

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



PCT



(43) 国际公布日
2009 年 7 月 9 日 (09.07.2009)

(10) 国际公布号
WO 2009/082881 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) **A61P 5/48** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2008/001936

(22) 国际申请日:

2008 年 11 月 27 日 (27.11.2008)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

200710302335.9

2007 年 12 月 26 日 (26.12.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 邓炳初 (TANG, Peng Cho) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 杨方龙 (YANG, Fanglong) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 范江 (FAN, Jiang) [CN/CN]; 中国上

海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 冯虎 (FENG, Hu) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 王阳 (WANG, Yang) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 杨韬 (YANG, Tao) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

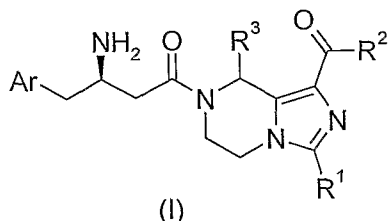
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,

[见续页]

(54) Title: TETRAHYDRO-IMIDAZO[1,5-A]PYRAZINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS AND MEDICAL USES THEREOF

(54) 发明名称: 四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪类衍生物, 其制备方法及其在医药上的应用



(I)

(57) Abstract: Tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazine derivatives of formula I, their preparation methods, pharmaceutical compositions containing the derivatives and uses thereof as medicaments, especially as dipeptidyl peptidase IV inhibitor, wherein the substituents of formula I are defined as same as the description.

(57) 摘要:

本发明涉及一种通式(I)所示的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物、以及其作为治疗剂特别是作为二肽基肽酶 IV 抑制剂的用途, 其中通式(I)中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。

WO 2009/082881 A1



IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, 本国际公布:
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, — 包括国际检索报告。
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪类衍生物，其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种通式(I)所示新的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物、以及其作为治疗剂特别是作为二肽基肽酶IV抑制剂的用途。

背景技术

糖尿病是一种多病因的代谢疾病，特点是慢性高血糖，伴随因胰岛素分泌及/或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。糖尿病是一种非常古老的疾病，是由于人体内胰岛素绝对或相对缺乏而引起的血中葡萄糖浓度升高，进而糖大量从尿中排出，并出现多饮、多尿、多食、消瘦、头晕、乏力等症状。

永久性的或不受控制的高血糖症导致发病率与死亡率的增加。通常糖稳态异常直接或间接地与脂质、脂蛋白质、脱辅基脂蛋白新陈代谢的变更或其他的代谢和血液动力疾病有关。II型糖尿病患者患有大多孔脂质体及微血管综合症，如冠状心脏病、中风、外周血管性疾病、高血压、肾病、神经病和视网膜病等疾病危险性显著增加。因此，对糖稳态、脂类代谢、高血压等疾病进行治疗控制，对于临床上治疗糖尿病是极其重要的。

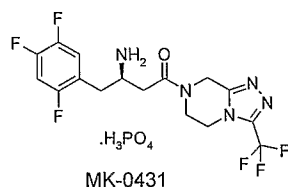
通常来说，有两种类型的糖尿病。I型糖尿病人，即胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)患者自身产生的胰岛素很少或几乎没有。胰岛素是体内用来调节葡萄糖利用的一种荷尔蒙。II型糖尿病人，即胰岛素非依赖型糖尿病(NIDDM)患者与非糖尿病患者的血浆内胰岛素水平是相同的或者更高，然而，此类患者却对胰岛素产生抵抗力，这些胰岛素对于主要的胰岛素敏感的组织细胞，如肌肉、肝脏、25个脂肪组织等的葡萄糖和脂类代谢起着刺激作用。即使血浆胰岛素水平提高，也无法克服患者对于胰岛素显著的抵抗力。

胰岛素抵抗力并主要是因为胰岛素受体数量的减少而产生的，还有胰岛素受体缺陷，到目前为止此机制还未能理解。胰岛素应答性的抵抗力导致胰岛素无法在肌肉组织中，对葡萄糖摄取、氧化、存储进行激活，无法有效抑制脂肪组织脂解作用，和肝脏葡萄糖的产生和分泌。

二肽基肽酶-IV(DPP-IV)是一种丝氨酸蛋白酶，它可以在次末端含有一个脯氨酸残基的肽链里裂解N-末端二肽酶，尽管DPP-IV对哺乳动物的生理作用还没有得到完全的证实，但其在神经酶代谢，T-细胞激活，癌细胞转移入内皮及HIV病毒进入淋巴样细胞过程中都起到重要的作用(WO98/19998)。

最近,有研究表明 DPPIV 可以阻止胰升糖素样肽(GLP)-1 的分泌,尤其,它可以裂解 GLP-1 中 N-末端的组-丙二肽酶,使其从活性形式的 GLP-1(7-36)NH₂ 降解为无活性的 GLP-1(9-36)NH₂(Endocrinology, 1999, 140: 5356~5363)。由于生理情况下,循环血中完整 GLP-1 的半衰期很短,DPPIV 降解 GLP-1 后的无活性代谢物能与 GLP-1 受体结合拮抗活性 GLP-1 从而缩短了对 GLP-1 的生理反应。而 DPPIV 抑制剂能完全保护内源性甚至外源性的 GLP-1 不被 DPPIV 灭活,极大的提高 GLP-1 的生理活性(5~10 倍),由于 GLP-1 对胰腺胰岛素的分泌是一个重要的刺激器并能直接影响葡萄糖的分配,DPPIV 抑制剂对非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的治疗起到很好的作用(US6110949)。

目前一些DPP-IV抑制剂已被公开(US5462928、US5543396、WO9515309、WO2003004498、WO2003082817、WO2004032836、WO2004085661),其中Merck 公司生成的DPPIV抑制剂MK-0431显示了良好的DPPIV抑制活性及选择性,并已于2006年上市。

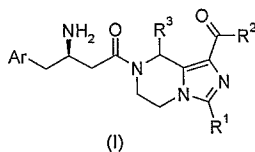


然而,尽管已有若干 DPPIV 抑制剂被公开,但是目前还未有长效的药物,仍然需要性质得到改善的 DPPIV 抑制剂。

本发明的目的是提供一种具有抑制 DPPIV 活性并且可用于糖尿病或类似疾病的治疗或缓解性药物的化合物。

发明内容

为了克服现有技术的不足之处,本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪类化合物,以及它们的互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和药学上可接受的盐,以及代谢产物和代谢前体或前药。



其中:

R¹ 选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、芳基或杂芳基,其中烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、芳基、羟基或氨基的取代基所取代,优选为三氟甲基;

R² 选自羟基、氨基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或-NR⁴R⁵,其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个

选自卤素、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、 $-NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^3 选自氢原子或烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、羟烷基、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^4R^5$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者， R^4 和 R^5 一起形成一个 4~8 元杂环基，其中 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $=O$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^6 选自卤素、氰基、羟基、烷基或者烷氧基，其中烷基或者烷氧基是未取代的或者进一步被一个或多个卤素取代；

R^7 为烷基；

R^8 为烷基或环烷基。

本发明中所述的药学上可接受的盐为本发明化合物与选自下列的酸形成的盐：苹果酸、乳酸、马来酸、盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸或三氟乙酸。

本发明的典型化合物包括，但不限于：

实施例	结构	命名
1		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐
2		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 (2-甲磺酰-乙基)-酰胺盐酸盐
3		(R)-3-氨基-1-[1-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
4		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(氰基甲基)甲酰胺盐酸盐

5		(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮 二盐酸盐
6		(R)-3-氨基-1-[1-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮 盐酸盐
7		(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-N-甲酰胺盐酸盐
8		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲基甲酰胺盐酸盐
9		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基二甲基甲酰胺盐酸盐
10		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸盐
11		(R)-3-氨基-1-[1-(3-氨基-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮 二盐酸盐
12		(R)-3-氨基-1-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
13		(R)-3-氨基-1-[1-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐
14		(R)-3-氨基-1-[1-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

