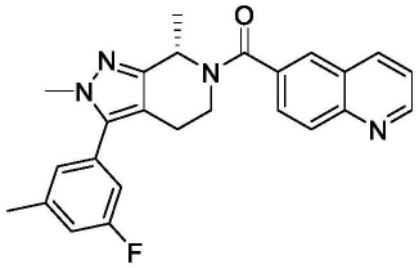
[2739] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}FN_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=3.8Hz,1H),8.36(d,J=8.1Hz,1H),8.07(d,J=8.5Hz,1H),8.00(s,1H),7.72(d,J=8.3Hz,1H),7.51(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),7.23-7.11(m,2H),6.91(t,J=6.5Hz,1H),5.73-5.55(m,1H),3.92(s,3H),3.81-3.65(m,3H),3.37-3.12(m,2H),2.78-2.71(m,1H),2.37-2.28(m,1H),1.55(d,J=5.2Hz,3H)。

[2740] 实施例510:[(7S)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2741] 

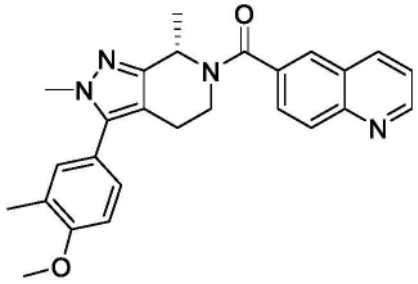
[2742] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(4-氟-3-甲氧基苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}FN_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.95(d,J=4.2Hz,1H),8.18(bs,1H),8.14(d,J=8.6Hz,1H),7.91(s,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.44(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.16(m,1H),6.89(d,J=9.5Hz,1H),6.87-6.78(m,1H),6.03-5.70(m,1H),5.08-4.70(m,1H),3.89(s,3H),3.83-3.69(m,3H),3.37-3.05(m,1H),2.92-2.60(m,1H),2.54-2.27(m,1H),1.80(s,3H)。

[2743] 实施例511:[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2744] 

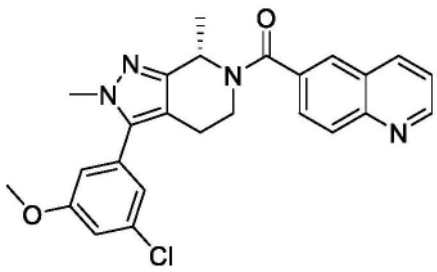
[2745] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体42)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{23}FN_4O$的质量计算值为414.2;m/z实测值为415.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.54-8.44(m,1H),8.17-8.03(m,2H),7.80(d,J=8.7Hz,1H),7.61(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.20-7.07(m,3H),5.71-5.55(m,1H),4.79-4.60(m,1H),3.89-3.64(m,4H),2.96-2.78(m,1H),2.43-2.29(m,4H),1.51(d,J=6.6Hz,3H)。

[2746] 实施例512:[(7S)-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2747] 

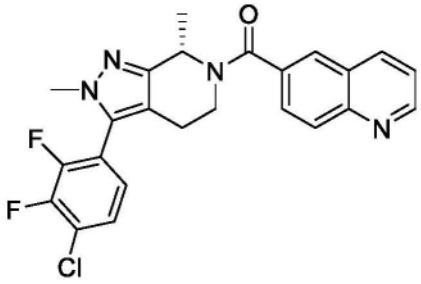
[2748] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(4-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{26}N_4O_2$的质量计算值为426.2;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.95(s,1H),8.49(d,J=8.3Hz,1H),8.16(d,J=8.7Hz,1H),8.09(s,1H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.66-7.60(m,1H),7.23(d,J=8.4Hz,1H),7.19(s,1H),7.04(d,J=7.7Hz,1H),5.86-5.70(m,1H),3.88(s,3H),3.80(s,3H),3.76-3.65(m,1H),3.48-3.36(m,1H),2.86-2.77(m,1H),2.50-2.33(m,1H),2.25(s,3H),1.66-1.54(m,3H)。

[2749] 实施例513:[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2750] 

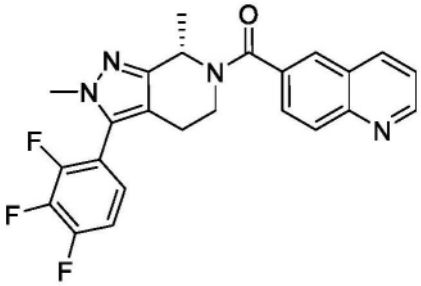
[2751] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体41)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{23}ClN_4O_2$的质量计算值为446.2;m/z实测值为447.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.98(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.58-8.38(m,1H),8.23-8.02(m,2H),7.85-7.75(m,1H),7.61(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.16-7.09(m,2H),7.02(t,J=1.8Hz,1H),5.72-5.49(m,1H),4.89-3.95(m,2H),3.87-3.64(m,6H),2.97-2.72(m,1H),2.37-2.31(m,1H),1.57-1.43(m,3H)。

[2752] 实施例514:[(7S)-3-(4-氯-2,3-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2753] 

[2754] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(4-氯-2,3-二氟苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}ClF_2N_4O$的质量计算值为452.1;m/z实测值为453.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.95(s,1H),8.49(d,J=8.4Hz,1H),8.16(d,J=8.7Hz,1H),8.10(s,1H),7.85(d,J=8.7Hz,1H),7.52-7.46(m,1H),7.32-7.25(m,1H),5.93-5.73(m,1H),3.90-3.67(m,4H),2.99-2.70(m,2H),2.54-2.36(m,1H),1.68-1.57(m,3H)。(未报告与甲醇或水重叠的H的比例)。

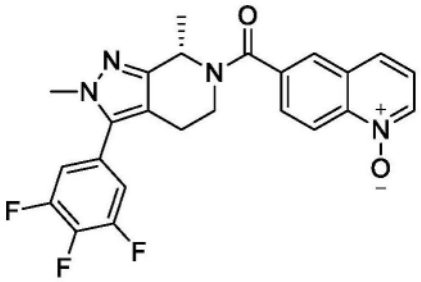
[2755] 实施例515:[(7S)-2,7-二甲基-3-(2,3,4-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2756] 

[2757] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(2,3,4-三氟苯基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为436.2;m/z实测值为437.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.91(d,J=

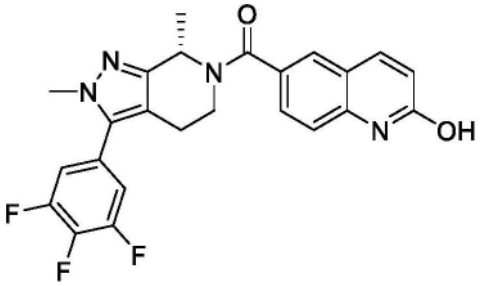
3.8Hz,1H),8.35(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),8.00(s,1H),7.72(d,J=8.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),7.36-7.27(m,2H),5.76-5.56(m,1H),3.73(s,4H),3.40-3.22(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.35-2.31(m,1H),1.55(d,J=6.1Hz,3H)。

[2758] 实施例516:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-氧化喹啉-1-鎓-6-基)甲酮。

[2759] 

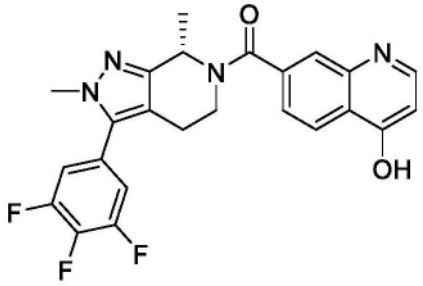
[2760] 在0℃下,在10分钟内,向(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮(实施例234,160mg,0.37mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中分批加入3-氯过氧苯甲酸(95mg,0.55mmol),并且将混合物缓慢升温至室温。在搅拌1h后,用饱和$NaHCO_3$水溶液猝灭反应混合物并用DCM萃取(2次)。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过反相(方法A)纯化粗制产物,以得到白色固体状标题化合物(121mg,72%收率)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67-8.54(m,2H),8.20(s,1H),8.03(d,J=8.5Hz,1H),7.83(d,J=9.1Hz,1H),7.60-7.44(m,3H),5.70-5.50(m,1H),4.86-4.39(m,1H),3.87-3.56(m,4H),2.95-2.77(m,1H),2.45-2.26(m,1H),1.57-1.43(m,3H)。

[2761] 实施例517:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-羟基-6-喹啉基)甲酮。

[2762] 

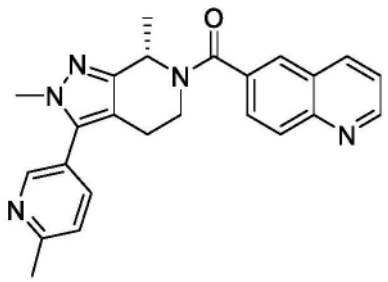
[2763] 以类似于实施例288的方式,使用2-羟基喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为452.1;m/z实测值为453.0$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),7.98(d,J=9.5Hz,1H),7.83-7.69(m,1H),7.62-7.48(m,3H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),6.56(d,J=9.6Hz,1H),5.53(s,1H),4.95-4.30(m,1H),3.89-3.64(m,4H),3.28(s,1H),2.38(s,1H),1.54-1.39(m,3H)。

[2764] 实施例518:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-羟基-6-喹啉基)甲酮。

[2765] 

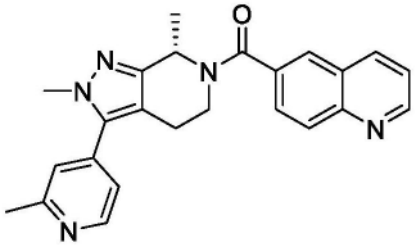
[2766] 以类似于实施例288的方式,使用4-羟基喹啉-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O_2$的质量计算值为452.2;m/z实测值为453.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.52-11.29(m,1H),8.08(s,1H),7.96(d,J=7.4Hz,1H),7.70(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),7.67-7.48(m,3H),6.08(d,J=7.4Hz,1H),5.56(s,1H),5.00-4.31(m,1H),3.95-3.63(m,4H),2.88-2.71(m,1H),2.46-2.29(m,1H),1.57-1.40(m,3H)。

[2767] 实施例519:[(7S)-2,7-二甲基-3-(6-甲基-3-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2768] 

[2769] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O$的质量计算值为397.2;m/z实测值为398.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.91(d,J=4.0Hz,1H),8.48(s,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),8.00(s,1H),7.77-7.68(m,1H),7.52(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),5.73-5.55(m,1H),3.80(s,4H),3.36-3.20(m,1H),2.94-2.82(m,1H),2.56(s,3H),2.44-2.31(m,1H),1.55(d,J=5.8Hz,3H)。

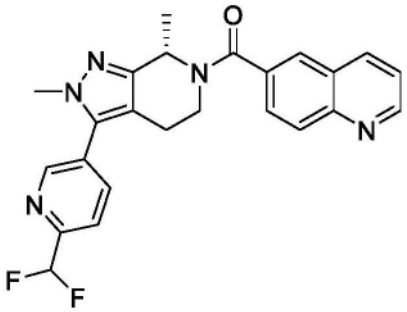
[2770] 实施例520:[(7S)-2,7-二甲基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2771] 

[2772] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰

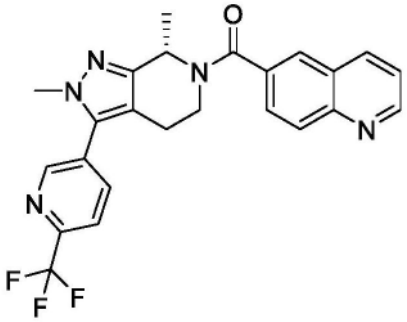
基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O$的质量计算值为397.2;m/z实测值为398.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.00(d,J=4.1Hz,1H),8.63(d,J=4.7Hz,1H),8.21(d,J=8.2Hz,1H),8.18(d,J=8.7Hz,1H),7.95(s,1H),7.77(d,J=8.6Hz,1H),7.48(dd,J=8.2,4.2Hz,1H),7.14(s,1H),7.09(d,J=5.0Hz,1H),6.04-5.80(m,1H),5.11-4.80(m,1H),3.93-3.76(m,3H),3.37-3.11(m,1H),3.03-2.77(m,1H),2.62(s,3H),2.56-2.34(m,1H),1.61(s,3H)。

[2773] 实施例521:[(7S)-3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2774] 

[2775] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-二氟甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_2N_5O$的质量计算值为433.2;m/z实测值为434.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.91(d,J=3.9Hz,1H),8.75(s,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.08(t,J=7.3Hz,1H),8.02(s,1H),7.80(d,J=8.1Hz,1H),7.74(d,J=8.3Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.80(t,J=55.1Hz,1H),5.71-5.59(m,1H),3.96-3.70(m,4H),3.39-3.21(m,1H),2.96-2.90(m,1H),2.47-2.37(m,1H),1.56(d,J=6.1Hz,3H)。(未报告与DMSO或水重叠的H的比例)。

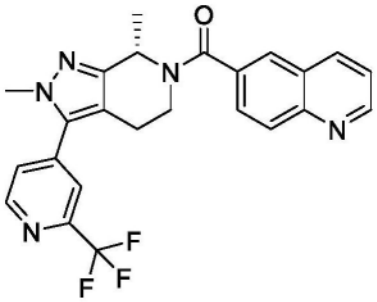
[2776] 实施例522:[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2777] 

[2778] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-三氟甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼

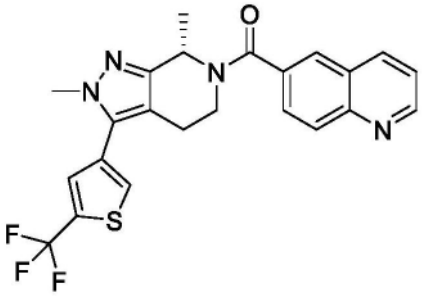
酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01-8.92(m,2H),8.48(d,J=8.1Hz,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),8.15-8.02(m,3H),7.80(d,J=7.5Hz,1H),7.61(dd,J=8.1,4.1Hz,1H),5.86-5.51(m,1H),3.97-3.62(m,4H),3.28-3.05(m,1H),3.02-2.84(m,1H),2.45-2.31(m,1H),1.53(d,J=3.3Hz,3H)。

[2779] 实施例523:[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2780] 

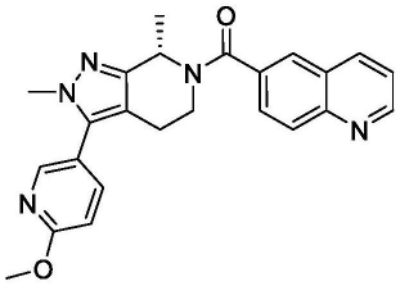
[2781] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-三氟甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99-8.93(m,1H),8.86-8.81(m,1H),8.21-8.16(m,1H),8.15(d,J=8.7Hz,1H),7.94-7.89(m,1H),7.77-7.69(m,1H),7.63(s,1H),7.49-7.41(m,2H),6.08-4.90(m,1H),3.93-3.81(m,3H),3.42-3.09(m,2H),3.03-2.74(m,1H),2.56-2.36(m,1H),1.91-1.44(m,3H)。

[2782] 实施例524:[(7S)-2,7-二甲基-3-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2783] 

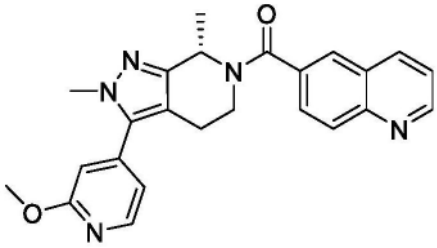
[2784] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用(5-(三氟甲基)噻吩-3-基)硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_4OS$的质量计算值为456.1;m/z实测值为457.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.93-8.89(m,1H),8.38-8.35(m,1H),8.10-8.06(m,1H),8.02-7.98(m,2H),7.75-7.71(m,2H),7.54-7.50(m,1H),5.72-4.64(m,1H),4.06-3.64(m,4H),3.36-3.11(m,1H),2.98-2.85(m,2H),2.47-2.35(m,1H),1.53(d,J=6.7Hz,3H)。

[2785] 实施例525:[(7S)-3-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2786] 

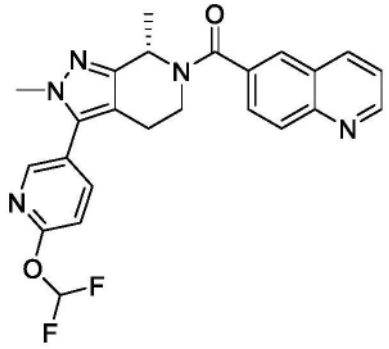
[2787] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为413.2;m/z实测值为414.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.91(d,J=4.0Hz,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.19(s,1H),8.07(d,J=8.5Hz,1H),8.00(s,1H),7.76-7.69(m,2H),7.52(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),6.86(d,J=8.5Hz,1H),5.70-5.54(m,1H),3.93(s,3H),3.79(s,4H),3.33-3.21(m,1H),2.93-2.81(m,1H),2.44-2.32(m,1H),1.54(d,J=5.9Hz,3H)。

[2788] 实施例526:[(7S)-3-(2-甲氧基-4-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2789] 

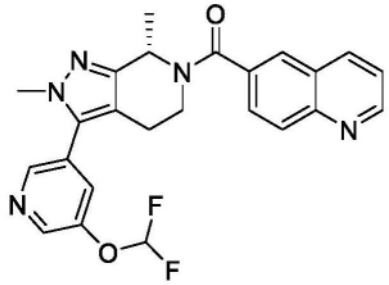
[2790] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为413.2;m/z实测值为414.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98(m,1H),8.25(d,J=5.1Hz,1H),8.22(d,J=8.5Hz,1H),8.18(d,J=8.7Hz,1H),7.93(s,1H),7.75(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),7.48(dd,J=8.1,4.2Hz,1H),6.83(d,J=5.1Hz,1H),6.69(s,1H),6.11-5.71(m,1H),5.05-4.75(m,1H),3.97(s,3H),3.91-3.79(m,3H),3.32-3.02(m,1H),2.97-2.72(m,1H),2.50(d,J=25.1Hz,1H),1.69-1.48(m,3H)。

[2791] 实施例527:[(7S)-3-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2792] 

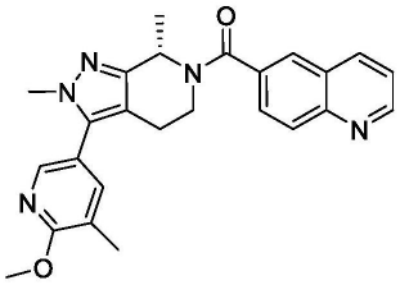
[2793] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-二氟甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_2N_5O_2$的质量计算值为449.2;m/z实测值为450.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.95(dd,J=4.1,1.4Hz,1H),8.23-8.15(m,2H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),7.91(s,1H),7.79-7.68(m,2H),7.67-7.29(m,2H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.10-5.68(m,1H),5.13-4.74(m,1H),3.78(s,3H),3.35-3.09(m,1H),2.95-2.65(m,1H),2.51-2.27(m,1H),1.60(s,3H)。

[2794] 实施例528:[(7S)-3-[5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2795] 

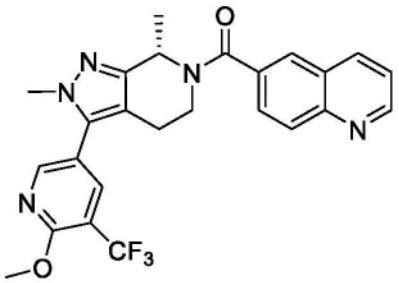
[2796] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用3-二氟甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_2N_5O_2$的质量计算值为449.2;m/z实测值为450.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.91(d,J=2.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.46(s,1H),8.37(d,J=8.0Hz,1H),8.08(d,J=8.6Hz,1H),8.01(s,1H),7.79-7.69(m,2H),7.52(d,J=8.2,4.1Hz,1H),7.26(t,J=73.1Hz,1H),5.72-5.56(m,1H),3.95-3.71(m,4H),3.38-3.21(m,1H),2.96-2.85(m,1H),2.45-2.29(m,1H),1.55(br s,3H)。

[2797] 实施例529:[(7S)-3-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2798] 

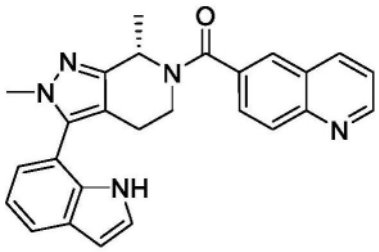
[2799] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_2$的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98-8.92(m,1H),8.20-8.10(m,2H),8.00-7.95(m,1H),7.93-7.88(m,1H),7.77-7.70(m,1H),7.48-7.40(m,1H),7.36-7.31(m,1H),5.91-4.83(m,1H),3.99(s,3H),3.84-3.71(m,4H),3.41-3.08(m,1H),2.94-2.63(m,1H),2.52-2.28(m,1H),2.22(s,3H),1.84-1.39(m,3H)。

[2800] 实施例530:[(7S)-3-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2801] 

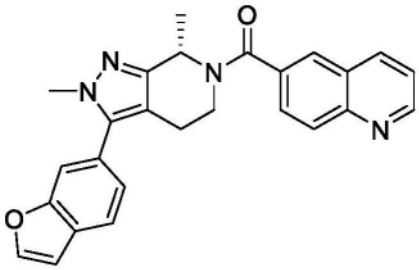
[2802] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O_2$的质量计算值为481.2;m/z实测值为482.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.93-8.89(m,1H),8.47(s,1H),8.36(d,J=8.1Hz,1H),8.08(d,J=8.7Hz,1H),8.04(s,1H),8.01(s,1H),7.73(d,J=8.8Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),5.64(s,1H),4.09(s,3H),3.81(s,4H),3.39-3.11(m,1H),2.95-2.83(m,1H),2.43-2.27(m,1H),1.55(s,3H)。

[2803] 实施例531:[(7S)-3-(1H-吲哚-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2804] 

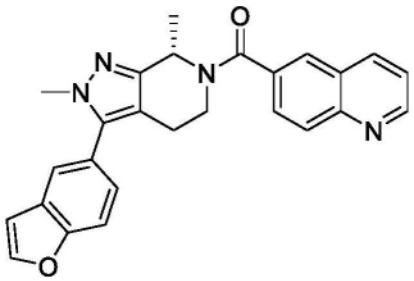
[2805] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{23}N_5O$的质量计算值为421.2;m/z实测值为422.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.87(d,J=13.1Hz,1H),8.90(s,1H),8.35(d,J=7.3Hz,1H),8.13-7.95(m,2H),7.75(dd,J=23.2,10.5Hz,1H),7.59(d,J=7.8Hz,1H),7.51(d,J=4.6Hz,1H),7.23(d,J=29.8Hz,1H),7.13-6.96(m,2H),6.47(s,1H),5.71(d,J=37.9Hz,1H),3.86-3.58(m,4H),3.34-3.20(m,1H),2.88-2.71(m,1H),2.30-2.12(m,1H),1.61(br s,3H)。

[2806] 实施例532:[(7S)-3-(苯并呋喃-6-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2807] 

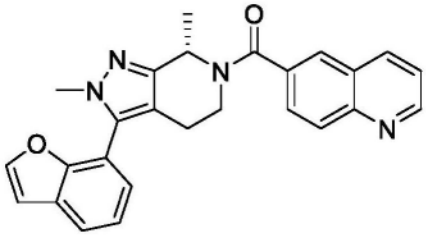
[2808] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-(苯并呋喃-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为422.2;m/z实测值为423.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.93-8.88(m,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),8.01(s,1H),7.90-7.86(m,1H),7.76-7.69(m,2H),7.59(s,1H),7.54-7.49(m,1H),7.27(d,J=8.1Hz,1H),6.93-6.89(m,1H),5.75-4.65(m,1H),3.84(s,3H),3.39-3.11(m,1H),2.95-2.85(m,1H),2.49-2.31(m,2H),1.60-1.50(m,3H)。

[2809] 实施例533:[(7S)-3-(苯并呋喃-5-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2810] 

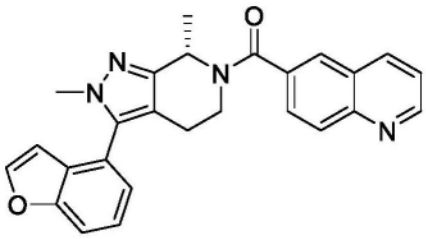
[2811] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-(苯并呋喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为422.2;m/z实测值为423.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.93-8.88(m,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),8.01(s,1H),7.89-7.85(m,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.68-7.64(m,1H),7.62(d,J=8.5Hz,1H),7.54-7.49(m,1H),7.35-7.31(m,1H),6.93-6.89(m,1H),5.70-4.66(m,1H),3.96-3.59(m,4H),3.41-3.16(m,1H),2.91-2.82(m,1H),2.45-2.31(m,1H),1.56(d,J=6.7Hz,3H)。

[2812] 实施例534:[(7S)-3-(苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2813] 

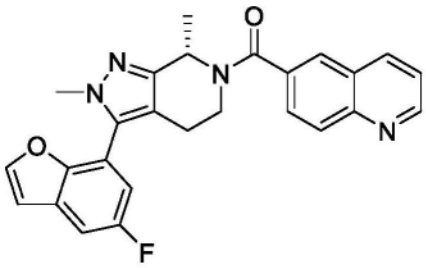
[2814] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-(苯并呋喃-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为422.2;m/z实测值为423.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=3.5Hz,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=8.1Hz,1H),8.01(s,1H),7.89(s,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.70(d,J=7.5Hz,1H),7.51(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),7.34(t,J=7.5Hz,1H),7.29(d,J=7.3Hz,1H),6.94(s,1H),5.76-5.58(m,1H),3.77(s,4H),3.43-3.23(m,1H),2.86-2.76(m,1H),2.41-2.29(m,1H),1.58(br s,3H)。

[2815] 实施例535:[(7S)-3-(苯并呋喃-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2816] 

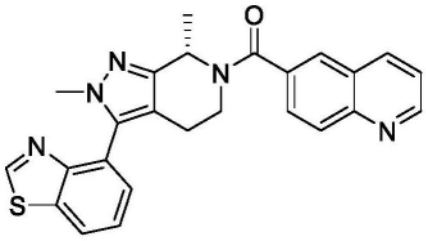
[2817] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-(苯并呋喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为422.2;m/z实测值为423.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.95(s,1H),8.51(d,J=8.3Hz,1H),8.16(d,J=8.5Hz,1H),8.12(s,1H),7.92-7.85(m,2H),7.69-7.61(m,2H),7.49-7.42(m,1H),7.31-7.24(m,1H),6.85-6.68(m,1H),5.93-5.75(m,1H),3.85-3.70(m,3H),3.70-3.57(m,1H),3.54-3.35(m,1H),2.86-2.69(m,1H),2.48-2.29(m,1H),1.73-1.59(m,3H)。

[2818] 实施例536:[(7S)-3-(5-氟苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2819] 

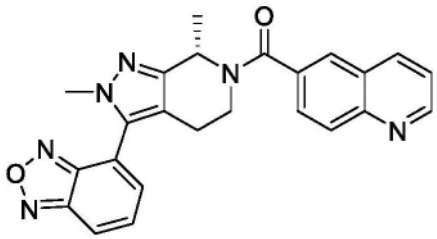
[2820] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-(5-氟苯并呋喃-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{21}FN_4O_2$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.94(s,1H),8.48(d,J=8.3Hz,1H),8.15(d,J=8.7Hz,1H),8.11-8.07(m,1H),7.94-7.90(m,1H),7.88-7.82(m,1H),7.68-7.61(m,1H),7.51-7.46(m,1H),7.19(dd,J=9.5,2.2Hz,1H),6.98(s,1H),5.96-5.76(m,1H),3.90-3.75(m,3H),3.75-3.62(m,1H),3.54-3.33(m,1H),2.92-2.77(m,1H),2.55-2.34(m,1H),1.69-1.53(m,3H)。

[2821] 实施例537:[(7S)-3-(1,3-苯并噻唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2822] 

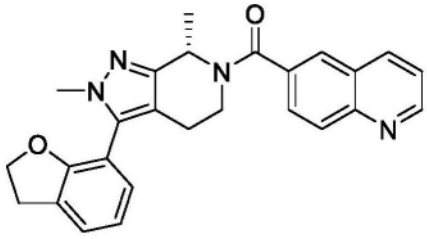
[2823] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[d]噻唑代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}N_5OS$的质量计算值为439.1;m/z实测值为440.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.09(s,1H),8.98(s,1H),8.22(d,J=8.5Hz,1H),8.19(d,J=9.6Hz,1H),8.09(d,J=8.1Hz,1H),7.96(s,1H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.58(t,J=7.7Hz,1H),7.50-7.46(m,2H),6.09-5.89(m,1H),5.10-4.89(m,1H),3.81(s,3H),3.40-3.19(m,1H),2.95-2.74(m,1H),2.50-2.32(m,1H),1.71(s,3H)。

[2824] 实施例538:[(7S)-3-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2825] 

[2826] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基硼酸代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为424.2;m/z实测值为425.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.91(d,J=4.1Hz,1H),8.36(d,J=8.3Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),8.05-8.00(m,2H),7.76-7.72(m,1H),7.72-7.66(m,1H),7.63(d,J=6.6Hz,1H),7.55-7.49(m,1H),5.75-4.76(m,1H),4.01-3.61(m,4H),3.40-3.20(m,1H),2.91-2.82(m,1H),2.47-2.34(m,1H),1.59(d,J=6.7Hz,3H)。

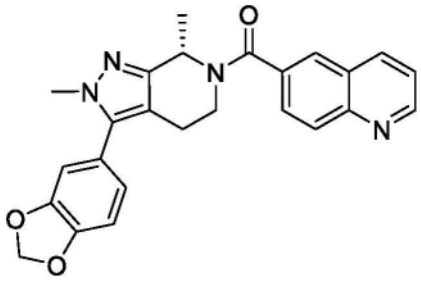
[2827] 实施例539:[(7S)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2828] 

[2829] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{24}N_4O_2$的质量计算值为424.2;m/z实测值为425.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.96-8.92(m,1H),8.50-8.44(m,1H),8.18-8.12(m,1H),

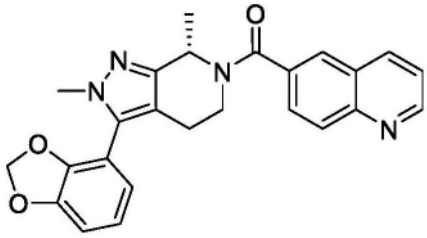
8.10-8.06(m,1H),7.86-7.81(m,1H),7.65-7.59(m,1H),7.34-7.29(m,1H),7.13-7.08(m,1H),7.00-6.92(m,1H),5.89-5.71(m,1H),4.67-4.56(m,2H),3.87-3.69(m,3H),3.69-3.53(m,1H),3.49-3.32(m,1H),3.30-3.20(m,2H),2.86-2.69(m,1H),2.56-2.35(m,1H),1.68-1.53(m,3H)。

[2830] 实施例540:[(7S)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2831] 

[2832] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_4O_3$的质量计算值为426.2;m/z实测值为427.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.0Hz,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),8.00(s,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.52(dd,J=8.2,4.2Hz,1H),6.99-6.90(m,2H),6.85(d,J=8.0Hz,1H),6.05(s,2H),5.69-5.54(m,1H),3.90-3.63(m,4H),3.33-3.22(m,1H),2.88-2.79(m,1H),2.41-2.29(m,1H),1.53(d,J=5.2Hz,3H)。

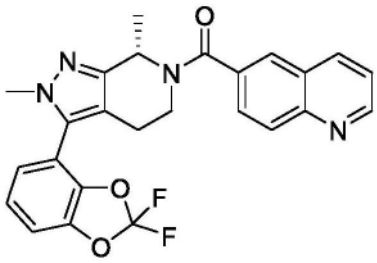
[2833] 实施例541:[(7S)-3-(1,3-苯并噁二唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2834] 

[2835] 以类似于实施例98的方式,使用(S)-2,7-二甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(中间体49)代替[2-甲基-6-(喹啉-6-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯](中间体10)并使用2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷代替3-(二氟甲氧基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_4O_3$的质量计算值为426.2;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=3.9Hz,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=8.5Hz,1H),8.00(s,1H),7.72(d,J=8.6Hz,1H),7.51(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),6.94-6.87(m,2H),6.82(d,J=7.4Hz,1H),6.07(s,1H),6.04(s,1H),5.71-5.54(m,1H),3.77(s,4H),3.33-3.23(m,1H),2.82-2.73(m,1H),2.41-2.32(m,1H),1.54(br s,3H)。

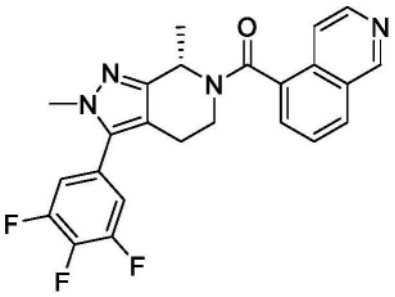
[2836] 实施例542:[(7S)-3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-5,

7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮。

[2837] 

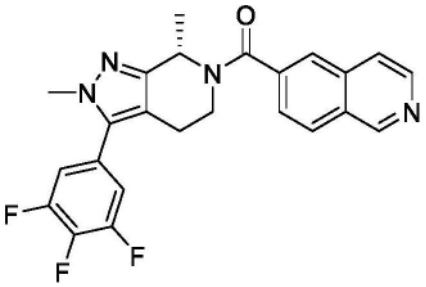
[2838] 以类似于实施例288的方式,使用(S)-3-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体43)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶并使用喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{20}F_2N_4O_3$的质量计算值为462.1;m/z实测值为463.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.03-8.91(m,1H),8.47(d,J=8.3Hz,1H),8.16-8.05(m,2H),7.79(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.64-7.50(m,2H),7.41-7.31(m,2H),5.77-5.49(m,1H),4.88-4.47(m,1H),3.87-3.65(m,4H),2.85-2.69(m,1H),2.43-2.29(m,1H),1.63-1.40(m,3H)。

[2839] 实施例543:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异喹啉基)甲酮。

[2840] 

[2841] 以类似于实施例288的方式,使用异喹啉-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为436.2;m/z实测值为437.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.44-9.38(m,1H),8.65-8.38(m,1H),8.27-8.19(m,1H),7.94-7.40(m,5H),5.87-5.72(m,0.75H),4.93-4.78(m,0.28H),4.71-4.58(m,0.07H),4.38-4.25(m,0.17H),3.89-3.63(m,3H),3.18-2.93(m,0.43H),2.84-2.71(s,0.48H),2.29-2.18(m,0.72H),1.69-1.30(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