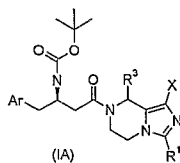
15		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-环丙基甲酰胺盐酸盐
16		(R)-({7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-氨基)-乙酸甲酯盐酸盐
17		(R)-1-[1-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
18		(R)-3-氨基-1-[1-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮 盐酸盐
19		(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌嗪-2-酮盐酸盐
20		(R)-3-氨基-1-[1-(噻唑烷-3-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
21		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(吡啶-3-基)甲酰胺二盐酸盐
22		(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮 盐酸盐
23		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯盐酸盐
24		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐
25		(R)-3-氨基-1-[1-((R)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮 盐酸盐

26		(R)-3-氨基-1-[1-((S)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮 盐酸盐
27		(R)-1-(1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
28		(R)-3-氨基-1-(1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
29		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(2-二甲氨基-乙基)-甲酰胺二盐酸盐
30		(R)-3-氨基-1-[1-((S)-2-羟基-3-(trifluoromethyl)-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
31		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(吡啶-2-基)甲酰胺二盐酸盐
32		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(4-氟苯基)-甲酰胺盐酸盐
33		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸苄酯盐酸盐
34		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(1-乙氧基氧基)甲酸乙酯盐酸盐
35		(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸异丙酯盐酸盐
36		(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸叔丁基酯盐酸盐

37		(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(异丙氧基甲酰氧基)乙酯盐酸盐
38		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸-(1-环己基酰氧基)乙酯盐酸盐
39		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-8-甲基-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐
40		(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-(S)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐
41		(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-(R)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐
42		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰乙胺
43		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰丁胺
44		(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰丙胺

或它们药学上可接受的盐。

进一步，本发明包括下述通式 (IA)所示的化合物，其作为通式(I)化合物合成的中间体：



其中：

Ar 是苯基，其苯基是未取代的或者进一步被 1~5 个 R^6 所取代；

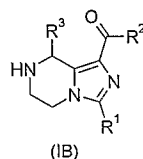
R^1 选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、芳基、羟基或氨基的取代基所取代，优选为三氟甲基；

R^3 选自氢原子或烷基；

R^6 选自卤素、氰基、羟基、烷基或烷氧基，其中烷基或烷氧基是未取代的或者任选进一步被一个或多个卤素取代；

10 X 为卤素。

进一步，本发明包括下述通式(II)所示的化合物，其作为通式(I)化合物合成的中间体：



15 其中：

R^1 选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、芳基、羟基或氨基的取代基所取代，优选为三氟甲基；

R^2 选自羟基、氨基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $-NR^4R^5$ ，其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、 $-NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^3 选自氢原子或烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、羟烷基、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^4R^5$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者， R^4 和 R^5 一起形成一个 4~8 元杂环基，其中 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-SO_2R^7$ 、

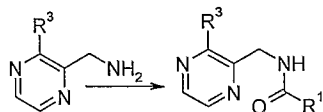
-NR⁴R⁵、-C(O)NR⁴R⁵、-C(O)R⁷、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R⁷ 为烷基；

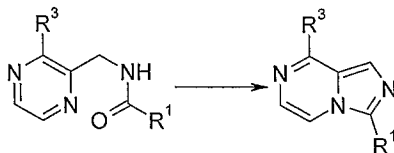
R⁸ 选自烷基或环烷基。

在本发明的另一个方面，是提供中间体(IA)所示化合物的制备方法，包括以

5 下步骤：

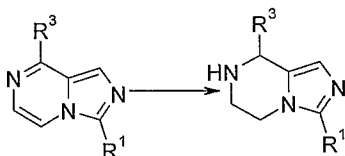


在冰浴下向原料吡嗪 2-甲胺中滴加酸酐，然后在室温下反应，生成酰胺产物；

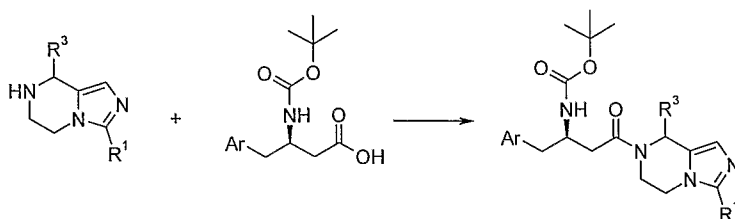


将酰胺产物与三氯氧磷在室温下混合搅拌后，加入五氧化二磷，加热回流缩

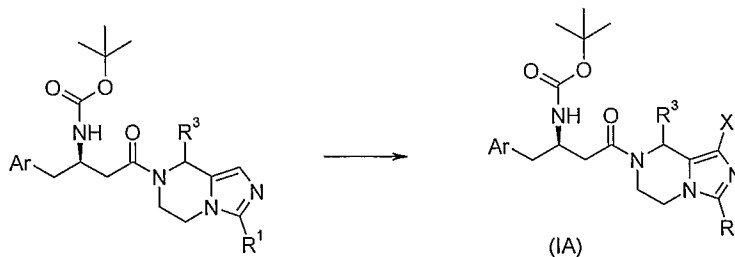
10 合生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环；



将咪唑并[1,5-a]吡嗪环在乙醇溶剂中，于钨/碳催化下，氢气还原生成 R¹，
R³ 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪产物；



15 将 R¹，R³ 取代的咪唑并[1,5-a]吡嗪产物溶解在二氯甲烷溶剂中，并在缩合剂
双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯及三乙胺作用下与羧酸发生缩合反应；

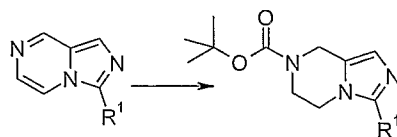


得到的缩合产物在室温下无水乙醇溶剂中与卤代琥珀酰亚胺反应生成中间
体(IA)。

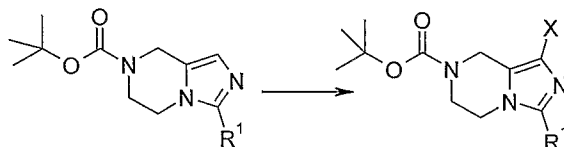
20

在本发明的另一个方面，是制备中间体(IB)所示化合物的制备方法，包括以

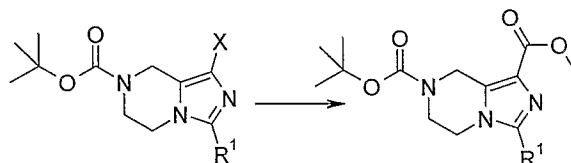
下步骤:



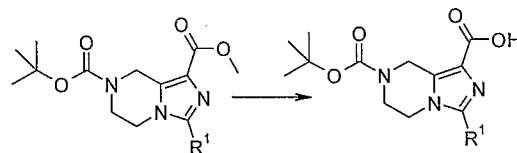
将 R^1 取代的咪唑并[1,5-a]吡嗪在室温下, 于乙醇溶剂中氢化还原, 然后与碳酸二叔丁酯在乙醇溶剂中反应, 对氨基进行保护, 得到氨基保护的 R^1 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪;



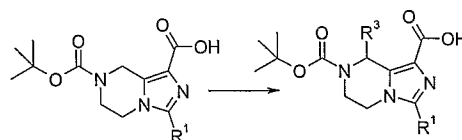
得到的氨基保护的 R^1 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在乙醇溶剂中, 室温下与卤代琥珀酰亚胺反应得到卤代产物;



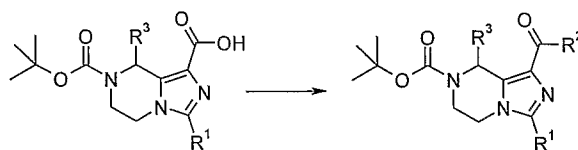
得到的卤代产物在甲醇溶剂中, 在油浴下与八羰基二钴及氯乙酸酯在一氧化碳气氛中反应, 得到酯基取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪;



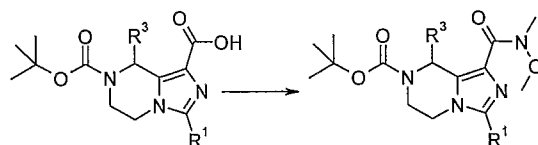
得到的酯基取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在碱性条件下水解成酸;