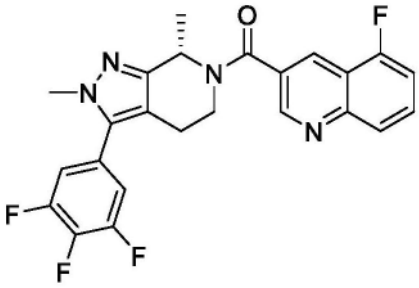
[2842] 实施例544:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-异喹啉基)甲酮。

[2843] 

[2844] 以类似于实施例288的方式,使用异喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-

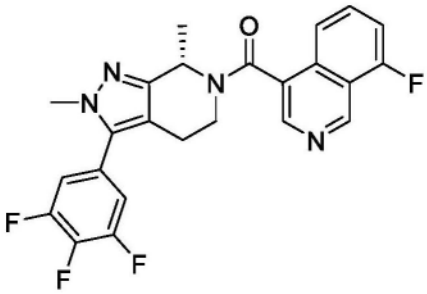
基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_3N_4O$的质量计算值为436.1;m/z实测值为437.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(d,J=1.0Hz,1H),8.58(d,J=5.7Hz,1H),8.24(d,J=8.4Hz,1H),8.12-7.88(m,2H),7.77-7.65(m,1H),7.60-7.41(m,2H),5.74-5.47(m,1H),3.88-3.56(m,4H),2.93-2.66(m,2H),2.39-2.22(m,1H),1.60-1.26(m,3H)。

[2845] 实施例545:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-3-喹啉基)甲酮。

[2846] 

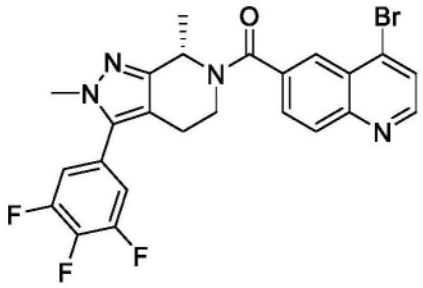
[2847] 以类似于实施例288的方式,使用5-氟喹啉-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.54(s,1H),8.02-7.75(m,2H),7.66-7.41(m,3H),5.74-5.46(m,1H),4.94-4.35(m,1H),3.96-3.63(m,4H),2.97-2.79(m,1H),2.41-2.29(m,1H),1.62-1.45(m,3H)。

[2848] 实施例546:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-氟-4-异喹啉基)甲酮。

[2849] 

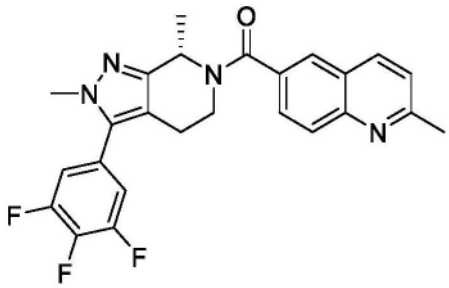
[2850] 以类似于实施例288的方式,使用8-氟异喹啉-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}F_4N_4O$的质量计算值为454.1;m/z实测值为455.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.59-9.52(m,1H),8.78-8.39(m,1H),7.97-7.40(m,5H),5.83-5.74(d,J=17.8Hz,0.78H),4.92-4.63(m,0.53H),4.42-4.32(s,0.23H),3.88-3.65(m,3.32H),3.05-2.80(m,0.88H),2.44-2.33(m,0.21H),2.30-2.20(m,0.82H),1.67-1.37(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2851] 实施例547:(4-溴-6-喹啉基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2852] 

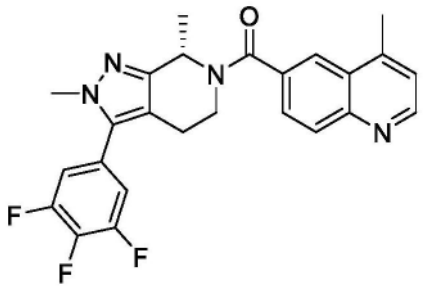
[2853] 以类似于实施例288的方式,使用4-溴喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{18}BrF_3N_4O$的质量计算值为514.1;m/z实测值为515.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.81(d,J=4.6Hz,1H),8.24-8.13(m,2H),8.04(d,J=4.7Hz,1H),7.95-7.83(m,1H),7.64-7.49(m,2H),5.75-5.45(m,1H),4.88-4.49(m,1H),3.91-3.57(m,4H),2.91-2.79(m,1H),2.46-2.28(m,1H),1.53(d,J=6.8Hz,3H)。

[2854] 实施例548:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-6-喹啉基)甲酮。

[2855] 

[2856] 以类似于实施例288的方式,使用2-甲基喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为450.2;m/z实测值为451.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(d,J=8.4Hz,1H),8.08-7.94(m,2H),7.79-7.67(m,1H),7.65-7.44(m,3H),5.73-5.48(m,0.60H),4.82-4.52(m,0.40H),3.91-3.59(m,4H),3.27-2.76(m,2H),2.69(s,3H),2.46-2.18(m,1H),1.56-1.39(m,3H)。

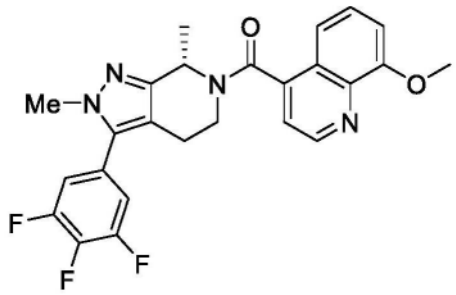
[2857] 实施例549:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲基-6-喹啉基)甲酮。

[2858] 

[2859] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲基喹啉-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O$的质量计算值为450.2;m/z实测值为451.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.83(d,J=4.3Hz,1H),8.18-8.02(m,2H),7.83-7.69(m,1H),7.63-7.41(m,3H),5.72-5.51(m,1H),4.86-4.54(m,1H),3.89-3.55(m,4H),3.18-2.77(m,1H),2.76-2.64(m,3H),2.43-2.26(m,1H),1.52(d,J=6.7Hz,3H)。

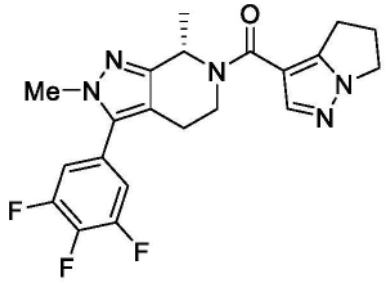
[2860] 实施例550:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-

c]吡啶-6-基]-(8-甲氧基-4-喹啉基)甲酮。

[2861] 

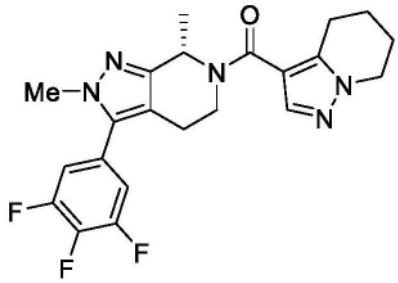
[2862] 以类似于实施例288的方式,使用8-甲氧基喹啉-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{25}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d 8.92(d,J=4.2Hz,1H),7.69-7.42(m,4H),7.32-7.11(m,2H),5.86-5.68(m,1H),4.92-4.21(m,1H),3.99(d,J=6.0Hz,3H),3.76(d,J=54.2Hz,3H),3.21(d,J=7.1Hz,2H),2.84-2.60(m,1H),2.41-2.17(m,1H),1.64-1.52(m,2H)。

[2863] 实施例551:5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2864] 

[2865] 以类似于实施例288的方式,使用5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.71(s,1H),7.60-7.47(m,2H),5.40(s,1H),4.36-4.19(m,1H),4.09(t,J=7.3Hz,2H),3.79(s,3H),3.29-3.13(m,1H),3.01-2.79(m,3H),2.62-2.53(m,2H),2.48-2.35(m,1H),1.53-1.35(m,3H)。

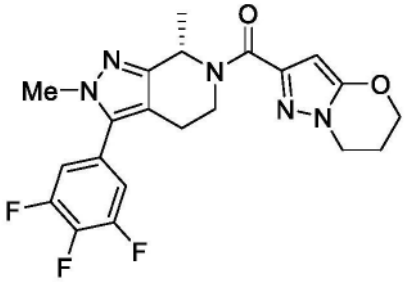
[2866] 实施例552:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2867] 

[2868] 以类似于实施例288的方式,使用4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),7.59-7.50(m,2H),5.52-5.24(m,1H),4.26-3.99(m,3H),3.79(s,3H),3.26-3.14(m,1H),2.95-2.66

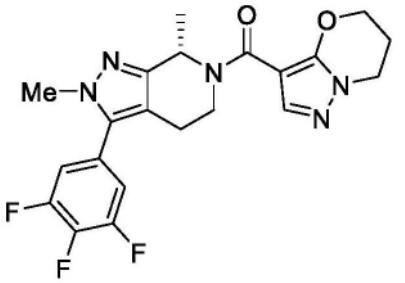
(m,3H),2.46-2.30(m,1H),2.03-1.89(m,2H),1.87-1.68(m,2H),1.49-1.36(m,3H)。

[2869] 实施例553:6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2870] 

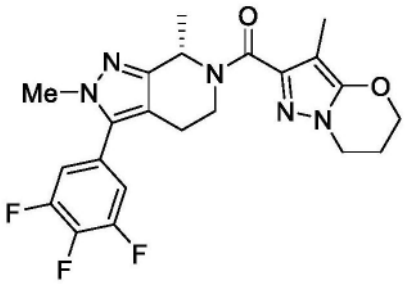
[2871] 以类似于实施例288的方式,使用6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为431.2;m/z实测值为432.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61-7.45(m,2H),5.90-5.74(m,1H),5.61-5.30(m,1H),4.84-4.53(m,1H),4.38-4.23(m,2H),4.22-4.06(m,2H),3.84-3.67(m,3H),3.27-2.60(m,2H),2.39(d,J=15.6Hz,1H),2.27-2.14(m,2H),1.54-1.35(m,3H)。

[2872] 实施例554:6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2873] 

[2874] 以类似于实施例288的方式,使用6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为431.2;m/z实测值为432.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61-7.51(m,2H),7.48(s,1H),5.42-5.20(m,1H),4.49-4.26(m,2H),4.18-4.02(m,3H),3.78(s,3H),3.27-3.05(m,1H),2.80(t,J=12.6Hz,1H),2.45-2.31(m,1H),2.28-2.06(m,2H),1.52-1.27(m,3H)。

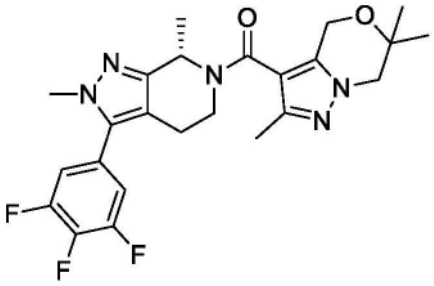
[2875] 实施例555:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基)甲酮。

[2876] 

[2877] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁

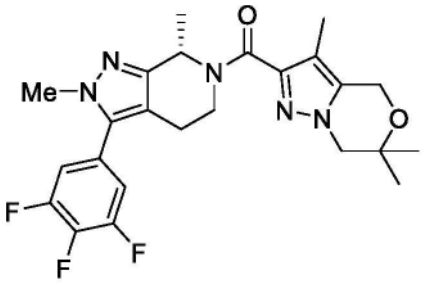
嗪-2-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{22}F_3N_5O_2$的质量计算值为445.2;m/z实测值为446.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.54(dd,J=8.7,6.7Hz,2H),5.56(q,J=6.7Hz,1H),4.68-4.37(m,1H),4.30(t,J=5.2Hz,2H),4.15-4.01(m,2H),3.84-3.72(m,3H),3.17-2.65(m,2H),2.48-2.30(m,1H),2.25-2.10(m,2H),1.84(s,3H),1.49-1.35(m,3H)。

[2878] 实施例556:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2,6,6-三甲基-4,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-基)甲酮。

[2879] 

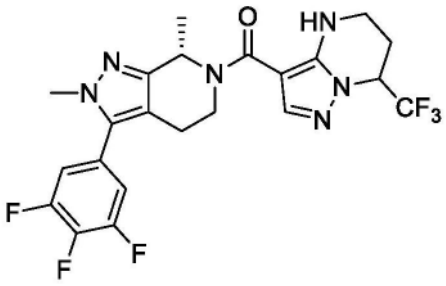
[2880] 以类似于实施例288的方式,使用2,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-羧酸(中间体105)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{26}F_3N_5O_2$的质量计算值为473.2;m/z实测值为474.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.62-7.45(m,2H),5.53-5.35(m,1H),4.70(q,J=16.1Hz,2H),3.92-3.84(m,2H),3.80(s,3H),3.28-3.09(m,2H),2.71-2.56(m,1H),2.43-2.30(m,1H),2.13(s,3H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),1.27(d,J=3.4Hz,6H)。

[2881] 实施例557:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3,6,6-三甲基-4,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)甲酮。

[2882] 

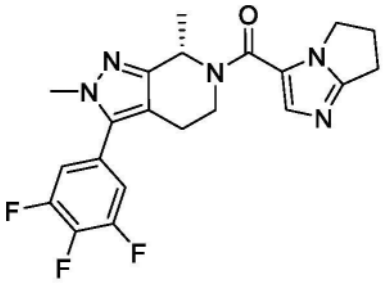
[2883] 以类似于实施例288的方式,使用3,6,6-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯(中间体106)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{26}F_3N_5O_2$的质量计算值为473.2;m/z实测值为474.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.59-7.47(m,2H),5.66-5.40(m,1H),4.77(s,2H),4.68-4.29(m,1H),3.97-3.88(m,2H),3.84-3.72(m,3H),3.28-3.10(m,1H),3.09-2.58(m,1H),2.47-2.30(m,1H),1.99-1.85(m,3H),1.50-1.37(m,3H),1.34-1.23(m,6H)。

[2884] 实施例558:((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)(7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮。

[2885] 

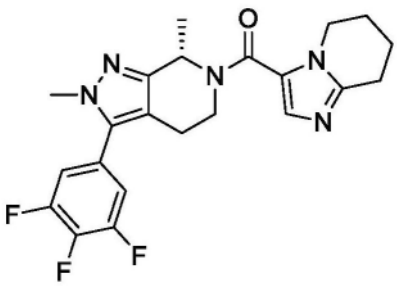
[2886] 以类似于实施例288的方式,使用7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_6N_6O$的质量计算值为498.2;m/z实测值为499.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(d,J=3.2Hz,1H),7.59-7.48(m,2H),7.16-7.04(m,1H),5.44-5.28(m,1H),5.23-5.05(m,1H),4.40-4.06(m,1H),3.83-3.71(m,3H),3.52-3.35(m,1H),3.21-3.10(m,2H),2.94-2.73(m,1H),2.48-2.37(m,1H),2.37-2.07(m,2H),1.53-1.38(m,3H)。

[2887] 实施例559:6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2888] 

[2889] 以类似于实施例288的方式,使用6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-羧酸盐酸盐代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.59-7.52(m,2H),7.40(s,1H),5.44(q,J=6.7Hz,1H),4.46-4.36(m,1H),4.21-4.13(m,1H),4.02-3.94(m,1H),3.79(s,3H),2.96-2.70(m,3H),1.56-1.38(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

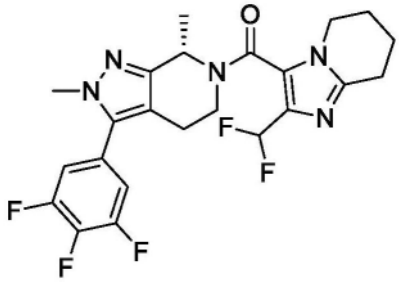
[2890] 实施例560:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮。

[2891] 

[2892] 以类似于实施例288的方式,使用5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.56(dd,J=8.7,6.6Hz,2H),7.24(s,1H),5.51-5.32(m,1H),4.42-4.20(m,1H),4.20-4.06(m,1H),3.96-3.82(m,

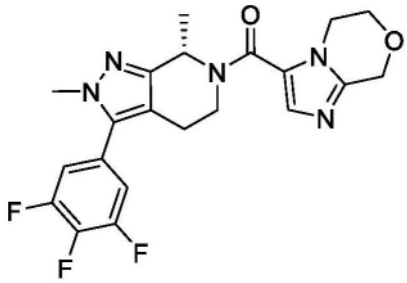
1H),3.80(s,3H),3.17(s,1H),2.97-2.84(m,1H),2.84-2.71(m,2H),2.46-2.34(m,1H),1.95-1.77(m,4H),1.52-1.38(m,3H)。

[2893] 实施例561:[2-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2894] 

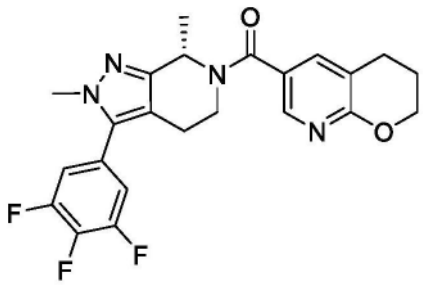
[2895] 以类似于实施例288的方式,使用2-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_5N_5O$的质量计算值为479.2;m/z实测值为480.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.56(dd,J=8.7,6.6Hz,2H),7.24(s,1H),5.51-5.32(m,1H),4.42-4.20(m,1H),4.20-4.06(m,1H),3.96-3.82(m,1H),3.80(s,3H),3.17(s,1H),2.97-2.84(m,1H),2.84-2.71(m,2H),2.46-2.34(m,1H),1.95-1.77(m,4H),1.52-1.38(m,3H)。