得到的羧酸化合物在干冰-丙酮浴下, 与卤代烷基反应, 得到烷基取代的酸;

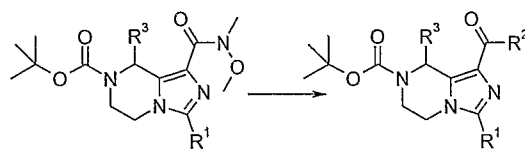


烷基取代产物的酸可进一步酯化, 得到酮取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪;

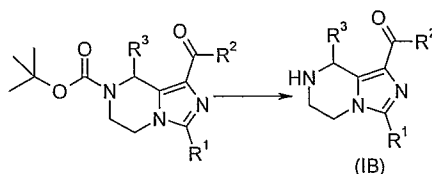


或者, 烷基取代的酸可以在二氯甲烷溶剂中, 在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷

基)次磷酰氯作用下与 N-甲氧基甲胺反应;



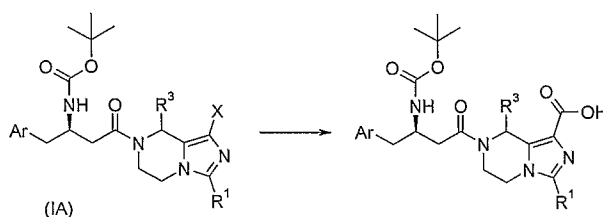
经缩合反应得到的产物与格氏试剂在四氢呋喃溶剂中反应, 得到酮取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪;



5

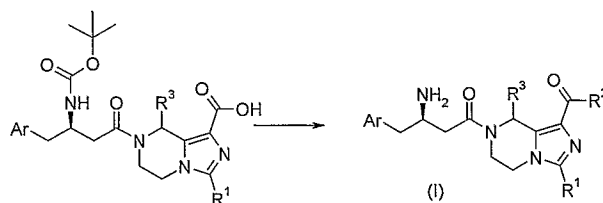
将酮取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在酸性条件下脱掉氨基保护基, 得到中间体(IB)。

进一步, 本发明的另一方面是通式化合物(I)的制备方法, 该方法包括:



10

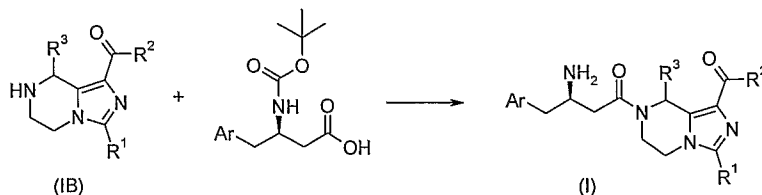
中间体(IA)在甲醇溶剂中, 于油浴下在八羰基二钴的作用下与氯乙酸酯在一氧化碳气氛中反应, 然后在室温, 碱性条件下水解再酸化成为羧酸;



得到的羧酸在缩合试剂作用下与胺或与醇在室温下发生缩合反应, 或者与 1-卤代碳酸酯反应, 然后在酸性条件下脱掉氨基保护基得到通式化合物(I)。

15

本发明的另一方面是通式化合物(I)的制备方法, 该方法包括以下步骤:



中间体(IB)与羧酸在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯的条件下进行缩合, 得到的产物进一步在酸性条件下脱掉氨基保护基得到通式化合物(I)。

20

进一步, 所述通式化合物(I)的制备方法, 其中还包括通式化合物(I)的酸加成产物盐。其中, 所述的盐为上述化合物与选自以下的酸形成的盐: 磷酸、苹果酸、乳酸、马来酸、盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸或三氟乙酸, 优选的酸是盐酸。

5 本发明涉及一种药用组合物、其含有治疗有效剂量的本发明化合物或其药学上可接受的盐, 及药学上可以接受的载体或赋形剂。

进一步, 本发明还涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 II 型糖尿病、高血糖症、肥胖症或胰岛素抵抗症的药物中的用途。

10 本发明的一方面是抑制二肽基肽酶 IV 催化活性的方法, 其特征在于将所述的二肽基肽酶 IV 与通式(I)中任何一个所述的化合物或盐接触。

本发明的另一方面是通式(I)中任何一个所述化合物、盐或药物组合物用于治疗 II 型糖尿病、高血糖症、肥胖症或胰岛素抵抗症等疾病中的用途。

发明的详细说明

15 除非有相反陈述, 下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团, 包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。更优选的是含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基, 例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个, 独立地选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、羧酸或羧酸酯。

20 “环烷基”指 3 至 8 元全碳单环、全碳 5 元/6 元或 6 元/6 元稠合环或多环稠合环(“稠合”环系意味着系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子)基团, 其中一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。环烷基的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯、环己烷、环己二烯、金刚烷、环庚烷、环庚三烯等。环烷基可以是取代或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个, 独立地选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、羧酸或羧酸酯。

30 “芳基”指具有至少一个芳环结构的基团, 即具有共轭的 π 电子体系的芳环, 包括碳环芳基、杂芳基和联芳基。芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个, 独立地选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、羧酸或羧酸酯。

“杂芳基”指具有 1 至 3 个杂原子作为环原子，其余的环原子为碳的芳基，杂原子包括氧、硫和氮。所述环可以是 5 元或 6 元环。杂环芳基基团的实例包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基等。杂芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、羧酸或羧酸酯。

“杂环烷基”指单环或稠环基团，在环中，具有 5 至 9 个环原子，其中一个或两个环原子选自氮、氧或 $\text{S}(\text{O})_n$ （其中 n 是整数 0 至 2）的杂原子，其余环原子为碳。这些环还可以具有一个或多个双键。不过，这些环不具有完全共轭的 π 电子系统。未取代的杂环烷基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等、杂环烷基可以是取代的或未取代的。炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、羧酸或羧酸酯。

“羟基”指-OH 基团。

“烷氧基”指-O-（烷基）和-O-（未取代的环烷基）。代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、羧酸或羧酸酯。

“卤素”指氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

“三氟甲基”指- CF_3 。

“氨基”指- NH_2 。

“氰基”指-CN。

“羰基”指 $\text{C}(\text{=O})$ 。

“羧酸”指（烷基） $\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ 。

“羧酸酯”指（烷基） $\text{C}(\text{=O})\text{O}$ （烷基）。

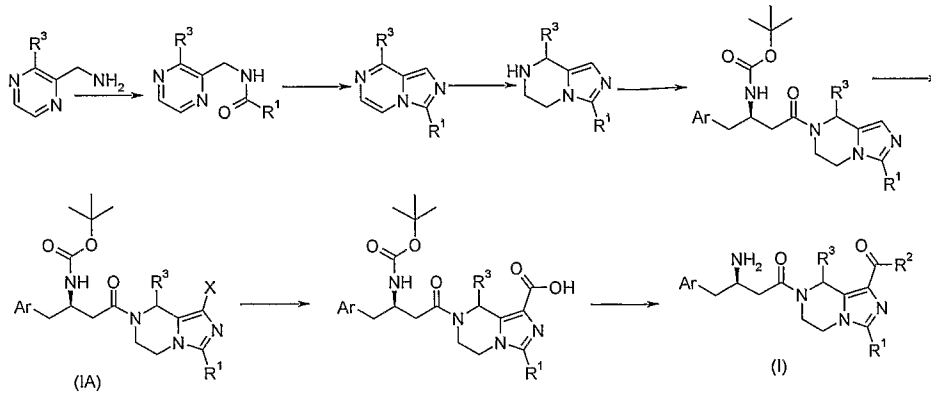
“羟烷基”指被羟基取代的烷基。

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其生理学上/药学上可接受的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，其他组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

本发明化合物的合成方法

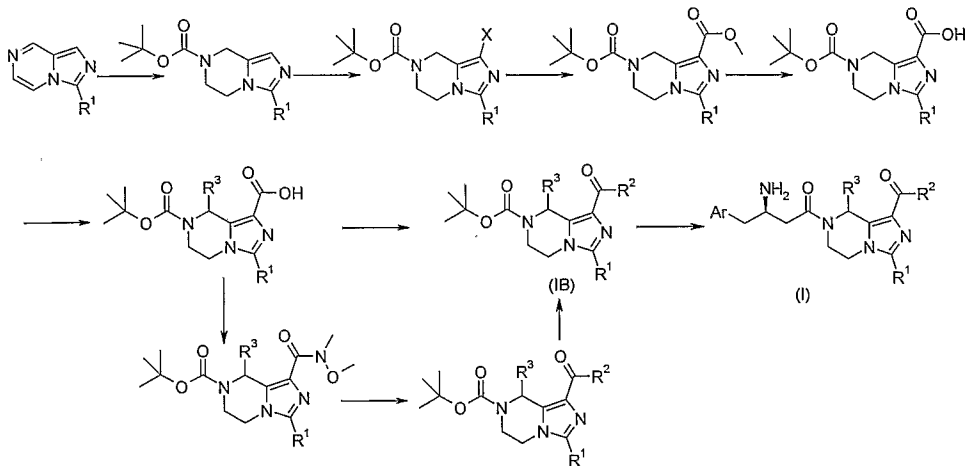
为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

本发明的通式化合物(I)的制备方法，包括以下步骤：



将原料吡嗪 2-甲胺在冰浴下滴加酸酐，再在室温下反应，生成酰胺产物；将酰胺产物与三氯氧磷在室温下混合搅拌后，加入五氧化二磷，加热回流缩合生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环；将咪唑并[1,5-a]吡嗪环在乙醇溶剂中，在钨/碳催化下，氢气还原生成 R^1 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪产物；将 R^1 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪产物在二氯甲烷溶剂中，并在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯及三乙胺作用下与羧酸发生缩合反应；得到的缩合产物在室温下无水乙醇溶剂中与卤代琥珀酰亚胺反应生成通式化合物(IA)；中间体通式化合物(IA)在甲醇溶剂中，油浴下在八羰基二钴的作用下与氯乙酸酯在一氧化碳气氛中反应，然后在室温下，酸性条件下水解成羧酸；得到的羧酸化合物缩合试剂作用下与胺或与醇在室温下发生缩合反应，或者与 1-卤代碳酸酯反应然后在酸性条件下脱掉氨基保护基得到通式化合物(I)。

本发明的通式化合物(I)的制备方法，包括以下步骤：



将原料 R^1 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在室温下，乙醇溶剂中氢化还原，然后与二碳酸二叔丁酯在乙醇溶剂中反应，得到氨基保护的 R^1 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪；得到的氨基保护的 R^1 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在乙醇溶剂中，室温下与卤代琥珀酰亚胺反应得到卤代产物；得到的卤代产物在甲醇溶剂中，在油浴下与八羰基二钴及氯乙酸酯在一氧化碳气氛下反应，得到酯基取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪；得到的酯基取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在碱性条件下水解成

酸；

得到的羧酸化合物在干冰-丙酮浴下，与卤代烷基反应，得到烷基取代的产物；烷基取代产物中的羧基可进一步酯化，得到中间体(II)；得到的羧酸化合物也可以在二氯甲烷溶剂中，在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯作用下与 N-甲氧基甲胺反应；经缩合反应得到的产物与格氏试剂在四氢呋喃溶剂中反应，得到酮取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪；将酮取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在酸性条件下脱掉氨基保护基，得到通式化合物(II)；中间体通式化合物(II)与羧酸在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯的条件下进行缩合，得到的产物进一步在酸性条件下脱掉氨基保护基得到通式化合物(I)。

通式化合物(I)经纯化后在酸的甲醇、二氯甲烷或乙酸乙酯溶液中反应，得到其酸加成产物盐。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

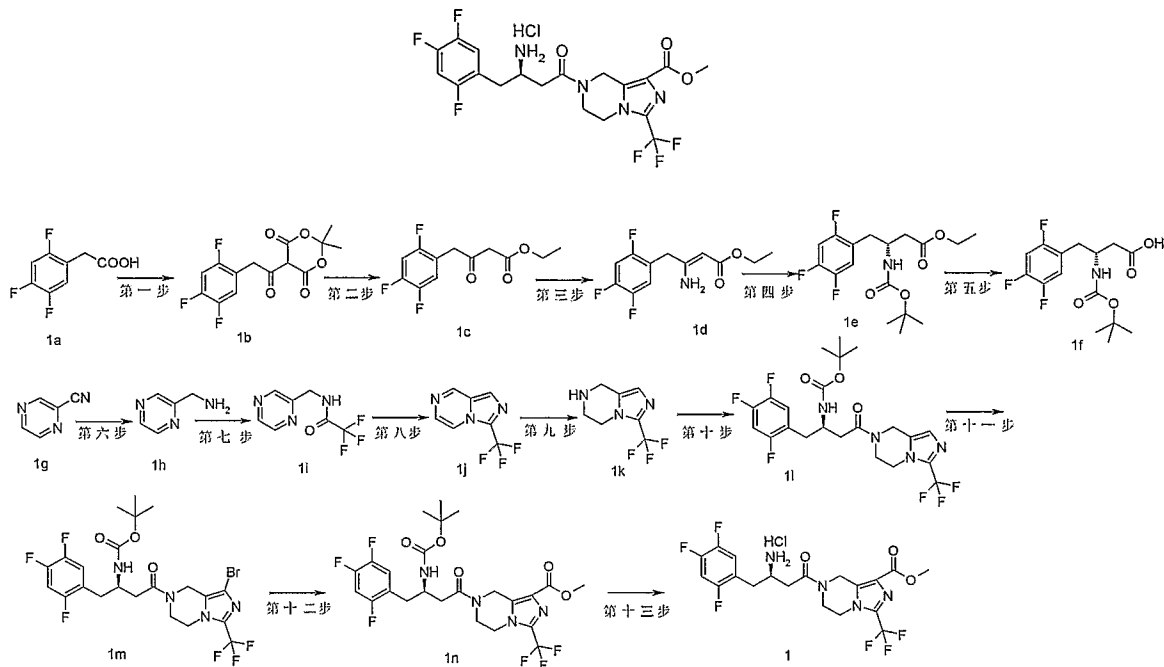
化合物的结构是通过核磁共振(¹HNMR)或质谱(MS)来确定的。¹HNMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。¹HNMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代甲醇(CD₃OD)、氘代氯仿(CDCl₃)，六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)内标为四甲基硅烷(TMS)，化学位移是以 10⁻⁶(ppm)作为单位给出；

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Therm, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX；

IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)；
薄层硅胶使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板；
柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。
实施例中无特殊说明，反应均在氮气氛下进行。
氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。
氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

实施例 1

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐



第一步

2,2-二甲基-5-[2-(2,4,5-三氟苯基)-乙酰基]-[1,3] 二噁烷-4,6-二酮

- 5 将 2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮(5.69 g, 39.5 mmol)搅拌下溶解于 400 mL 二氯甲烷中, 在冰浴冷却下, 加入 2,4,5-三氟苯乙酸 **1a**(7.15 g, 37.6 mmol)和对二甲氨基吡啶(7.35 g, 60.2 mmol), 缓慢滴加 250 mL 1-(3-二甲氨基-丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐(8.28 g, 43.2 mmol)的二氯甲烷悬浊液, 室温下搅拌 36 小时后, 用 5%硫酸氢钾溶液(250 mL×7)和饱和氯化钠溶液(250 mL×2)洗涤反应液, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 2,2-二甲基-5-[2-(2,4,5-三氟苯基)-乙酰基]-[1,3] 二噁烷-4,6-二酮 **1b**(11.4 g, 白色固体), 收率: 96%。
- 10 MS m/z (ESI): 315.5(M-1)。