[2896] 实施例562:6,8-二氢-5H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2897] 

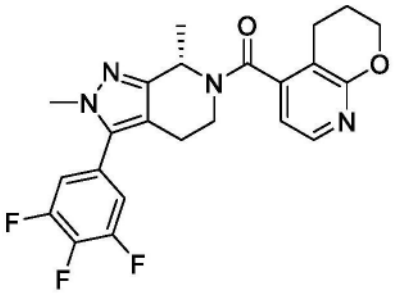
[2898] 以类似于实施例288的方式,使用5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-羧酸盐酸盐代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为431.2;m/z实测值为432.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.60-7.51(m,2H),7.36(s,1H),5.48-5.38(m,1H),4.84-4.71(m,2H),4.41-4.28(m,1H),4.26-4.17(m,1H),4.09-3.89(m,3H),3.80(s,3H),3.01-2.85(m,1H),2.48-2.42(m,1H),1.55-1.42(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2899] 实施例563:3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2900] 

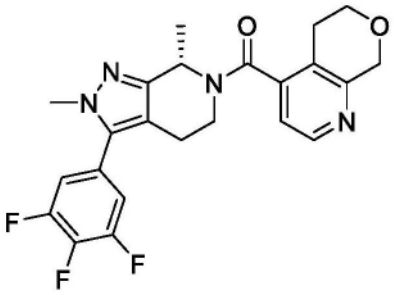
[2901] 以类似于实施例288的方式,使用3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.10-8.06(m,1H),7.62-7.52(m,3H),5.61-5.37(m,0.78H),4.34-4.29(m,2H),3.8-3.67(m,3.85H),2.92-2.75(m,3H),1.97-1.89(m,2H),1.45(d,J=6.8Hz,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2902] 实施例564:3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2903] 

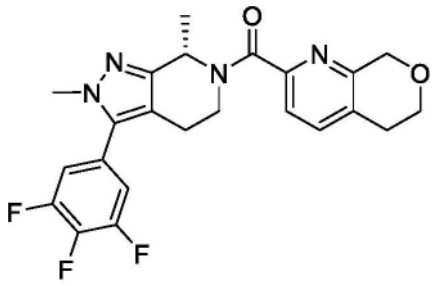
[2904] 以类似于实施例288的方式,使用3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(中间体58)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.20-8.05(m,1H),7.02-6.90(m,2H),6.86-6.60(m,1H),5.93-5.84(m,0.57H),4.97-4.87(m,0.49H),4.69-4.59(m,0.28H),4.46-4.25(m,2H),3.86-3.76(m,3H),3.67-3.47(m,0.63H),3.32-3.22(m,0.56H),3.08-2.91(m,1H),2.89-2.22(m,3H),2.12-1.86(m,2H),1.64-1.34(m,3H)。

[2905] 实施例565:6,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2906] 

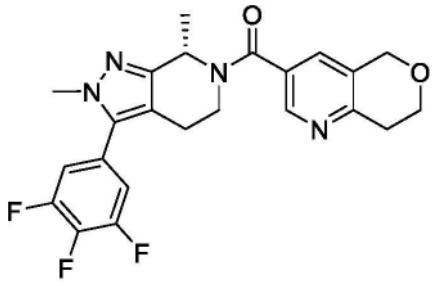
[2907] 以类似于实施例288的方式,使用5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-羧酸(中间体57)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.2[M+H]$^+$。

[2908] 实施例566:6,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2909] 

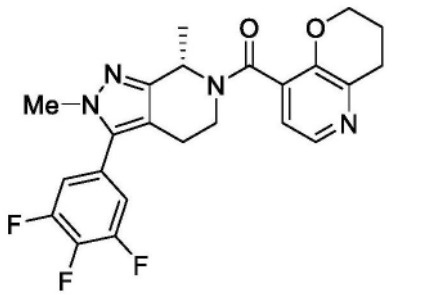
[2910] 以类似于实施例288的方式,使用5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-羧酸(中间体59)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.73-7.69(m,1H),7.58-7.50(m,2H),7.42-7.38(m,1H),5.56(q,J=6.7Hz,0.63H),4.89(q,J=6.6Hz,0.42H),4.73-4.59(m,2.56H),3.99-3.71(m,6H),3.07-2.99(m,0.41H),2.92-2.85(m,2H),2.81-2.70(m,1H),2.35-2.28(m,0.59H),1.49-1.43(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2911] 实施例567:7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2912] 

[2913] 以类似于实施例288的方式,使用7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.52(s,1H),7.41(s,1H),7.01-6.92(m,2H),5.82(s,0.46H),5.03-4.66(m,3H),4.10(t,J=5.8Hz,2H),3.89-3.70(m,3.59H),3.45-2.97(m,3H),2.90-2.60(m,1H),2.53-2.32(m,1H),1.66-1.51(m,3H)。

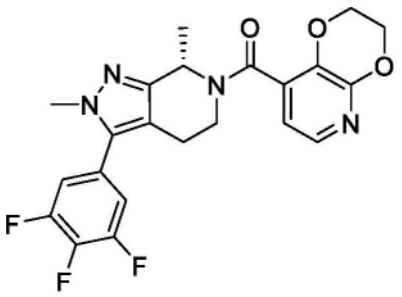
[2914] 实施例568:3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2915] 

[2916] 以类似于实施例288的方式,使用3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=4.7Hz,1H),

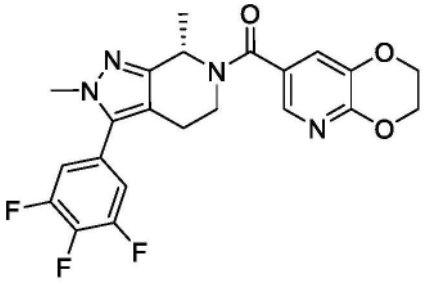
7.58-7.40(m,2H),7.17-6.89(m,1H),5.71-5.35(m,0.70H),4.76-4.41(m,0.30H),4.31-4.14(m,2H),3.86-3.72(m,3H),3.48-3.35(m,1H),3.29-3.12(m,1H),3.00-2.80(m,2H),2.71-2.54(m,1H),2.46-2.16(m,1H),2.12-1.95(m,2H),1.51-1.29(m,3H)。

[2917] 实施例569:2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2918] 

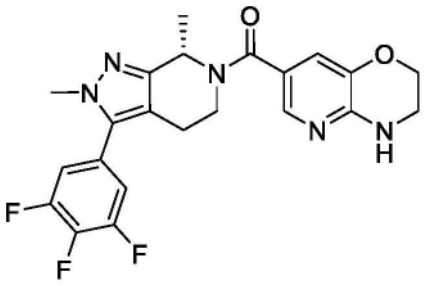
[2919] 以类似于实施例288的方式,使用2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_4O_3$的质量计算值为444.1m/z实测值为445.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.85-7.72(m,1H),7.58-7.46(m,2H),7.01-6.67(m,1H),5.63-5.49(m,0.76H),4.72-4.23(m,4.56H),4.19-4.05(m,0.25H),3.85-3.69(m,3H),3.56-3.44(m,0.81H),3.10-2.96(m,0.26H),2.77-2.57(m,1H),2.42-2.23(m,0.72H),1.50-1.29(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2920] 实施例570:2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2921] 

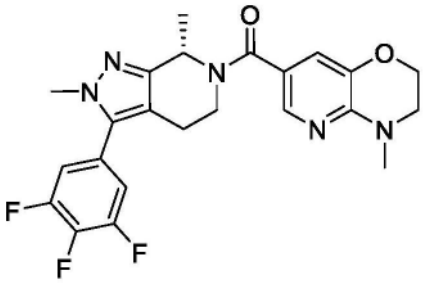
[2922] 以类似于实施例288的方式,使用2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_4O_3$的质量计算值为444.1m/z实测值为445.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.59-7.51(m,2H),7.36(s,1H),5.50(br s,0.74H),4.97-4.39(m,2.82H),4.36-4.23(m,2.25H),3.89-3.61(m,4H),2.87(br s,1H),2.42-2.28(m,0.88H),1.45(d,J=6.7Hz,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2923] 实施例571:3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2924] 

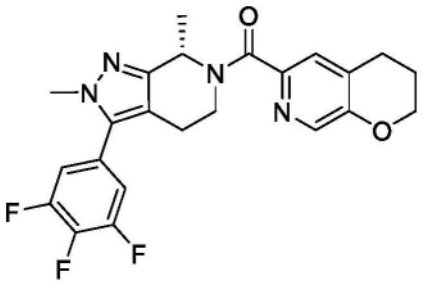
[2925] 以类似于实施例288的方式,使用3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$的质量计算值为443.2;m/z实测值为444.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ7.84(d,J=1.9Hz,1H),7.11-7.07(m,1H),7.00-6.93(m,2H),5.47(br s,1H),5.03(s,1H),4.71-4.03(m,3H),3.80(s,3H),3.64-3.55(m,2H),3.20(s,1H),2.84-2.71(m,1H),2.45-2.36(m,1H),1.58(d,J=6.8Hz,3H)。

[2926] 实施例572:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)甲酮。

[2927] 

[2928] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$的质量计算值为457.2;m/z实测值为458.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ7.91(d,J=1.9Hz,1H),7.04(d,J=1.9Hz,1H),7.00-6.93(m,2H),5.48(br s,1H),4.57-4.16(m,3H),3.80(s,3H),3.54-3.46(m,2H),3.29-3.11(m,4H),2.85-2.75(m,1H),2.44-2.37(m,1H),1.58(d,J=6.8Hz,3H)。

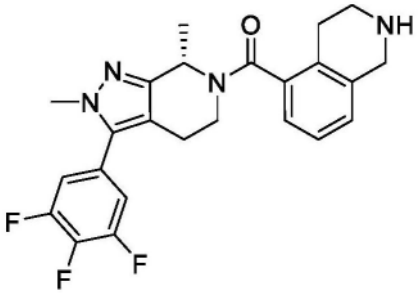
[2929] 实施例573:3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-c]吡啶-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2930] 

[2931] 以类似于实施例288的方式,使用3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-c]吡啶-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400Mhz,氯仿-d)δ8.09(s,1H),7.50-7.40(m,1H),7.04-6.90(m,2H),5.87-5.77(m,0.52H),5.51-5.41(m,0.42H),4.88-4.77(m,

0.46H),4.34-7.22(m,2.60H),3.87-3.73(m,3H),3.31-3.19(m,0.55H),3.15-2.91(m,1H),2.90-2.71(m,2.49H),2.49-2.29(m,1H),2.10-1.99(m,2H),1.66-1.56(m,3H)。

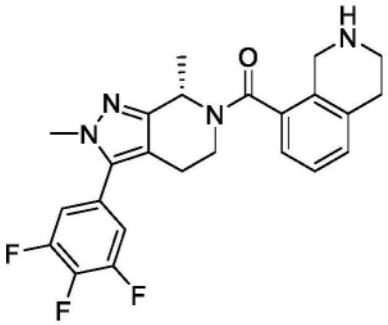
[2932] 实施例574:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲酮。

[2933] 

[2934] 步骤A:(S)-5-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯。以类似于实施例288的方式,使用2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{29}H_{31}F_3N_4O$的质量计算值为540.2;m/z实测值为541.2$[M+H]^+$。

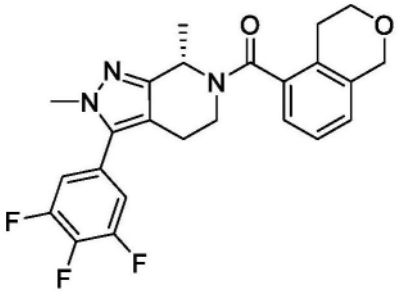
[2935] 步骤B:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲酮。将TFA(0.24mL,3.1mmol)加入到(S)-5-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(85.1mg,0.16mmol)在DCM(2.2mL)中的混合物中。完成时,除去挥发物。对滤液进行纯化(制备型HPLC,方法A,然后方法E)得到标题化合物(46mg,66%)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}F_3N_4O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.24-6.89(m,5H),5.98-5.88(m,0.58H),5.03-4.92(m,0.52H),4.67(q,J=6.7Hz,0.30H),4.10-3.97(m,2H),3.87-3.74(m,3H),3.73-3.65(m,0.20H),3.56(dd,J=13.5,5.1Hz,0.43H),3.27-2.90(m,3.65H),2.86-2.43(m,2.48H),2.35-2.21(m,0.88H),1.61-1.33(m,3H)。

[2936] 实施例575:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲酮。

[2937] 

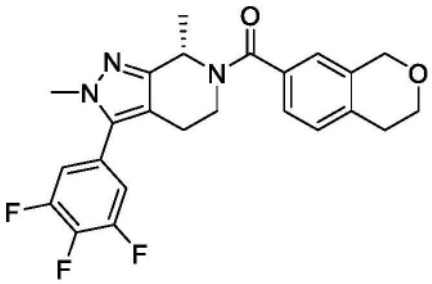
[2938] 以类似于实施例574的方式,在步骤A中使用2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{23}F_3N_4O$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.1$[M+H]^+$。

[2939] 实施例576:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-5-基-甲酮。

[2940] 

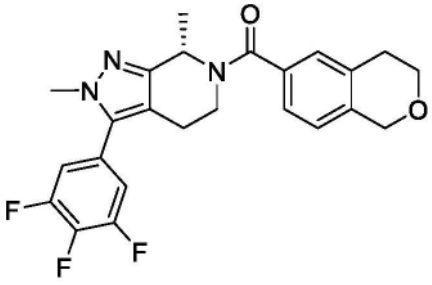
[2941] 以类似于实施例288的方式,使用异色满-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.2[M+H]$^+$。

[2942] 实施例577:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-7-基-甲酮。

[2943] 

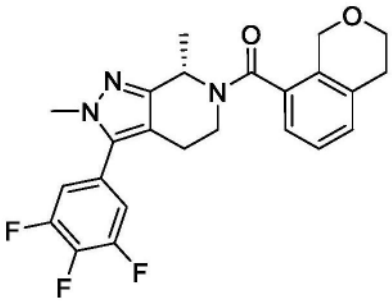
[2944] 以类似于实施例288的方式,使用异色满-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ7.23-7.19(m,1H),7.18-7.14(m,1H),7.06(s,1H),7.01-6.93(m,2H),5.82(br s,0.46H),5.13-4.68(m,3H),3.98(t,J=5.7Hz,2H),3.89-3.72(m,3.5H),3.35-2.97(m,1H),2.92-2.56(m,3H),2.50-2.29(m,1H),1.62-1.49(m,3H)。

[2945] 实施例578:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-6-基-甲酮。

[2946] 

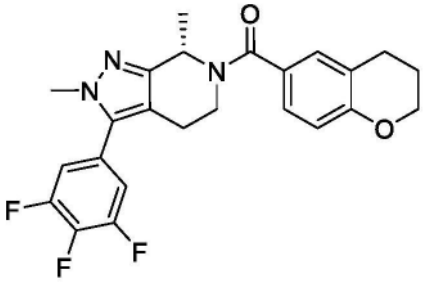
[2947] 以类似于实施例288的方式,使用异色满-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.22-7.17(m,2H),7.04-6.93(m,3H),5.93-5.72(m,0.45H),5.13-4.72(m,3H),3.98(t,J=5.7Hz,2H),3.92-3.69(m,3.52H),3.35-2.97(m,1H),2.94-2.57(m,3H),2.40(s,1H),1.65-1.46(m,3H)。

[2948] 实施例579:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-8-基-甲酮。

[2949] 

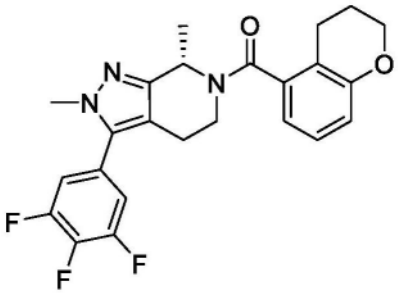
[2950] 以类似于实施例288的方式,使用异色满-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.1[M+H]$^+$。

[2951] 实施例580:色满-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2952] 

[2953] 以类似于实施例288的方式,使用色满-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.18-7.13(m,2H),7.01-6.93(m,2H),6.79(d,J=8.2Hz,1H),5.93-3.61(m,7H),3.17(br s,1H),2.87-2.65(m,3H),2.44-2.34(m,1H),2.06-1.96(m,2H),1.58-1.52(s,3H)。

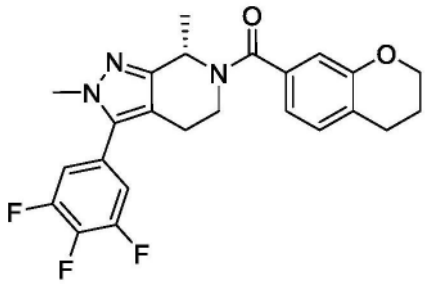
[2954] 实施例581:色满-5-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2955] 

[2956] 以类似于实施例288的方式,使用色满-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.18-6.60(m,5H),5.98-5.87(m,0.57H),5.07-4.91(m,0.54H),4.77-4.68(m,0.29H),4.30-4.07(m,2H),3.86-3.69(m,3H),3.61(dd,J=13.6,5.1Hz,0.41H),3.22(td,J=12.9,3.6Hz,0.58H),3.06-2.89(m,1H),2.87-2.69(m,0.71H),2.66-2.40(m,2H),2.38-2.18(m,0.86H),2.11-1.83(m,2H),1.63-1.32(m,3H)。