第二步

3-氧代-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸乙酯

- 15 将 2,2-二甲基-5-[2-(2,4,5-三氟苯基)-乙酰基]-[1,3] 二噁烷-4,6-二酮 **1b**(15.72 g, 49.6 mmol)搅拌下溶解于 280 mL 乙醇中, 油浴 70℃下搅拌过夜。冷却, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 3-氧代-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸乙酯 **1c**(12 g, 黄色液体), 收率: 88%。
- MS m/z (ESI): 259(M-1)。

20

第三步

3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-2-烯酸乙酯

将 3-氧代-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸乙酯 **1c**(24.6 g, 94.5 mmol)溶解于 240 mL 甲醇中, 加入醋酸铵(36.4 g, 473 mmol), 加热回流 3 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取,

合并有机相，依次用 200 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，向滤液经减压浓缩得到的淡黄色固体中，加入 50 mL 乙酸乙酯，在 80℃下溶解，加入 50 mL 正己烷，晶种，冷却至室温下，0.5 小时后，加入 100 mL 正己烷，置于冰箱中过夜，抽滤，得到标题产物 3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-2-烯酸乙酯

5 **1d**(19.5 g, 白色固体), 收率: 80%。

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

第四步

3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸乙酯

将 3-氧代-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸乙酯 **1d**(4.1 g, 15.8 mmol)加入高压釜中，
10 再加入 70 mL 甲醇，二碳酸二叔丁酯(3.8 g, 17.4 mmol)，氯(1,5-环辛二烯)铈(I)
二聚体(32 mg, 0.0632 mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]-乙基-叔丁基
膦(68 mg, 0.126 mmol)，在 30℃下，6.67 个大气压的氢气中反应 24 小时。过滤，
减压浓缩滤液，在 50℃下加入 34 mL 甲醇，完全溶解后加入 12 mL 水，静置至
15 室温后，在冰箱中过夜，过滤，用甲醇/水(v:v=3:2)混合溶剂洗涤固体产品，真空
干燥，得到标题产物 3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸乙酯 **1e**(4 g, 淡
黄色固体)，收率: 70%。

MS m/z (ESI): 362.4[M+1]。

第五步

(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸

20 将 3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸乙酯 **1e**(10 g, 27.7 mmol)和氢
氧化钠(3.32 g, 83.1 mmol)搅拌下溶解于 100 mL 甲醇和 50 mL 水的混合溶剂中，
在 40-45℃下反应 1-1.5 小时后，减压浓缩除去部分溶剂，加入少量水，在冰浴
下，加入 1N 盐酸调节溶液 pH 为 2-3，用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，合并有机相，
用 200 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，用
25 乙酸乙酯/正己烷重结晶，得到标题产物(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯
基)-丁酸 **1f**(9.2 g, 白色固体)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 332.3[M-1]。

参考文献: Tetrahedron Asymmetry, 2006, 17(2), 205-209

第六步

30 C-吡嗪-2-基-甲胺

将 2-氰基吡嗪 **1g**(10.5 g, 100 mmol)搅拌下溶解于 150 mL 1,4-二氧六环中，加
入 1.0 g 兰尼镍于 250 mL 高压反应釜中，在 60℃下，40 个大气压的氢气中反应
8 小时。过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物 C-吡嗪-2-基-甲胺 **1h** (10.7 g, 棕色
油状物)，收率: 98%。

35 MS m/z (ESI): 110[M+1]。

第七步

2,2,2-三氟-N-吡嗪-2-甲基-甲酰胺

将 C-吡嗪-2-基-甲胺 **1h** (10.9 g, 100 mmol) 加入到反应瓶中, 冰浴冷却至 0°C, 在 1 小时内慢慢滴加 20 mL 三氟乙酸酐, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 2,2,2-三氟-N-吡嗪-2-甲基-甲酰胺 **1i** (21.0 g, 棕色油状物)。

MS m/z (ESI): 206.1[M+1]。

第八步

3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪

室温条件下, 将 2,2,2-三氟-N-吡嗪-2-甲基-甲酰胺 **1i** (21.0 g, 100 mmol) 加入反应瓶中, 加入 100 mL 三氯氧磷, 室温搅拌 30 分钟后, 加入五氧化二磷 (17.8 g, 125 mmol), 加热回流反应 5 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 除去溶剂三氯化磷, 反应体系用去离子水淬灭反应, 再用 20% 氢氧化钠溶液在冰浴中调节 pH 为 5-6, 用乙酸乙酯 (250 mL×4) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1j** (12.0 g, 黄色固体), 收率: 65%。

MS m/z (ESI): 188.0[M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.92(s, 1H), 7.81(d, 1H)

第九步

3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪

将 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1j** (12.0 g, 64.2 mmol) 搅拌下溶解于 150 mL 无水乙醇中, 加入 500 mg 10% 钯/碳, 在氢气氛围下搅拌过夜。用粗硅胶将反应液过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1k** (12.2 g, 棕色固体), 收率: 99%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.84(s, 1H), 4.10(m, 4H), 3.26(m, 2H), 1.81(s, 1H)

第十步

(R)-[3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛围下, 将 3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酸 **1k** (8.6 g, 45 mmol)、9.4 mL 三乙胺搅拌下溶解于 300 mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌 5 分钟后, 依次加入 3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1f** (15.0 g, 45 mmol) 及双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (17.1 g, 67.3 mmol), 室温下反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-[3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1l** (20.0 g, 白色固体), 收率: 88%。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.25(m, 1H), 7.11(m, 1H), 7.032(s, 1H), 4.93(m, 2H), 4.35(m, 3H), 4.05(m, 2H), 2.99(m, 2H), 2.73(m, 2H), 1.34(s, 9H)

第十一步

(R)-[3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(1-溴-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1l**(20.0 g, 39.6 mmol)搅拌下溶解于 300 mL 无水乙醇中, 室温下加入 N-溴化琥珀酰亚胺(14.1 g, 79.2 mmol), 继续搅拌 1 小时后, 加入碳酸钾(10.9 g, 79.2 mmol)和二碳酸二叔丁酯(8.6 g, 39.6 mmol), 反应 1 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 粗硅胶过滤反应液, 除去碳酸钾, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(1-溴-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1m**(20.0 g, 白色固体), 收率: 86%。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.063(m, 1H), 6.88(m, 1H), 4.72(s, 1H), 4.56(s, 1H), 4.13(m, 3H), 3.88(m, 2H), 2.94(m, 2H), 2.62(m, 2H), 1.36(s, 9H)

第十二步

(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

将八羰基二钴(4.02 g, 11.76 mmol)、氯乙酸乙酯(0.71 g, 5.88 mmol)、碳酸钾(1.62 g, 11.76 mmol)以及 50 mL 甲醇放入反应瓶中, 搅拌 5 分钟后, 加入(R)-[3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(1-溴-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1m**(2.3 g, 3.92 mmol), 油浴 60℃下反应, 颜色由深褐色变成紫色, 2 小时后 ESI 跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 **1n**(1.1 g, 白色固体), 收率: 50%。

MS m/z (ESI): 565.0(M+1)。

参考文献: Journal of Organometallic Chemistry, 1985, 285(1-3), 293-303

第十三步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 **1n** (0.12 g, 2.12 mmol)加入到 5 mL 2.2N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液中, 室温下反应 5 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰]-3-三氟甲

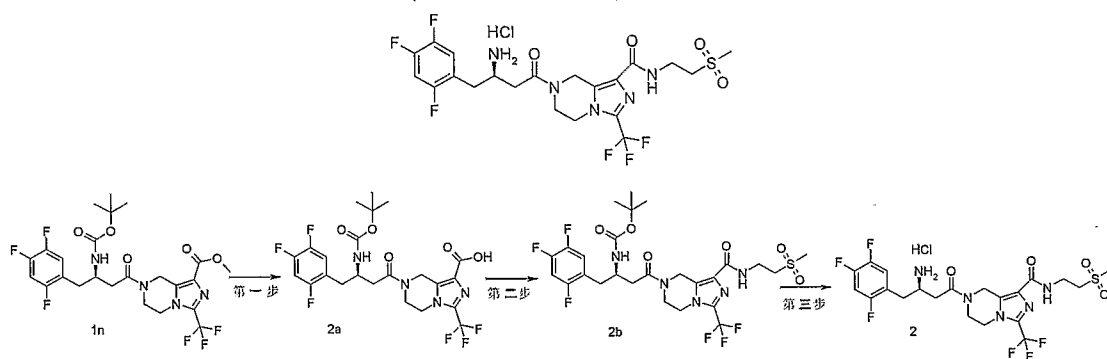
基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐 **1** (0.12 g, 淡黄色固体), 收率: 94.3%。

MS m/z (ESI): 465.2(M+1)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.101-7.08(m, 1H), 6.906-6.864(m, 1H), 5.343-4.995 (m, 2H), 4.221-4.093 (m, 5H), 3.954(s, 3H), 2.978-2.937(m, 2H), 2.71-2.643(m, 2H), 2.061(s, 2H)。

实施例 2

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(2-甲磺酰-乙基)-甲酰胺盐酸盐



第一步

(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 **1n** (2.0 g, 3.5 mmol) 搅拌下溶解于 50 mL 甲醇中, 加入 30 mL 4N 的氢氧化钠溶液, 室温下反应 1 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 加入 2N 盐酸调节反应液 pH 值为 3, 用乙酸乙酯(50 mL×4)萃取反应液, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (1.9 g, 淡黄色固体)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.29-7.226(m, 1H), 7.121-7.082(m, 1H), 5.151-5.028 (m, 2H), 4.409-4.064 (m, 5H), 2.984-2.769(m, 4H), 1.417-1.255(m, 9H)。

第二步

(R)-[3-[1-(2-甲磺酰基-乙基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.15 g, 0.27 mmol)、2-甲磺酰基乙胺(65.5 mg, 0.41 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(0.104 g, 0.41 mmol)搅拌下溶解于 5 mL

二氯甲烷中, 加入三乙胺(0.25 mL, 1.62 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-(2-甲磺酰基-乙基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **2b**(60 mg, 白色固体), 收率: 34%。

MS m/z (ESI): 678.2(M+23)。

参考文献: Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(3), 1220-1225

第三步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(2-甲磺酰基-乙基)-甲酰胺盐酸盐

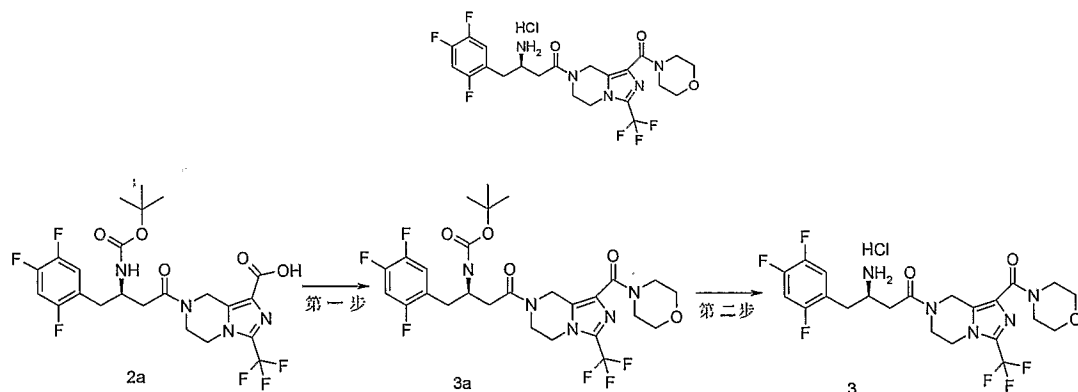
将(R)-[3-[1-(2-甲磺酰基-乙基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **2b** (0.06 g, 0.091 mmol)溶解于少量乙酸乙酯中, 加入 4 mL 3.1N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应 4 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(2-甲磺酰基-乙基)-甲酰胺盐酸盐 **2**(60 mg, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 556.3(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ7.44-7.35(m, 1H), 7.30-7.21(m, 1H), 5.15-5.02(m, 2H), 4.53-4.45(m, 2H), 4.34-4.27(m, 2H), 4.05-3.94(m, 4H), 3.89-3.62(s, 4H), 3.12-3.07(m, 2H), 3.03-2.82(m, 2H)。

实施例 3

(R)-3-氨基-1-[1-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (60 mg, 0.109 mmol)、吗啉 (19 mg, 0.218 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (53.5 mg, 0.218 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (0.1 mL, 0.65 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-[3-[1-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **3a** (60 mg, 白色固体), 收率: 89%。
MS m/z (ESI): 620.0(M+1)。

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

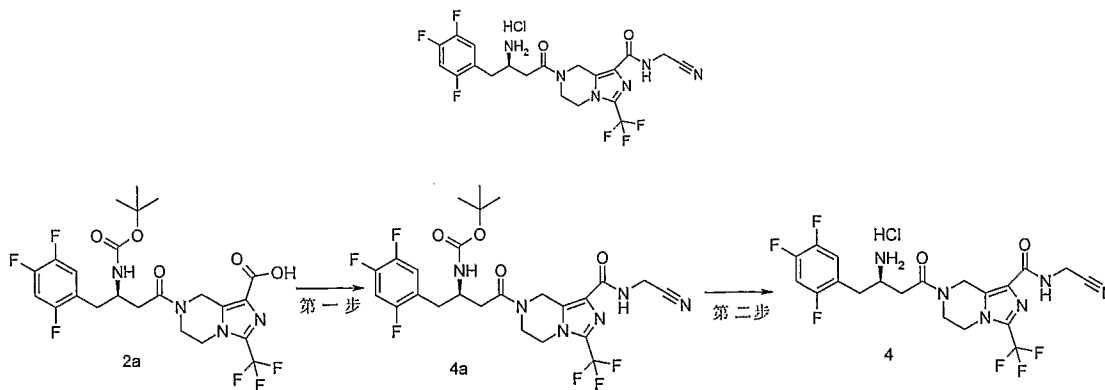
将(R)-[3-[1-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **3a** (0.07 g, 0.11 mmol) 溶解于少量乙酸乙酯中, 加入 6 mL 3.1N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应 4 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 (R)-3-氨基-1-[1-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **3** (70 mg, 淡黄色固体)。

MS m/z (ESI): 520.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.42-7.37(m, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 5.15-5.05(m, 2H), 4.53-4.44(m, 2H), 4.34-4.26(m, 2H), 4.02-3.94(m, 4H), 3.89-3.84(m, 1H), 3.76-3.61(m, 4H), 3.11-3.06(m, 2H), 3.05-2.83(m, 2H)。

实施例 4

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(氰基甲基)-甲酰胺盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-(氰基甲基-氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、氨基乙腈硫酸盐 (85 mg, 0.41 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (0.206 g, 0.81 mmol) 和三乙胺 (0.37 mL, 2.7 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-(氰基甲基-氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **4a** (150 mg, 白色固体), 收率: 94.4%。

第二步

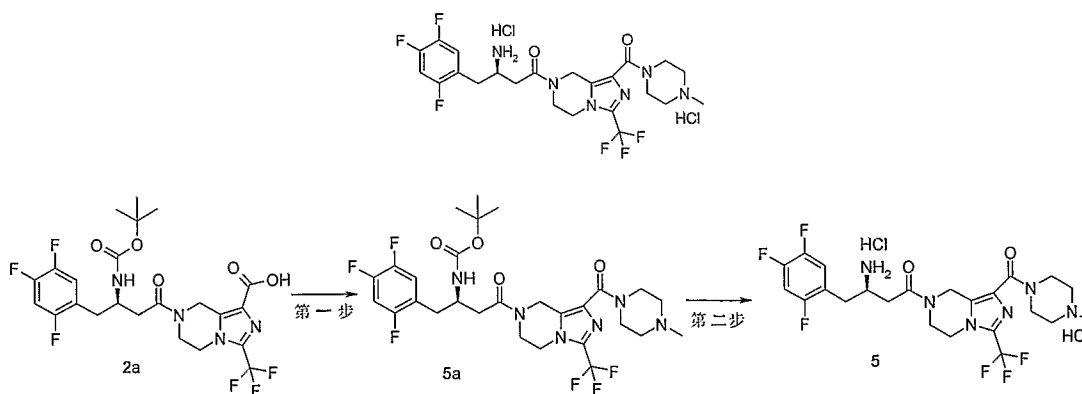
(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(氰基甲基)-甲酰胺盐酸盐