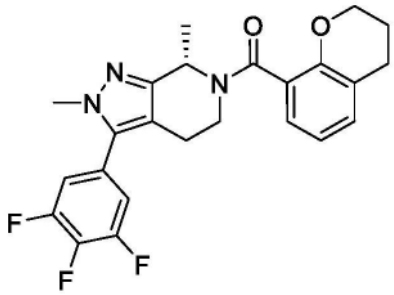
[2957] 实施例582:色满-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-

吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2958] 

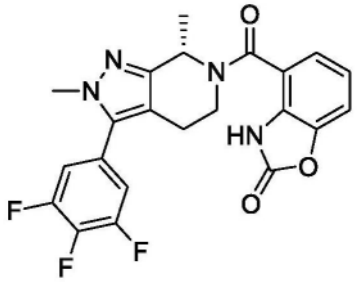
[2959] 以类似于实施例288的方式,使用色满-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.09-7.03(m,1H),7.00-6.93(m,2H),6.90-6.85(m,1H),6.84-6.80(m,1H),5.81(br s,0.46H),5.13-4.67(m,1H),4.24-4.15(m,2H),3.99-3.68(m,3.62H),3.33-2.95(m,1H),2.88-2.58(m,3H),2.38(br s,1H),2.05-1.98(m,2H),1.63-1.45(m,3H)。

[2960] 实施例583:色满-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2961] 

[2962] 以类似于实施例288的方式,使用色满-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.10-6.77(m,5H),5.94-5.87(m,0.55H),5.01-4.92(m,0.48H),4.91-4.85(m,0.28H),4.82-4.76(m,0.22H),4.30-4.10(m,1.69H),4.06-3.98(m,0.21H),3.94-3.87(m,0.22H),3.85-3.72(m,3H),3.70-3.60(m,0.61H),3.32-3.14(m,0.60H),3.09-2.93(m,0.47H),2.88-2.67(m,2.74H),2.56-2.39(m,0.76H),2.33-2.22(m,0.59H),2.12-1.85(m,2.18H),1.62-1.34(m,3H)。

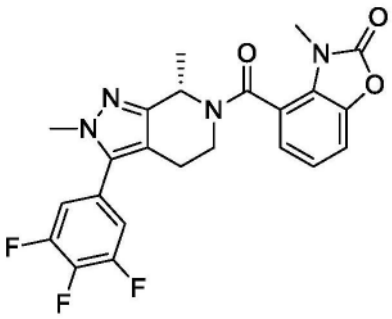
[2963] 实施例584:4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮。

[2964] 

[2965] 以类似于实施例288的方式,使用2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_4O_3$的质量计算

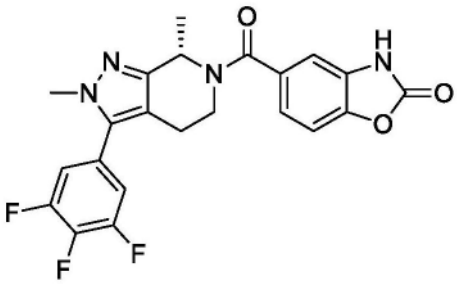
值为442.1;m/z实测值为443.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400Mhz,甲醇-d_4)δ7.32-7.26(m,3H),7.20-7.14(m,2H),5.97-5.59(m,1H),3.82(s,4H),3.47-3.34(m,1H),2.89-2.69(m,1H),2.58-2.37(m,1H),1.38-1.32(m,3H)。

[2966] 实施例585:4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮。

[2967] 

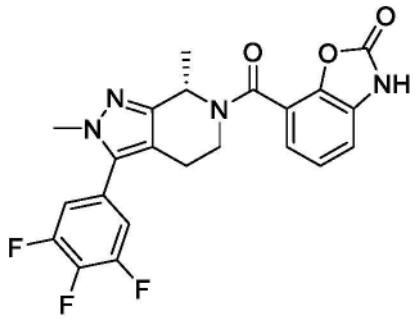
[2968] 以类似于实施例206的方式,使用4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮(实施例584)代替[(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮](实施例205)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_4O_3$的质量计算值为456.1;m/z实测值为457.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400Mhz,甲醇-d_4)δ7.46-7.11(m,5H),5.98-5.84(m,0.30H),5.77(q,J=6.6Hz,0.70H),3.84(s,2.1H),3.77(s,0.90H),3.73(dd,J=14.1,5.3Hz,0.30H),3.48-3.36(m,3.70H),3.30-3.25(m,0.30H),3.20-3.09(m,0.70H),2.90-2.71(m,1H),2.60(dd,J=15.6,4.0Hz,0.30H),2.47-2.36(m,0.70H),1.61(d,J=6.8Hz,2.1H),1.53(d,J=6.6Hz,0.90H)。

[2969] 实施例586:5-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮。

[2970] 

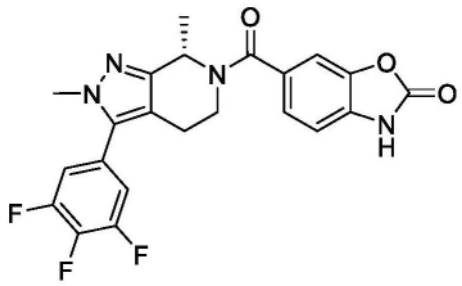
[2971] 以类似于实施例288的方式,使用2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_4O_3$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.43-7.21(m,3H),7.22-7.06(m,2H),5.98-5.51(m,1H),4.16-3.68(m,4H),3.39-3.19(m,1H),2.90-2.71(m,1H),2.56-2.42(m,1H),1.56(d,J=6.8Hz,3H)。

[2972] 实施例587:7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮。

[2973] 

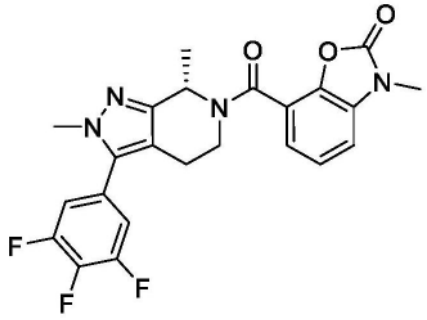
[2974] 以类似于实施例288的方式,使用2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_4O_3$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),7.61-7.47(m,2H),7.26-7.14(m,2H),7.12-7.01(m,1H),5.61(q,J=6.7Hz,0.69H),4.74-4.62(m,0.52H),3.85-3.70(m,3H),3.66-3.55(m,0.72H),2.81-2.64(m,1H),2.40-2.27(m,0.77H),1.54-1.34(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2975] 实施例588:6-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮。

[2976] 

[2977] 以类似于实施例288的方式,使用2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_4O_3$的质量计算值为442.1;m/z实测值为443.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.83(br s,1H),7.59-7.50(m,2H),7.36(s,1H),7.24-7.18(m,1H),7.16-7.11(m,1H),5.63-5.30(m,0.55H),3.90-3.59(m,4H),2.93-2.75(m,1H),2.41-2.30(m,1H),1.45(d,J=6.7Hz,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

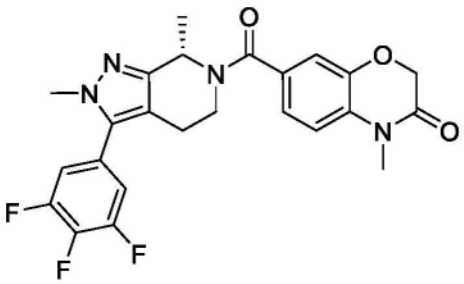
[2978] 实施例589:7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮。

[2979] 

[2980] 以类似于实施例288的方式,使用3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_3N_4O_3$的质量计算值为456.1;m/z实测值为457.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.61-7.48(m,2H),

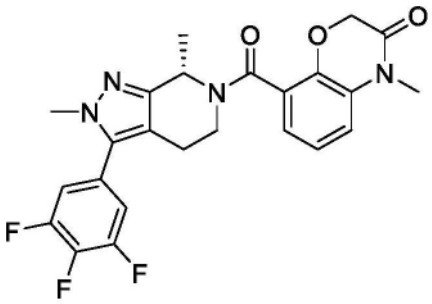
7.38-7.28(m,2H),7.17-7.06(m,1H),5.62(q,J＝6.7Hz,0.71H),4.74-4.64(m,0.58H),3.85-3.71(m,3H),3.63-3.56(m,0.73H),3.36(s,3H),3.14-3.04(m,0.27H),2.82-2.65(m,1H),2.38-2.29(m,0.68H),1.55-1.33(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2981] 实施例590:7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-甲基-1,4-苯并噁嗪-3-酮*TFA盐。

[2982] 

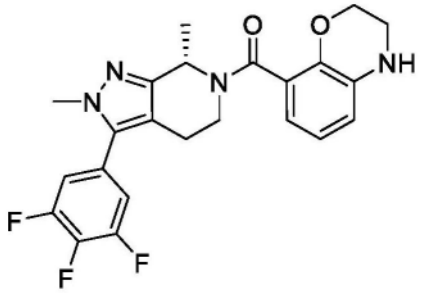
[2983] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.16-7.12(m,1H),7.09-7.07(m,1H),7.03-6.94(m,3H),5.84(br s,0.37H),5.16-4.59(m,3H),4.01-3.70(m,3.48H),3.43-3.01(m,4H),2.75(s,1H),2.50-2.33(m,1H),1.63-1.49(m,3H)。

[2984] 实施例591:[(7S)-2,7-8-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-甲基-1,4-苯并噁嗪-3-酮*TFA盐。

[2985] 

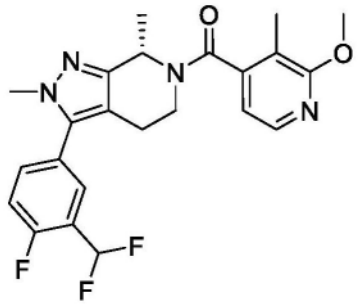
[2986] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸并使用DMF代替DCM来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$的质量计算值为470.2;m/z实测值为471.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.16-6.84(m,5H),5.91(q,J＝6.7Hz,0.53H),5.00-4.56(m,2.58H),4.44(q,J＝15.1Hz,0.54H),3.86-3.74(m,3H),3.63(dd,J＝13.8,5.1Hz,0.54H),3.43-3.21(m,3.59H),3.14-2.99(m,0.45H),2.86-2.66(m,0.73H),2.59-2.43(m,0.75H),2.36-2.27(m,0.57H),1.63-1.36(m,3H)。

[2987] 实施例592:3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[2988] 

[2989] 以类似于实施例288的方式,使用4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为442.2;m/z实测值为443.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ7.01-6.90(m,2H),6.82-6.68(m,1H),6.66-6.46(m,2H),5.91(p,J=6.8Hz,0.56H),5.01-4.83(m,0.88H),4.37-4.19(m,1.66H),4.13-3.99(m,0.36H),3.88-3.69(m,4.56H),3.54-3.15(m,2.56H),3.08-2.93(m,0.39H),2.86-2.66(m,0.67H),2.58-2.49(m,0.28H),2.48-2.39(m,0.41H),2.35-2.23(m,0.56H),1.63-1.36(m,3H)。

[2990] 实施例593:[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮。

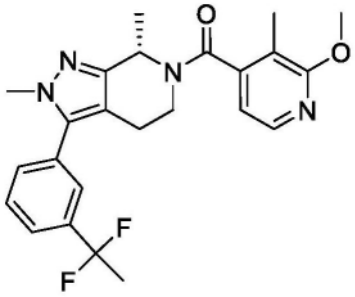
[2991] 

[2992] 步骤A:(S)-6-(2-甲氧基-3-甲基异烟酰基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯。将2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(T3P®)(50%w/w DCM溶液,1.7g,2.6mmol)在室温下加入到(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8,260mg,0.9mmol)、2-甲氧基-3-甲基异烟酸(166mg,1.0mmol)和DIPEA(0.45mL,2.6mmol)在DMF(3mL)中的混合物中。完成时,加入饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL),并使用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,以得到标题化合物(309mg,79%)。MS(ESI):$C_{17}H_{19}F_3N_4O_5S$的质量计算值为448.1;m/z实测值为449.2$[M+H]^+$。

[2993] 步骤B:[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮。以类似于实施例106的步骤A的方式,使用2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{23}F_3N_4O_2$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.16-8.01(m,1H),7.79-7.65(m,2H),7.59-7.47(m,1H),7.37-7.31(m,0.25H),7.27-7.19(m,0.50H),7.16-7.09(m,0.25H),6.96(d,J=5.1Hz,0.15H),6.90(d,J=5.1Hz,0.50H),6.82(d,J=5.1Hz,0.23H),6.71-6.66(m,0.07H),5.63(q,J=6.7Hz,0.74H),4.75-4.67(m,0.28H),4.65-4.57(m,0.12H),4.46-4.38(m,0.19H),3.96-3.85(m,3H),3.79(s,2.2H),3.74(s,0.8H),3.11-3.01(m,0.28H),2.33-

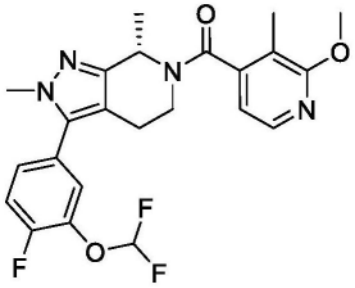
2.21(m,0.74H),2.14-1.83(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[2994] 实施例594:[(7S)-3-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮。

[2995] 

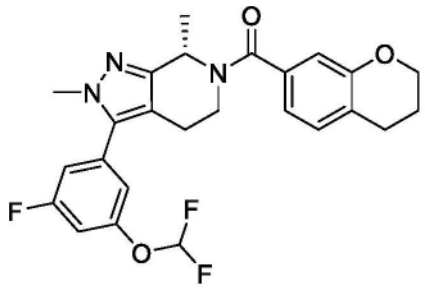
[2996] 以类似于实施例593的方式,在步骤B中使用2-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{24}H_{26}F_2N_4O_2$的质量计算值为440.2;m/z实测值为441.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ8.12-7.97(m,1H),7.59-7.34(m,4H),6.82-6.60(m,1H),5.98-5.88(m,0.57H),4.95(dd,J=13.1,5.3Hz,0.44H),4.89-4.80(m,0.15H),4.66(q,J=6.8Hz,0.31H),4.03-3.93(m,3H),3.85(s,1.73H),3.79(s,1.27H),3.60-3.46(m,0.59H),3.32-3.22(m,0.59H),3.11-3.00(m,0.44H),2.88-2.76(m,0.45H),2.64-2.46(m,1H),2.39-2.29(m,0.62H),2.25-2.12(m,2.17H),2.04-1.89(m,3.88H),1.66-1.38(m,3H)。

[2997] 实施例595:[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮。

[2998] 

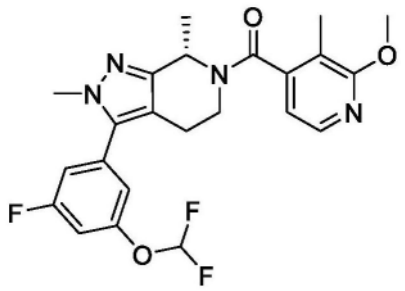
[2999] 以类似于实施例593的方式,在步骤B中使用2-(3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{23}F_3N_4O_3$的质量计算值为460.2;m/z实测值为461.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.15-8.01(m,1H),7.60-7.13(m,4H),6.98-6.65(m,1H),5.62(q,J=6.7Hz,0.75H),4.75-4.67(m,0.30H),4.64-4.55(m,0.14H),4.45-4.38(m,0.20H),3.95-3.87(m,3H),3.82-3.71(m,3H),3.11-3.00(m,0.30H),2.78-2.68(m,0.33H),2.35-2.22(m,0.76H),2.13-1.83(m,3H),1.51-1.25(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[3000] 实施例596:色满-7-基-[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[3001] 

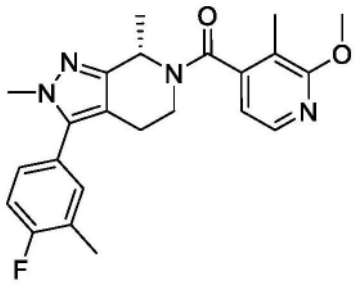
[3002] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用2-(3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用色满-7-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF。MS(ESI):$C_{25}H_{24}F_3N_3O_3$的质量计算值为471.2;m/z实测值为472.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.09-7.03(m,1H),6.96-6.81(m,5H),6.56(t,J=72.7Hz,1H),5.82(br s,0.49H),5.17-4.65(m,1H),4.24-4.14(m,2H),4.00-3.69(m,3.64H),3.35-2.98(m,1H),2.91-2.60(m,3H),2.53-2.30(m,1H),2.08-1.96(m,2H),1.61-1.48(m,3H)。

[3003] 实施例597:[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮。

[3004] 