将(R)-[3-[1-(氰基甲基-氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **4a** (0.3 g, 0.25 mmol) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 室温下反应 1 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(氰基甲基)-甲酰胺盐酸盐 **4** (130 mg, 淡黄色固体)。

MS m/z (ESI): 489.2(M+1)。

实施例 5

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮二盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢

咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(150 mg, 0.27 mmol)、1-甲基哌嗪(54 mg, 0.54 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(0.138 g, 0.54 mmol)搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(0.25 mL, 1.62 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物

(R)-[3-[1-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **5a**(80 mg, 白色固体), 收率: 49%。

MS m/z (ESI): 633.2(M+1)。

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐

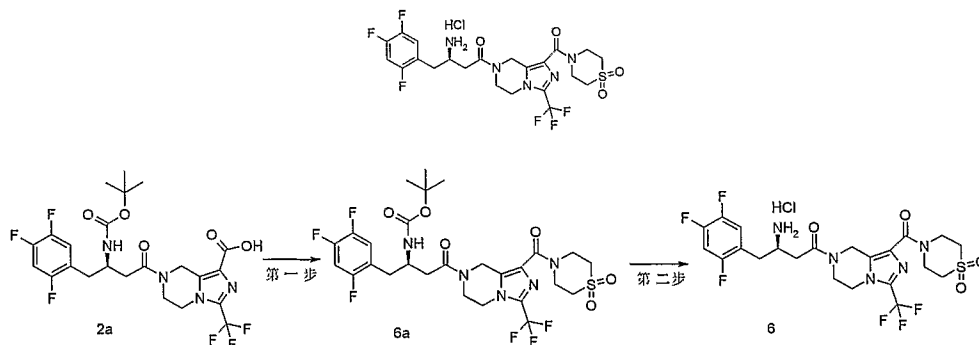
将(R)-[3-[1-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **5a** (0.08 g, 0.126 mmol)溶解于 6 mL 3.1N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应过夜后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐 **5**(90 mg, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 533.2(M+1)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.45-7.38(m, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 5.10-5.05(m, 2H), 4.35-4.28(m, 2H), 4.10-4.09(m, 1H), 4.00-3.95(m, 2H), 3.68-3.56(m, 4H), 3.35-3.24(m, 4H), 3.13(m, 2H), 3.00-2.88(m, 5H)。

实施例 6

(R)-3-氨基-1-[1-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、硫吗啉-1,1-二氧化物盐酸盐(73 mg, 0.54 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(0.138 g, 0.54 mmol)和三乙胺(0.25 mL, 1.62 mmol)搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 加入 4 mL N,N-二甲基甲酰胺, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **6a**(170 mg, 白色固体), 收率: 94%。

MS m/z (ESI): 668.1(M+1)。

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

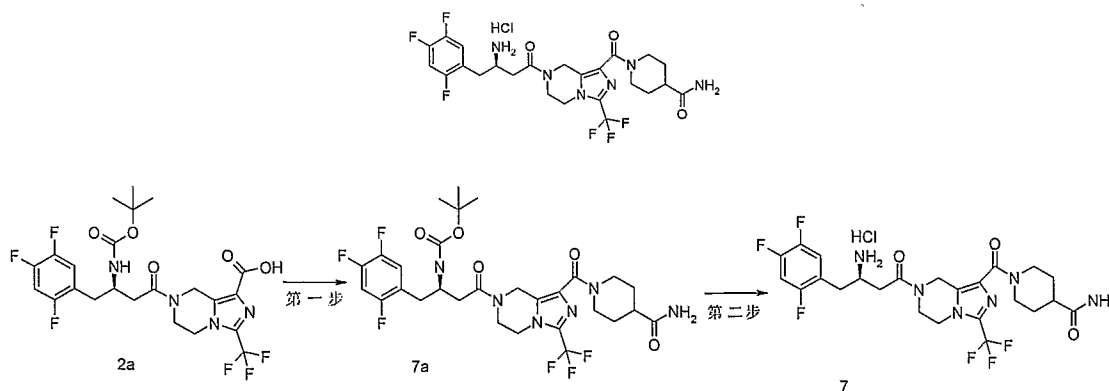
将(R)-[3-[1-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **6a** (0.15 g, 0.22 mmol)溶解于 4 mL 3.1N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失; 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **6**(140 mg, 淡黄色固体)。

MS m/z (ESI): 568.2(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ7.45-7.39(m, 1H), 7.29-7.20(m, 1H), 5.10-5.04(m, 2H), 4.35-4.28(m, 2H), 4.16-4.09(m, 2H), 4.02-3.93(m, 5H), 3.27-3.13(m, 4H), 3.18-3.04(m, 2H), 2.99-2.85(m, 2H)。

实施例 7

(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-(4-氨基甲酰-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、4-氨基甲酰基哌啶 (70 mg, 0.54 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (0.138 g, 0.54 mmol) 搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol), 再加入 4 mL N,N-二甲基甲酰胺, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-(4-氨基甲酰-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **7a** (180 mg, 白色固体), 收率: 98%。

MS m/z (ESI): 660.9(M+1)。

第二步

(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐

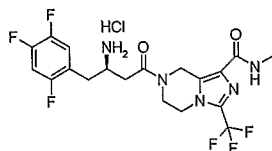
将(R)-[3-[1-(4-氨基甲酰-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **7a** (0.18 g, 0.27 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 6 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应 3.5 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 **7** (0.12 g, 白色固体), 收率: 74%。

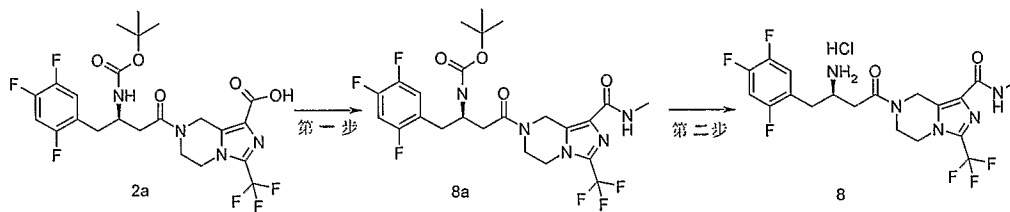
MS m/z (ESI): 561.2(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): 8.742-7.31(m, 1H), 7.28-7.16(m, 1H), 5.17-4.97(m, 2H), 4.43-4.24(m, 2H), 4.20-4.03(m, 1H), 4.03-3.89(m, 2H), 3.30-3.18(m, 2H), 3.17-3.06(m, 2H), 3.03-2.72(m, 4H), 2.65-2.53(m, 1H), 2.15-2.03(m, 2H), 1.93-1.83(m, 2H), 1.77-1.60(m, 2H)。

实施例 8

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲基甲酰胺盐酸盐





第一步

(R)-[3-(1-甲基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

- 5 将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、甲胺盐酸盐 (36.5 mg, 0.54 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (0.138 g, 0.54 mmol) 搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol)，室温下反应过夜，薄层色谱跟踪反应至原料消失，减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物
- 10 (R)-[3-(1-甲基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **8a** (150 mg, 白色固体)，收率：98.6 %。