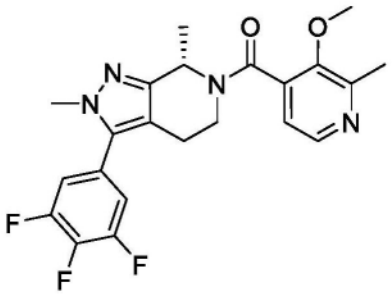
[3005] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用2-(3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-甲氧基-3-甲基异烟酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF。MS(ESI):$C_{23}H_{23}F_3N_4O_3$的质量计算值为460.2m/z实测值为461.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(600Mhz,氯仿-d)δ8.11-7.98(m,1H),6.97-6.87(m,3H),6.81-6.42(m,2H),5.96-5.87(m,0.58H),4.96(dd,J=13.1,5.3Hz,0.41H),4.87-4.79(m,0.12H),4.65(q,J=6.7Hz,0.25H),4.02-3.93(m,3H),3.86(s,1.79H),3.80(s,1.27H),3.60-3.47(m,0.55H),3.30-3.21(m,0.56H),3.09-3.00(m,0.38H),2.86-2.75(m,0.38H),2.62-2.49(m,1H),2.39-2.30(m,0.58H),2.25-2.13(m,2.10H),1.99(s,0.77H),1.65-1.35(m,3H)。

[3006] 实施例598:[(7S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮。

[3007] 

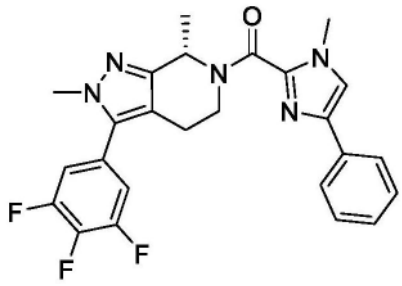
[3008] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用2-(4-氟-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-甲氧基-3-甲基异烟酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{23}H_{25}FN_4O_2$的质量计算值为408.2;m/z实测值为409.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ8.11-7.97(m,1H),7.19-7.05(m,3H),6.82-6.59(m,1H),5.95-5.87(m,0.57H),4.93(dd,J=13.0,5.3Hz,0.43H),4.87-4.80(m,0.13H),4.67-4.60(m,0.27H),4.01-3.93(m,3H),3.80(s,1.71H),3.75(s,1.29H),3.58-3.44(m,0.60H),3.31-3.19(m,0.58H),3.10-2.99(m,0.43H),2.83-2.71(m,0.42H),2.59-2.43(m,1H),2.37-1.95(m,6.84H),1.66-1.35(m,3H)。

[3009] 实施例599:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基]甲酮。

[3010] 

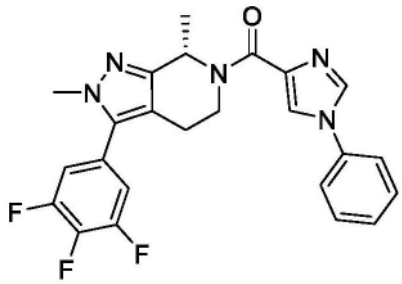
[3011] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用2-(4-氟-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用3-甲氧基-2-甲基异烟酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2$的质量计算值为430.2;m/z实测值为431.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ8.36-8.22(m,1H),7.10-6.88(m,3H),5.89(q,J=6.8Hz,0.64H),5.00-4.89(m,0.35H),4.73-4.63(m,0.35H),3.91-3.68(m,6H),3.54-3.45(m,1H),3.37-3.27(m,0.38H),3.25-3.17(m,0.25H),3.15-2.98(m,0.33H),2.85-2.71(m,0.60H),2.62-2.45(m,3.74H),2.34-2.27(m,0.64H),1.57(s,3H)。

[3012] 实施例600:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基-4-苯基-咪唑-2-基)甲酮。

[3013] 

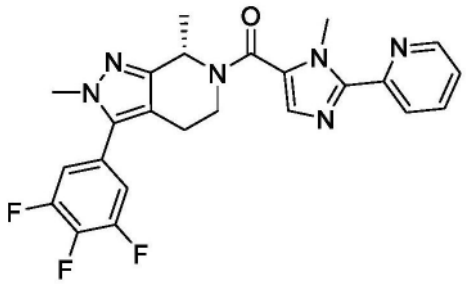
[3014] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-羧酸锂代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_3N_5O$的质量计算值为465.2;m/z实测值为466.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.86-7.74(m,3H),7.60-7.51(m,2H),7.44-7.34(m,2H),7.28-7.21(m,1H),5.90(q,J=6.6Hz,0.4H),5.58(q,J=6.7Hz,0.56H),4.81(dd,J=13.4,4.9Hz,0.59H),4.65(dd,J=12.9,5.2Hz,0.44H),3.85-3.73(m,6H),3.12-3.03(m,0.42H),2.99-2.89(m,0.60H),2.80-2.71(m,0.46H),1.66(d,J=6.7Hz,1.24H),1.49(d,J=6.8Hz,1.73H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[3015] 实施例601:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-苯基咪唑-4-基]甲酮。

[3016] 

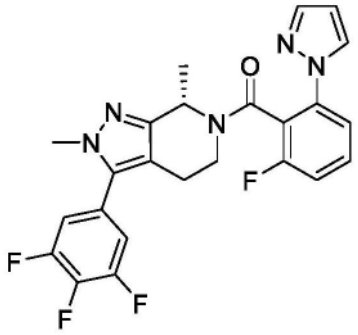
[3017] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用1-苯基-1H-咪唑-4-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_5O$的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.41-8.34(m,1H),8.24(d,J=1.5Hz,1H),7.77-7.71(m,2H),7.59-7.50(m,4H),7.44-7.39(m,1H),6.29(s,0.40H),5.57(s,0.55H),5.31-5.16(m,0.55H),4.72-4.55(s,0.39H),3.87-3.71(m,3H),3.09-2.65(m,1.42H),2.47-2.40(m,1H),1.66-1.37(m,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[3018] 实施例602:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-2-(2-吡啶基)咪唑-4-基]甲酮。

[3019] 

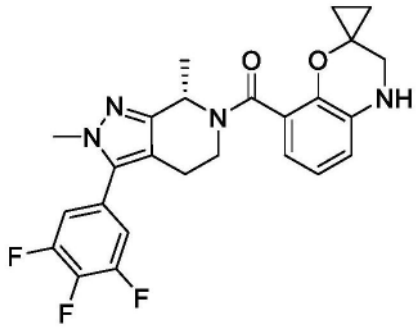
[3020] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用1-甲基-2-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O$的质量计算值为466.2;m/z实测值为467.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.65(m,1H),8.10(dt,J=8.0,1.1Hz,1H),7.95(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.61-7.54(m,2H),7.44(ddd,J=7.5,4.9,1.2Hz,1H),7.41(s,1H),5.66-5.22(m,1H),4.47-3.73(m,7H),3.03-2.83(m,1H),2.48-2.42(m,1H),1.50(d,J=6.8Hz,3H)。(未报告与DMSO和水重叠的H的比例)。

[3021] 实施例603:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氟-6-吡唑-1-基-苯基)甲酮。

[3022] 

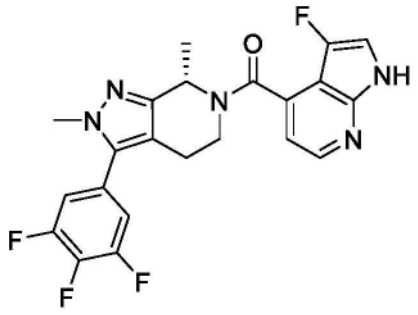
[3023] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-氟-6-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_4N_5O$的质量计算值为469.2;m/z实测值为470.2$[M+H]^+$。

[3024] 实施例604:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-螺[3,4-二氢-1,4-苯并噁嗪-2,1'-环丙烷]-8-基-甲酮。

[3025] 

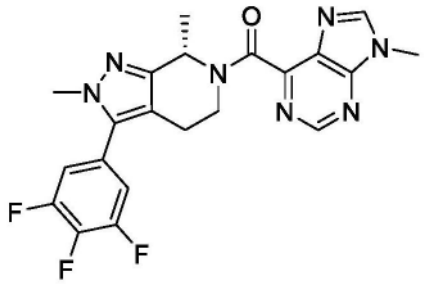
[3026] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用3,4-二氢螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-8-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{25}H_{23}F_3N_4O_2$的质量计算值为468.2;m/z实测值为469.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ7.00-6.89(m,2H),6.85-6.71(m,1H),6.69-6.46(m,2H),5.92-5.81(m,0.53H),5.02-4.94(m,0.15H),4.91(dd,J=13.1,5.3Hz,0.47H),4.81(q,J=6.8Hz,0.31H),4.02-3.86(m,1H),3.85-3.65(m,3.64H),3.57(d,J=11.5Hz,0.30H),3.50-3.37(m,0.67H),3.32-3.13(m,1.22H),3.05-2.85(m,0.76H),2.80-2.65(m,0.62H),2.56-2.46(m,0.36H),2.46-2.36(m,0.46H),2.33-2.22(m,0.53H),1.57-1.36(m,3H),1.15-1.01(m,0.82H),1.00-0.86(m,0.59H),0.75-0.53(m,2H),0.41-0.32(m,0.60H)。

[3027] 实施例605:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮。

[3028] 

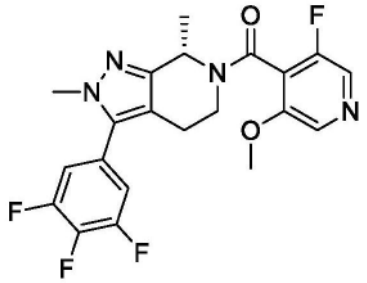
[3029] 以类似于实施例371的方式,在步骤A中使用3-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(中间体62)代替5-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羧酸(中间体60)来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_4N_5O$的质量计算值为443.1;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ8.79-8.62(m,1H),8.43-8.34(m,1H),7.17-6.89(m,4H),5.99(q,J=6.8Hz,0.58H),5.03(dd,J=13.0,5.2Hz,0.39H),4.81(q,J=6.7Hz,0.39H),3.84(s,1.85H),3.76(s,1.15H),3.68-3.58(m,0.59H),3.39-3.27(m,0.58H),3.10(td,J=12.7,3.9Hz,0.36H),2.91-2.81(m,0.37H),2.65-2.47(m,1H),2.32-2.22(m,0.56H),1.71-1.39(m,3H)。

[3030] 实施例606:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(9-甲基嘌呤-6-基)甲酮。

[3031] 

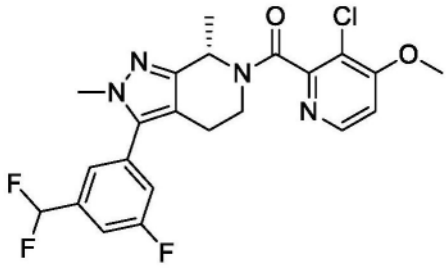
[3032] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用9-甲基-9H-嘌呤-6-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_3N_7O$的质量计算值为441.2;m/z实测值为442.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.06-9.01(m,1H),8.15-8.09(m,1H),7.00-6.92(m,2H),5.99(q,J=6.8Hz,0.54H),5.04(dd,J=13.1,5.4Hz,0.50H),4.89(q,J=6.8Hz,0.49H),3.98-3.91(m,3H),3.86-3.71(m,3H),3.68-3.62(m,0.57H),3.40-3.31(m,0.55H),3.17(td,J=12.7,4.0Hz,0.43H),2.98-2.85(m,1H),2.54-2.48(m,0.42H),2.30-2.23(m,0.53H),1.74-1.47(m,3H)。

[3033] 实施例607:[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基]甲酮。

[3034] 

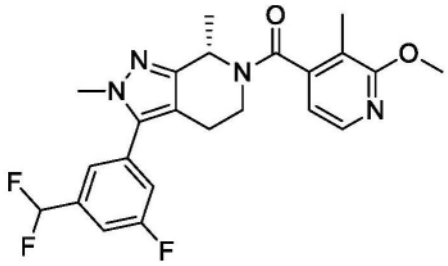
[3035] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用3,4,5-三氟苯基硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用3-氟-5-甲氧基异烟酸(中间体107)代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{21}H_{18}F_4N_4O_2$的质量计算值为434.1;m/z实测值为435.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(600Mhz,氯仿-d)δ8.29-8.16(m,2H),7.02-6.91(m,2H),5.91(p,J=6.8Hz,0.59H),5.01-4.93(m,0.40H),4.70(q,J=6.8Hz,0.20H),4.65(q,J=6.8Hz,0.17H),4.03-3.94(m,2.47H),3.86-3.76(m,3.62H),3.55-3.47(m,0.58H),3.37-3.30(m,0.58H),3.11-3.02(m,0.37H),2.82-2.75(m,0.37H),2.68-2.57(m,0.58H),2.52-2.46(m,0.38H),2.39-2.31(m,0.58H),1.63-1.42(m,3H)。

[3036] 实施例608:(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[3037] 

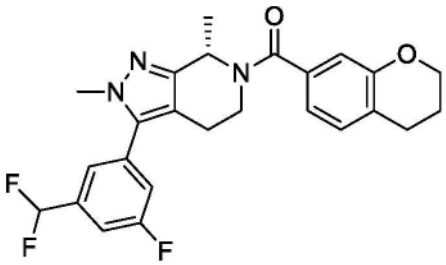
[3038] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用2-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用3-氯-4-甲氧基吡啶甲酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{22}H_{20}ClF_3N_4O_2$的质量计算值为464.1;m/z实测值为465.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ8.43-8.39(m,1H),7.31-7.22(m,2H),7.19-7.12(m,1H),6.89-6.86(m,1H),6.81-6.54(m,1H),5.93(q,J=6.8Hz,0.59H),5.01-4.94(m,0.45H),4.68(q,J=6.8Hz,0.44H),4.01-3.97(m,3H),3.87-3.77(m,3H),3.46-3.38(m,0.59H),3.36-3.28(m,0.59H),3.09(td,J=12.7,3.9Hz,0.42H),2.92-2.75(m,1H),2.54-2.47(m,0.42H),2.33-2.26(m,0.58H),1.69-1.46(m,3H)。

[3039] 实施例609:[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮。

[3040] 

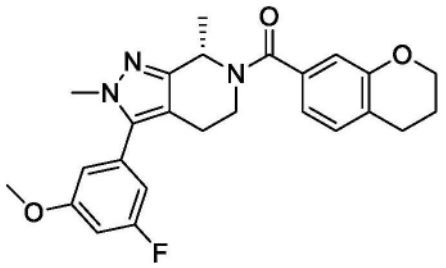
[3041] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用2-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-甲氧基-3-甲基异烟酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{23}H_{23}F_3N_4O_2$的质量计算值为444.2;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500Mhz,氯仿-d)δ8.12-7.96(m,1H),7.32-7.11(m,3H),6.82-6.54(m,2H),5.96-5.88(m,0.55H),4.96(dd,J=13.1,5.3Hz,0.43H),4.87-4.80(m,0.14H),4.69-4.61(m,0.27H),4.02-3.94(m,3H),3.87-3.77(m,3H),3.61-3.48(m,0.56H),3.32-3.21(m,0.55H),3.10-2.99(m,0.39H),2.87-2.75(m,0.39H),2.64-2.48(m,1H),2.38-2.29(m,0.57H),2.25-1.96(m,3H),1.66-1.36(m,3H)。

[3042] 实施例610:色满-7-基-[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[3043] 

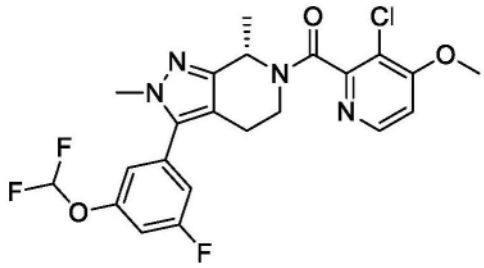
[3044] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用2-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用色满-7-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{25}H_{24}F_3N_3O_2$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.30-7.26(m,2H),7.19-7.14(m,1H),7.09-7.04(m,1H),6.91-6.85(m,1H),6.84-6.81(m,1H),6.68(t,J=56.1Hz,1H),5.87(br s,0.44H),5.17-4.66(m,1H),4.24-4.15(m,2H),3.99-3.71(m,3.55H),3.34-2.97(m,1H),2.91-2.63(m,3H),2.51-2.29(m,1H),2.06-1.96(m,2H),1.69-1.43(m,3H)。

[3045] 实施例611:色满-7-基-[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[3046] 

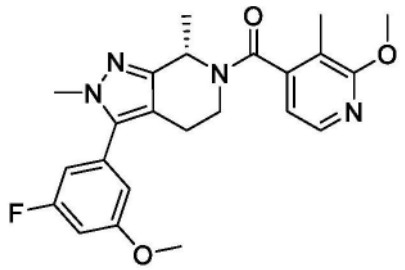
[3047] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(3-氟-5-甲氧基苯基)硼酸代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用色满-7-羧酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{25}H_{26}FN_3O_3$的质量计算值为435.2;m/z实测值为436.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.09-7.02(m,1H),6.91-6.79(m,2H),6.70-6.59(m,3H),5.82(br s,0.47H),5.16-4.70(m,1H),4.24-4.13(m,2H),3.96-3.71(m,6.44H),3.35-2.96(m,1H),2.90-2.61(m,3H),2.53-2.31(m,1H),2.06-1.96(m,2H),1.67-1.44(m,3H)。

[3048] 实施例612:(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[3049] 

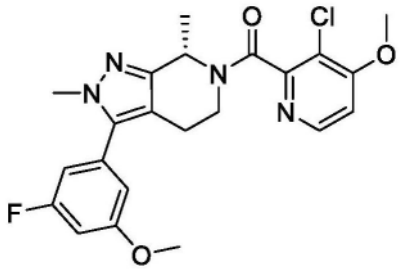
[3050] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用2-(3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替3,5-二氟苯基硼酸并使用(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用3-氯-4-甲氧基吡啶甲酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{22}H_{20}ClF_3N_4O_3$的质量计算值为480.1;m/z实测值为481.2$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.44-8.38(m,1H),6.96-6.85(m,4H),6.71-6.41(m,1H),5.92(q,J=6.8Hz,0.57H),5.00-4.95(m,0.42H),4.68(q,J=6.8Hz,0.40H),4.01-3.96(m,3H),3.87-3.77(m,3H),3.45-3.40(m,0.57H),3.36-3.29(m,0.58H),3.08(td,J=12.7,3.9Hz,0.41H),2.91-2.83(m,0.42H),2.82-2.74(m,0.58H),2.54-2.48(m,0.41H),2.34-2.28(m,0.57H),1.68-1.44(m,3H)。

[3051] 实施例613:[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮。

[3052] 

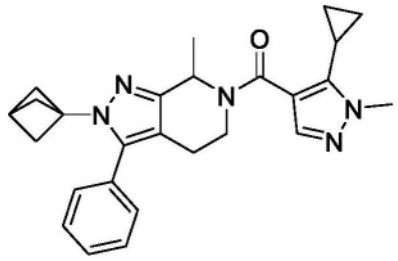
[3053] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(3-氟-5-甲氧基苯基)硼酸和(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中使用2-甲氧基-3-甲基异烟酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{23}H_{25}FN_4O_3$的质量计算值为424.2;m/z实测值为425.3$[M+H]^+$。^1H NMR(600Mhz,氯仿-d)δ8.11-7.97(m,1H),6.82-6.57(m,4H),5.95-5.87(m,0.58H),4.94(dd,J=13.1,5.3Hz,0.42H),4.86-4.80(m,0.13H),4.64(q,J=6.7Hz,0.26H),4.01-3.93(m,3H),3.87-3.76(m,6H),3.58-3.46(m,0.60H),3.30-3.20(m,0.58H),3.10-3.00(m,0.41H),2.85-2.74(m,0.40H),2.60-2.48(m,1H),2.39-2.31(m,0.58H),2.24-1.96(m,3H),1.65-1.36(m,3H)。

[3054] 实施例614:(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[3055] 

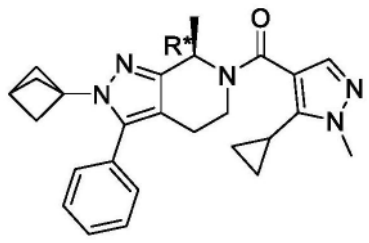
[3056] 以类似于实施例106的方式,在步骤A中使用(3-氟-5-甲氧基苯基)硼酸和(S)-2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体8)代替外消旋2,7-二甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸叔丁酯(中间体7),并且在步骤C中用3-氯-4-甲氧基吡啶甲酸代替喹啉-6-羧酸来制备标题化合物。在步骤C中使用DMF代替DCM。MS(ESI):$C_{22}H_{22}ClFN_4O_3$的质量计算值为444.1;m/z实测值为445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.43-8.39(m,1H),6.89-6.85(m,1H),6.69-6.60(m,3H),5.92(q,J=6.8Hz,0.56H),4.99-4.93(m,0.44H),4.68(q,J=6.8Hz,0.43H),4.01-3.96(m,3H),3.86-3.76(m,6H),3.43-3.37(m,0.56H),3.36-3.28(m,0.57H),3.08(td,J=12.7,3.9Hz,0.43H),2.90-2.82(m,0.43H),2.81-2.73(m,0.56H),2.56-2.49(m,0.42H),2.35-2.28(m,0.56H),1.69-1.46(m,3H)。

[3057] 实施例615:外消旋-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

[3058] 

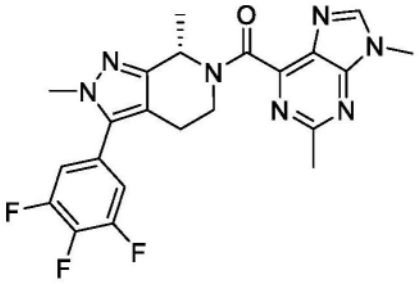
[3059] 以类似于实施例288的方式,使用2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体51)代替(S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(中间体40)并使用5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_5O$的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.45-7.36(m,4H),7.33-7.29(m,2H),5.91(brs,0.41H),5.16(brs,0.39H),4.82(brs,0.42H),3.98-3.82(m,3.37H),3.39-2.94(m,1H),2.56(brs,1H),2.43-2.20(m,2H),2.06(s,6H),1.73(s,1H),1.55(brs,3.16H),1.07-0.54(m,4.34H)。

[3060] 实施例616:(R*)-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

[3061] 

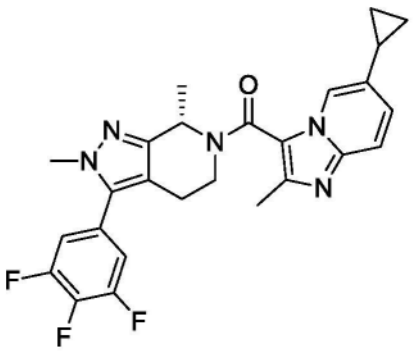
[3062] 通过对外消旋-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(实施例615)进行SFC纯化(固定相:Chiralpak AD,5μm 250×30mm;流动相:20%MeOH,含0.2% TEA,80% CO_2;流量:85mL/min)。MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_5O$的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。(R*:单一对映体,但绝对构型未确定)。

[3063] 实施例617:(S)-(1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[3064] 

[3065] 以类似于实施例288的方式,使用1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-羧酸(中间体110)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{22}H_{20}F_3N_7O$的质量计算值为455.2;m/z实测值为456.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.25(d,J=22.1Hz,1H),7.63-7.46(m,2H),5.66(q,J=6.7Hz,1H),5.03-4.66(m,1H),4.15-4.00(m,3H),3.92-3.64(m,4H),3.20-3.09(m,1H),2.81-2.74(m,3H),2.37-2.21(m,1H),1.50(dd,J=32.3,6.7Hz,3H)。

[3066] 实施例618:环丙基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[3067] 

[3068] 以类似于实施例288的方式,使用6-环丙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸钾(中间体90)代替2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸来制备标题化合物。MS(ESI):$C_{26}H_{24}F_3N_5O$的质量计算值为479.2;m/z实测值为480.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)d 8.12(s,1H),7.54(dd,J=8.7,6.6Hz,2H),7.46(dd,J=9.3,0.9Hz,1H),7.03(dd,J=9.3,1.8Hz,1H),5.65-5.46(m,1H),4.19-3.96(m,1H),3.82(s,3H),3.47-3.34(m,1H),2.84-2.68(m,1H),2.45-2.39(m,1H),2.37-2.29(m,3H),2.08-1.92(m,1H),1.48(d,J=6.8Hz,3H),1.00-0.87(m,2H),0.64(t,J=5.1Hz,2H)。

[3069] 生物学数据

[3070] 用于测量MGL体外活性的测定改编自用于另一种丝氨酸水解酶(FAAH)的测定,该测定描述于:Wilson等人,2003(“A high-throughput-compatible assay for

determining the activity of fatty acid amide hydrolase".Wilson SJ、Lovenberg TW、Barbier AJ.,Anal Biochem.,2003年7月15日;318(2):270-5)。该测定包括将来自HeLa细胞的内源性表达的MGL与测试化合物混合,加入[甘油-1,3-^{3}H]-油基甘油,孵育一小时,然后测量通过活性炭过滤器的裂解[1,3-^{3}H]-甘油的量。通过碳过滤器的裂解的氚化甘油的量与特定孔/测试条件下MGL酶的活性成比例。

[3071] 该测定的标准条件是将300nM[甘油-1,3-^{3}H]-油基甘油与来自HeLa细胞的人MGL和测试化合物混合一小时,然后将反应物通过活性炭过滤,并测量通过流中的氚。筛选模式中的测试化合物浓度为10μM,而IC_{50}测定中的最高化合物浓度根据经验确定。MGL是HeLa细胞/细胞匀浆中的主要水解酶。

[3072] 表4.

[3073]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
1	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(萘-1-基)甲酮;	13.00
2	(3-环丙基-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2,3-二氯苯基)甲酮;	4600.44
3	(3-环丙基-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(萘-1-基)甲酮;	799.47
4	(2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	432.81
5	(2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	>10000
6	(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	364.75
7	(2-甲氧基-3-甲基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	112.72
8	(2-乙基-3-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1840.77
9	(3,4-二甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	440.56
10	(2,6-二甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	>10000
11	(3,5-二甲氧基苯基)-(2-甲基-3-苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	187.28
12	(2-氯-3-羟基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	3415.07
13	(2-氯-3-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	16.77
14	(3-氯-2-甲氧基苯基)-(2-甲基-3-苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]	2585.83

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	吡啶-6-基)甲酮;	
15	(2-氯-6-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	10000.00
16	(3-氯-5-甲氧基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	77.89
17	(2-氨基-3-甲基苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1399.91
18	(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	670.97
19	(2-甲基-3-吗啉代苯基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	4818.37
20	(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	2094.60
21	(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	10000.00
22	(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	683.28
23	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;	846.64
[3074] 24	(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	2556.82
25	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)甲酮;	2427.73
26	5-(2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;	2456.97
27	(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	290.07
28	苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	4004.98
29	苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1948.95
30	(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1036.33
31	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-2-基)甲酮;	1229.99
32	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-甲基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)甲酮;	1085.93
33	苯并呋喃-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	89.93
34	苯并呋喃-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	299.99

[3075]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
35	苯并呋喃-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	482.06
36	苯并呋喃-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	749.89
37	苯并[b]噻吩-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	47.84
38	苯并[b]噻吩-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	68.00
39	苯并[b]噻吩-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	136.30
40	苯并[b]噻吩-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	140.51
41	(3-氯苯并[b]噻吩-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	64.58
42	(1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	23.65
43	(1H-吲哚-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	64.71
44	(1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	319.37
45	(1H-吲哚-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1463.86
46	(1H-吲哚-6-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	358.67
47	(5-氟-1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	70.15
48	(7-氯-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	102.59
49	(4-氯-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	461.21
50	(7-甲基-1H-吲哚-2-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1999.86
51	(1-甲基-1H-吲哚-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	15.63
52	(1-甲基-1H-吲哚-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	138.10
53	苯并[d]异噁唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	32.15
54	(6-氯苯并[d]异噁唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1116.09
55	苯并[c]异噁唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-	225.68

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	c]吡啶-6-基)甲酮;	
56	苯并[d]噁唑-6-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	292.69
57	苯并[d]噁唑-2-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1683.84
58	苯并[d]噁唑-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	4181.19
59	苯并[d]噻唑-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	402.53
60	苯并[d]噻唑-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	550.05
61	苯并[d]噻唑-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	754.92
62	苯并[d]噻唑-2-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1636.82
63	苯并[d]异噻唑-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	48.96
64	(1H-吲唑-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	56.22
65	(1H-吲唑-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	101.30
66	(1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	299.99
67	(1H-吲唑-7-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1627.80
68	(1H-吲唑-6-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	2192.81
69	(7-氯-1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	661.76
70	(1-甲基-1H-吲唑-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	379.67
71	(1H-苯并[d]咪唑-5-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1009.02
72	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲酮;	2324.88
73	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮;	2499.77
74	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	612.77
75	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲酮;	1800.11

[3076]

[3077]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
76	咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	6112.23
77	咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	5158.22
78	咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1999.86
79	咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1193.99
80	咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	2331.85
81	咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1316.13
82	(5-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	4812.83
83	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮;	1504.87
84	(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	48.35
85	[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	7135.10
86	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-4-基)甲酮;	32.36
87	异喹啉-4-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	39.77
88	异喹啉-1-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	47.29
89	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-5-基)甲酮;	56.04
90	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	226.67
91	(2-乙基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	780.91
92	异喹啉-5-基(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	107.70
93	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-8-基)甲酮;	125.98
94	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-2-基)甲酮;	282.23
95	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-3-基)甲酮;	983.56
96	(8-氟喹啉-4-基)(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡	257.69

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	啶-6-基)甲酮;	
97	(2-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-5-基)甲酮;	4256.96
98	(3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	972.75
99	(3-(3-氯苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	268.23
100	(3-(3-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	124.71
101	(3-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	52.36
102	苯并[d]异噁唑-3-基(2-甲基-3-(5-甲基噻吩-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	158.09
103	(2-甲基-3-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	264.48
104	(3-(1H-吲哚-2-基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	790.86
105	(2-甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	405.98
[3078] 106	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	7.36
107	(S)-(2,7-二甲基-3-(5-甲基呋喃-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	260.92
108	(S)-(2,7-二甲基-3-(吡啶-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	1304.97
109	(S)-(3-(5-氟吡啶-3-基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	721.44
110	(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	19.94
111	(R)-(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	8239.49
112	(S)-(2,7-二甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	6.96
113	(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	235.61
114	(R)-(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	10000.00
115	(S)-(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	44.25
116	(S)-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	198.79

[3079]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
117	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;	56.66
118	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;	13.84
119	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-(羟甲基)吡啶-2-基)甲酮;	398.20
120	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)甲酮;	173.70
121	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(6-异丙氧基吡啶-3-基)甲酮;	329.53
122	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-异丙氧基吡啶-3-基)甲酮;	78.23
123	(S)-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	45.13
124	(S)-6-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮	19.70
125	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲酮;	9.52
126	(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;	129.99
127	(R)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;	>10000
128	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;	26.29
129	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)甲酮;	47.18
130	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲酮;	273.59
131	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;	46.17
132	(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	18.37
133	(R)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	>10000
134	(S)-(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	4.27
135	(S)-(8-溴喹喔啉-6-基)(3-(3-氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	10.60
136	(7-乙基-3-(3-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	31.39
137	[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡	240.49

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	啶-6-基]-[2-(2-氟乙氧基)苯基]甲酮;	
138	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;	39.53
139	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;	9.80
140	(*S*)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-(氟-^{18}F)乙氧基)苯基)甲酮;	NT
141	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;	1.72
142	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;	3.70
143	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;	4.21
144	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)甲酮;	55.02
145	[2-氯-3-(2-氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	2.13
146	[(2-氯-5-(2-氟乙氧基)苯基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	3.73
[3080] 147	(S)-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	71.75
148	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;	67.08
149	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;	11.95
150	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吲哚-4-基)甲酮;	0.67
151	[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-[18F]氟乙基)吲哚-5-基]甲酮;	NT
152	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-(2-氟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;	1.63
153	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;	15.42
154	(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)甲酮;	6553.91
155	(2-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	4.63
156	(3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(三氟甲基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	17.00
157	(3-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-2-(甲基-d3)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	13.78

[3081]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
158	(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	10000.00
159	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	7.30
160	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-3-基)甲酮;	259.60
161	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-7-基)甲酮;	260.02
162	(4-溴喹啉-6-基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	11.27
163	(5-氯喹啉-6-基)(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	11.82
164	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-(三氟甲基)喹啉-6-基)甲酮;	38.44
165	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(三氟甲基)喹啉-6-基)甲酮;	103.40
166	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-(2-氟乙氧基)喹啉-6-基)甲酮;	11.27
167	(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	25.11
168	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	7.04
169	(R)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	3736.80
170	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;	23.20
171	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-氟喹喔啉-6-基)甲酮;	13.00
172	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)甲酮;	4.89
173	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;	18.01
174	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	2.62
175	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	6.24
176	(S)-(3-(3,5-二氯苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;	8.49
177	(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	15.92
178	(S)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]	4.16

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	
179	(R)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	592.65
180	(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	31.31
181	(S)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	6.37
182	(R)-(3-(3-氯-5-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	>10000
183	(S)-(3-(3-氯-4-甲基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	26.93
184	(S)-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	136.40
185	(S)-(3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	386.46
186	(S)-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	46.02
187	(S)-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-氟喹喔啉-6-基)甲酮;	41.68
[3082] 188	(S)-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	104.59
189	(S)-(3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	102.00
190	(S)-(3-(3,5-二氟-4-甲基苯基)-2,7-二甲基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	133.29
191	(S)-(2-氯-3-甲氧基苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	2.56
192	(S)-(3-氯-5-甲氧基苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	6.78
193	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-氟-2-(1H-吡唑-1-基)苯基)甲酮;	75.46
194	(S)-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	14.83
195	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;	309.17
196	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;	307.47
197	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮;	60.02
198	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲酮;	14.01

[3083]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
199	(S)-(1-(叔丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	171.59
200	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲酮;	295.12
201	(S)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	6.26
202	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-乙基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;	7.39
203	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-甲氧基吡啶-3-基)甲酮;	67.50
204	(S)-6-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;	17.73
205	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲哚-7-基)甲酮;	33.32
206	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲酮;	4.91
207	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲酮;	0.22
208	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吲唑-7-基)甲酮;	34.20
209	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲酮;	11.08
210	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(7-甲基-1H-吲唑-5-基)甲酮;	0.60
211	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲酮;	72.18
212	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲酮;	5.56
213	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	25.61
214	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;	23.54
215	(S)-苯并[d]异噁唑-3-基(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	3.17
216	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;	26.21
217	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲酮;	5.07
218	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮;	35.15

[3084]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
219	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮;	28.57
220	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮;	129.81
221	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮;	78.89
222	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲酮;	64.73
223	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;	87.58
224	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲酮;	2.55
225	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;	0.64
226	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮;	16.15
227	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;	9.51
228	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮;	48.10
229	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲酮;	40.73
230	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;	23.00
231	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮;	124.19
232	(S)-(2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	5.57
233	(R)-(2-(二氟甲基)-7-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	550.05
234	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	4.71
235	(R)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	3661.85
236	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-8-基)甲酮;	5.79
237	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(异喹啉-1-基)甲酮;	1.89
238	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-氟喹啉-4-基)甲酮;	2.69
239	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-	3.74

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	c]吡啶-6-基)(2-甲基喹啉-4-基)甲酮;	
240	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲氧基喹啉-4-基)甲酮;	0.69
241	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(8-氟-2-甲基喹啉-4-基)甲酮;	6.56
242	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	22.30
243	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(2-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;	25.03
244	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-2-基)甲酮;	14.13
245	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,5-萘啶-3-基)甲酮;	121.51
246	(S)-(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1,6-萘啶-8-基)甲酮;	20.00
247	(S)-(2,7-二甲基-3-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	185.99
248	(S)-(2,7-二甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹喔啉-6-基)甲酮;	2228.95
[3085] 249	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	1525.11
250	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	206.40
251	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	1887.99
252	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮;	630.52
253	(2,7-二甲基-3-(1-甲基-1H-吲哚-7-基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(喹啉-6-基)甲酮。	1605.83
254	(S)-(3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)-2-氟苯基]甲酮;	NT
255	[2-氯-3-(2-[18F]氟乙氧基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	NT
256	(S)-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(2-[18F]氟乙氧基)-5-氟苯基]甲酮;	NT
257	(3-甲氧基苯基)-[(7S)-7-甲基-2,3-二苯基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	100.69
258	[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)甲酮;	68.52
259	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基苯基)甲酮;	12.63

[3086]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
260	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基苯基)甲酮;	7.25
261	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基苯基)甲酮;	29.42
262	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;	52.83
263	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三氟甲氧基)苯基]甲酮;	28.34
264	[4-(二氟甲氧基)苯基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	213.30
265	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氟-4-甲氧基苯基)甲酮;	35.02
266	3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-N-甲基-苯甲酰胺;	131.80
267	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-咪唑-1-基苯基)甲酮;	575.84
268	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;	24.20
269	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-(1H-吡唑-5-基)苯基]甲酮;	8.92
270	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1H-吡唑-3-基)苯基]甲酮;	9.07
271	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-(1-甲基吡唑-3-基)苯基]甲酮;	182.10
272	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;	14.63
273	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮;	93.09
274	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮;	13.74
275	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(4-氟吡唑-1-基)苯基]甲酮;	67.30
276	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;	144.61
277	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;	22.01
278	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-5-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;	3.24
279	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;	7.34
280	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]	7.77

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	吡啶-6-基]-[2-氟-6-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;	
281	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-氟-2-(1,2,4-三唑-1-基)苯基]甲酮;	9.01
282	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-[3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-1-基]苯基]甲酮;	1865.09
283	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三唑-2-基)苯基]甲酮;	19.14
284	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;	15.58
285	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;	18.65
286	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-5-(三唑-2-基)苯基]甲酮;	2.27
287	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲酮;	60.42
288	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-氟-6-(三唑-2-基)苯基]甲酮;	59.81
289	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲氧基-2-(三唑-2-基)苯基]甲酮;	19.82
[3087] 290	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;	71.80
291	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-氟-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;	1395.08
292	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-氟-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;	245.19
293	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;	63.04
294	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;	1661.88
295	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)-4-(三氟甲基)苯基]甲酮;	NT
296	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1,2,4-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲酮;	608.42
297	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[4-甲氧基-3-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;	923.00
298	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-5-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;	18.71
299	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲酮;	NT
300	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-3-吡啶基)甲酮;	262.79

[3088]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
301	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;	248.31
302	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲酮;	311.67
303	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;	112.80
304	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]甲酮;	577.70
305	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异丙氧基-3-吡啶基)甲酮;	228.82
306	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)甲酮;	189.02
307	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲酮;	180.88
308	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)甲酮;	114.79
309	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基-2-吡啶基)甲酮;	219.38
310	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)甲酮;	96.27
311	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;	87.12
312	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;	81.66
313	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基)甲酮;	37.96
314	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;	20.60
315	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-2-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;	42.42
316	(3-氯-2-甲氧基-4-吡啶基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	17.20
317	(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	30.07
318	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-吡唑-1-基-3-吡啶基)甲酮;	177.58
319	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[6-甲基-3-(三唑-2-基)-2-吡啶基]甲酮;	255.27
320	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-吡唑-1-基-2-吡啶基)甲酮;	79.05
321	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]	14.84

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	吡啶-6-基]-(5-甲基-1-苯基-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;	
322	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(4-氟苯基)-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;	34.56
323	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;	65.64
324	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(3-氟-2-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;	41.66
325	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(2-吡啶基)-2-噻吩基]甲酮;	7.90
326	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲酮;	522.16
327	(1,5-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	55.30
328	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异丙基-1-甲基吡唑-4-基)甲酮;	1085.93
329	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲酮;	5075.75
330	[5-(二氟甲基)-1-甲基吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	101.60
[3089] 331	(1-环丙基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	249.92
332	[1-环丙基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	143.19
333	(5-环丁基-1-甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	25.39
334	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-甲基-5-(1-甲基环丙基)吡唑-4-基]甲酮;	2791.26
335	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-(1-氟环丙基)-1-甲基吡唑-4-基]甲酮;	32.06
336	(5-(2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	8.70
337	(5-((R*)-2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	8.07
338	(5-((S*)-2,2-二氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	14.25
339	((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(顺式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;	3.01
340	((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(反式-5-(2-氟环丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;	32.49

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
341	((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(1-甲基-顺式-5-(2-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-基)甲酮;	9.53
342	(S*)-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;	254.51
343	(1,3-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	308.18
344	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)甲酮;	58.13
345	(1,5-二甲基吡唑-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	52.75
346	[1-环丙基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	22.44
347	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-甲基-3-(1-甲基环丙基)吡唑-4-基]甲酮;	2492.87
348	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-(1-氟环丙基)-1-甲基吡唑-4-基]甲酮;	848.20
349	(R)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	1077.95
[3090] 350	(S)-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(7-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)甲酮;	27.64
351	(1,2-二甲基吡咯-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	8.90
352	(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	30.54
353	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲哚-6-基)甲酮;	48.53
354	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-1H-吲哚-4-基)甲酮;	2.23
355	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;	22.82
356	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1-甲基-吲哚-3-基)甲酮;	18.65
357	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;	8.88
358	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;	37.61
359	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮;	31.05
360	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基-1H-吲哚-3-基)甲酮;	46.78

[3091]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
361	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吲唑-3-基)甲酮;	14.63
362	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;	2.74
363	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;	44.14
364	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吲唑-3-基)甲酮;	20.34
365	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吲唑-3-基)甲酮;	66.37
366	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基苯并咪唑-4-基)甲酮;	51.87
367	1H-苯并三唑-4-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	658.26
368	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮;	9.36
369	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;	1.88
370	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;	0.30
371	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;	135.80
372	[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-[18F]氟乙基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]甲酮;	NT
373	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;	23.23
374	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;	21.03
375	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮;	30.32
376	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)甲酮;	598.83
377	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;	4.68
378	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲酮;	38.79
379	(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	45.53
380	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)甲酮;	43.99
381	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]	10.69

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	吡啶-6-基]-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-甲酮;	
382	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	4.26
383	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	6.39
384	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	43.99
385	(2-环丙基-7-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	120.39
386	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	11.67
387	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	26.38
388	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	60.67
389	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	9.94
390	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	12.60
[3092] 391	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-甲酮;	103.49
392	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基-甲酮;	710.56
393	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	252.17
394	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲酮;	140.31
395	[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	6.73
396	[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	5.04
397	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	10.25
398	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲酮;	247.97
399	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	63.23
400	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	52.26
401	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	14.47

[3093]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
402	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	21.64
403	(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	43.58
404	(2,7-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	50.48
405	(2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	279.90
406	[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	22.59
407	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	21.33
408	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	26.96
409	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-氟-2,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	76.59
410	(6,8-二氟-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	172.58
411	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲氧基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	203.70
412	[2-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	12.94
413	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲酮;	23.00
414	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[5-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲酮;	20.43
415	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基-甲酮;	13.28
416	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基-甲酮;	7.18
417	(2,4-二甲基吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	126.21
418	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;	14.58
419	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲酮;	192.00
420	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基-甲酮;	59.09
421	(3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	6.66
422	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]	45.88

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲酮;	
423	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮;	41.00
424	(1,6-二甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	10.73
425	(1,3-二甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	68.09
426	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;	14.46
427	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;	28.55
428	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲酮;	23.00
429	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;	411.81
430	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)甲酮;	56.10
431	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)甲酮;	95.30
[3094] 432	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;	274.28
433	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)甲酮;	104.30
434	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)甲酮;	276.57
435	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)甲酮;	40.22
436	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲酮;	174.78
437	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲酮;	186.98
438	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)甲酮;	513.45
439	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)甲酮;	9274.70
440	[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	865.17
441	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	24.08
442	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)甲酮;	43.93

[3095]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
443	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)甲酮;	12.39
444	(2-环丙基-4-甲基-吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	2380.13
445	(2-环丙基-5-甲基-吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	525.05
446	(2,4-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	34.06
447	(2-环丙基-4-甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	392.10
448	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基-甲酮;	113.19
449	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;	49.00
450	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;	171.59
451	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;	199.11
452	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基-甲酮;	275.99
453	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲酮;	164.51
454	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基-甲酮;	24.90
455	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲酮;	23.17
456	(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	25.39
457	(2,7-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	39.40
458	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;	163.08
459	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2,5,8-三甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲酮;	312.39
460	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲酮;	521.68
461	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲酮;	1012.05
462	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲酮;	35.39
463	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]	19.75

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	吡啶-6-基]-[3-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]甲酮;	
464	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;	31.44
465	[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;	8.46
466	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酮;	5.86
467	(5,7-二甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	36.13
468	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	50.72
469	(6,7-二甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	36.41
470	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7H-嘌呤-6-基)甲酮;	3347.34
471	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)甲酮;	32.51
472	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)甲酮;	1557.04
[3096] 473	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(7-甲基喹喔啉-6-基)甲酮;	30.66
474	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基喹喔啉-5-基)甲酮;	85.31
475	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基喹喔啉-5-基)甲酮;	73.62
476	(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	25.43
477	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹喔啉-2-基-甲酮;	126.50
478	噌啉-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	112.41
479	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-6-基-甲酮;	189.19
480	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-7-基-甲酮;	206.73
481	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-氟喹唑啉-4-基)甲酮;	5.20
482	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-喹唑啉-4-基-甲酮;	6.22
483	(2-氘代喹喔啉-6-基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	10.23

[3097]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
484	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基-甲酮;	62.23
485	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,5-萘啶-4-基)甲酮;	33.22
486	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,6-萘啶-5-基)甲酮;	13.66
487	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲基-1,6-萘啶-5-基]甲酮;	35.33
488	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,6-萘啶-3-基)甲酮;	226.88
489	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,7-萘啶-5-基)甲酮;	30.00
490	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,8-萘啶-3-基)甲酮;	226.20
491	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,8-萘啶-4-基)甲酮;	140.99
492	[(7S)-2,7-二甲基-3-(邻甲苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	219.99
493	[(7S)-2,7-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	2362.11
494	[(7S)-2,7-二甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	54.89
495	[(7S)-3-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	47.08
496	[(7S)-3-(2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	54.40
497	[(7S)-3-(4-乙氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	313.18
498	[(7S)-3-(3-异丙氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	361.49
499	[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	44.40
500	[(7S)-2,7-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	75.68
501	[(7S)-2,7-二甲基-3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	58.64
502	[(7S)-3-(2,4-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	106.29
503	[(7S)-3-(2,3-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	21.99
504	[(7S)-3-(4-氯-3-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡	25.27

[3098]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	
505	[(7S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	7.38
506	[(7S)-3-(2-氯-4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	346.82
507	[(7S)-3-(3,4-二氯苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	15.19
508	[(7S)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	70.03
509	[(7S)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	59.55
510	[(7S)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	231.69
511	[(7S)-3-(3-氟-5-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	6.58
512	[(7S)-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	185.31
513	[(7S)-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	10.49
514	[(7S)-3-(4-氯-2,3-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	NT
515	[(7S)-2,7-二甲基-3-(2,3,4-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	52.20
516	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-氧化喹啉-1-鎓-6-基)甲酮;	140.70
517	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-羟基-6-喹啉基)甲酮;	80.74
518	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-羟基-6-喹啉基)甲酮;	70.79
519	[(7S)-2,7-二甲基-3-(6-甲基-3-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	1451.11
520	[(7S)-2,7-二甲基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	1114.04
521	[(7S)-3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	766.13
522	[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	266.81
523	[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	417.16
524	[(7S)-2,7-二甲基-3-[5-(三氟甲基)-3-嘧吩基]-5,7-二氢-4H-吡唑并	7.23

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	
525	[(7S)-3-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	601.59
526	[(7S)-3-(2-甲氧基-4-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	502.00
527	[(7S)-3-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	277.78
528	[(7S)-3-[5-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	396.55
529	[(7S)-3-(6-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	319.67
530	[(7S)-3-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	129.81
531	[(7S)-3-(1H-吲哚-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	22.91
532	[(7S)-3-(苯并呋喃-6-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	65.00
533	[(7S)-3-(苯并呋喃-5-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	17.40
534	[(7S)-3-(苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	25.12
535	[(7S)-3-(苯并呋喃-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	18.14
536	[(7S)-3-(5-氟苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	19.99
537	[(7S)-3-(1,3-苯并噻唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	32.98
538	[(7S)-3-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	72.58
539	[(7S)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	55.18
540	[(7S)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	133.11
541	[(7S)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	2.17
542	[(7S)-3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-喹啉基)甲酮;	81.15
543	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-异喹啉基)甲酮;	4.92
544	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(6-异喹啉基)甲酮;	10.22

[3099]

[3100]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
545	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5-氟-3-喹啉基)甲酮;	11.66
546	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-氟-4-异喹啉基)甲酮;	5.06
547	(4-溴-6-喹啉基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	5.62
548	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲基-6-喹啉基)甲酮;	16.18
549	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲基-6-喹啉基)甲酮;	1.99
550	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(8-甲氧基-4-喹啉基)甲酮;	48.27
551	5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	122.49
552	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲酮;	40.43
553	6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	285.37
554	6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	57.58
555	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基)甲酮;	182.81
556	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2,6,6-三甲基-4,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-3-基)甲酮;	803.16
557	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3,6,6-三甲基-4,7-二氢吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)甲酮;	1837.81
558	((S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)(7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮;	1796.80
559	6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	294.17
560	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮;	120.09
561	[2-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	326.36
562	6,8-二氢-5H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	716.64

[3101]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
563	3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	328.70
564	3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	58.74
565	6,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-4-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	108.47
566	6,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-2-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	533.21
567	7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	1050.03
568	3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	9.68
569	2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	28.68
570	2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	136.40
571	3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	12.67
572	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(4-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)甲酮;	51.94
573	3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-c]吡啶-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	241.66
574	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲酮;	330.07
575	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲酮;	72.69
576	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-5-基-甲酮;	18.87
577	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-7-基-甲酮;	32.16
578	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-6-基-甲酮;	27.42
579	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-异色满-8-基-甲酮;	8.18
580	色满-6-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	19.63
581	色满-5-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	15.60
582	色满-7-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	7.52
583	色满-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡	1.42

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
	唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	
584	4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;	299.99
585	4-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮;	25.42
586	5-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;	1000.00
587	7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;	13.44
588	6-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3H-1,3-苯并噁唑-2-酮;	11.26
589	7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮;	1.84
590	7-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-甲基-1,4-苯并噁嗪-3-酮;	172.78
591	[(7S)-2,7-8-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-甲基-1,4-苯并噁嗪-3-酮;	4.18
592	3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	7.31
[3102] 593	[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮;	56.96
594	[(7S)-3-[3-(1,1-二氟乙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;	334.58
595	[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;	106.39
596	色满-7-基-[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	28.68
597	[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;	25.00
598	[(7S)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮;	29.89
599	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-甲氧基-2-甲基-4-吡啶基)甲酮;	71.43
600	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-甲基-4-苯基-咪唑-2-基)甲酮;	109.60
601	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(1-苯基咪唑-4-基)甲酮;	252.29
602	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[3-甲基-2-(2-吡啶基)咪唑-4-基]甲酮;	459.83
603	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氟-6-吡唑-1-基-苯基)甲酮;	113.61

[3103]

实施例编号	化合物名称	MGL IC_{50}（nM）
604	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-螺[3,4-二氢-1,4-苯并噁嗪-2,1'-环丙烷]-8-基-甲酮;	101.91
605	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮;	1.10
606	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(9-甲基嘌呤-6-基)甲酮;	724.44
607	[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)甲酮;	18.23
608	(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	21.66
609	[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基]甲酮;	22.74
610	色满-7-基-[(7S)-3-[3-(二氟甲基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	29.44
611	色满-7-基-[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	25.57
612	(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-[3-(二氟甲氧基)-5-氟苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	29.78
613	[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-甲氧基-3-甲基-4-吡啶基)甲酮;	27.82
614	(3-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-[(7S)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;	35.90
615	外消旋-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;	820.73
616	(R*)-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-甲基-3-苯基-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮;	NT
617	(S)-(1,6-二甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮; 和	32.44
618	环丙基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。	18.22

[3104] NT是指未测试。