MS m/z (ESI): 563.9(M+1)。

第二步

- 15 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲基甲酰胺盐酸盐

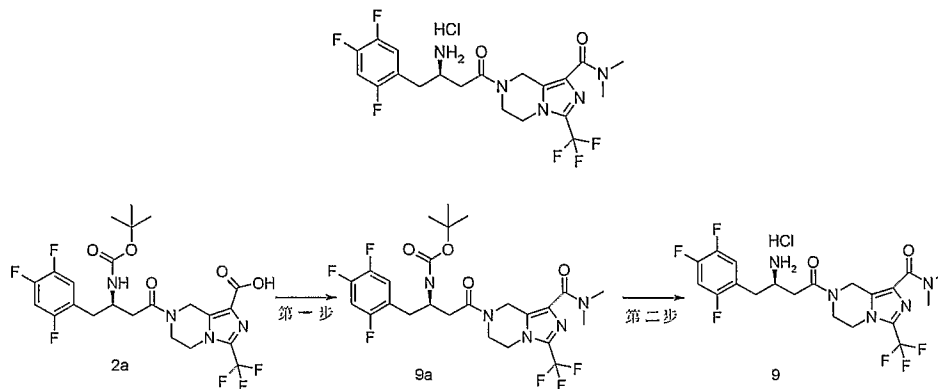
- 将(R)-[3-(1-甲基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **8a** (0.15 g, 0.27 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中，加入 5 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液，室温下
- 20 反应 4 小时后，薄层色谱跟踪反应至原料消失，减压浓缩反应液，得到标题产物 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲基甲酰胺盐酸盐 **8** (0.135 g, 白色固体)，收率：90 %。

MS m/z (ESI): 464.2(M+1)。

- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.40-7.38(m, 1H), 7.23(m, 1H), 5.13-5.04(m, 2H),
- 25 4.31-4.25(m, 2H), 4.07(m, 1H), 3.96(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.99-2.76(m, 5H)。

实施例 9

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-二甲基甲酰胺盐酸盐



第一步

(R)-[3-(1-二甲基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、二甲胺盐酸盐 (44 mg, 0.54 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (0.138 g, 0.54 mmol) 搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-7-[3-(1-二甲基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **9a** (120 mg, 白色固体), 收率: 77%。

MS m/z (ESI): 578.1(M+1)。

第二步

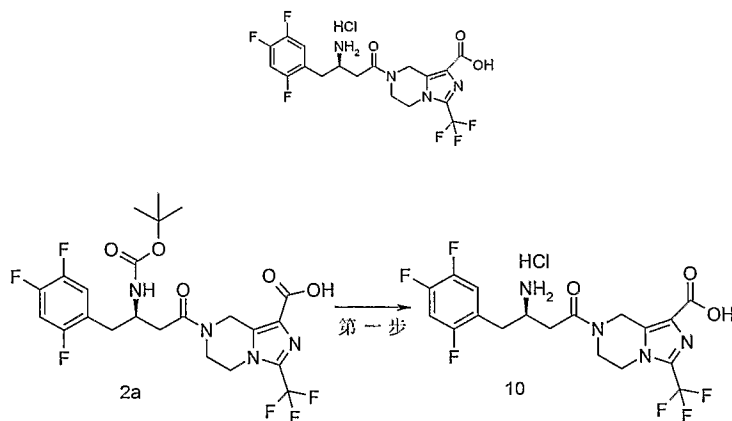
(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-二甲基甲酰胺盐酸盐

将(R)-[3-(1-二甲基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **9a** (0.138 g, 0.245 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 4 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应 3 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-二甲基甲酰胺盐酸盐 **9** (0.12 g, 白色固体), 收率: 98%。

MS m/z (ESI): 478.2(M+1)。

实施例 10

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐



第一步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸盐

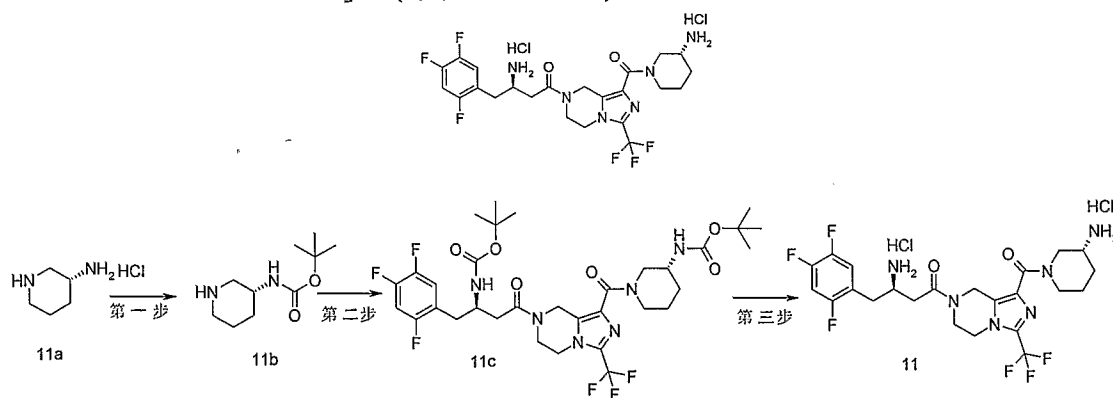
将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (218 mg, 0.4 mmol) 加入反应瓶中, 加入 5 mL 氯化氢乙醇溶液, 室温下反应, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸盐 **10** (60 mg, 白色固体), 收率: 30.8%。

MS m/z (ESI): 451.2(M+1)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.416-7.37(m, 1H), 7.281-7.234(m, 1H), 5.189-5.053(m, 2H), 4.361-4.286(m, 1H), 4.15-3.999(m, 2H), 3.941-3.925(m, 2H), 3.212-2.883(m, 2H), 2.861-2.805(m, 2H)。

实施例 11

(R)-3-氨基-1-[1-(3-氨基-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐



第一步

哌啶-3-基-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-3-氨基哌啶盐酸盐 **11a** (3 g, 22.1 mmol) 和碳酸钾 (6.1 g, 44.2 mmol) 搅拌

下溶解于 60 mL 甲醇中, 搅拌 30 分钟后, 加入二碳酸二叔丁酯(4.8 g, 22.1 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物哌啶-3-基-氨基甲酸叔丁酯 **11b**(1.3 g, 油状液体), 收率: 29%。

5 MS m/z (ESI): 201.0(M+1)。

第二步

(R)-(1-{7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯

10 将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.12 g, 0.218 mmol)、哌啶-3-基-氨基甲酸叔丁酯 **11b**(0.173 g, 0.545 mmol)和三乙胺(0.275 g, 2.18 mmol)搅拌下溶解于 12 mL 二氯甲烷中, 室温下加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.138 g, 0.545 mmol), 反应过夜, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-(1-{7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯 **11c**(0.1 g, 油状液体),
15 收率: 63%。

MS m/z (ESI): 733.1(M+1)。

第三步

20 (R)-3-氨基-1-[1-(3-氨基-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐二酸盐

将(R)-(1-{7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯 **11c**(0.1 g, 0.163 mmol)加入 10 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液中, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(3-氨基-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐 **11**(0.09 g, 白色固体), 收率: 98%。
25

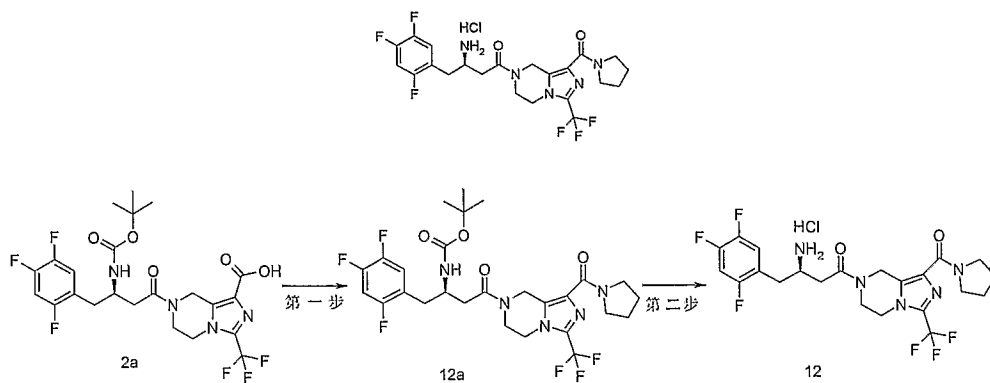
MS m/z (ESI): 533.3(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.415-7.396(m, 1H), 7.26-7.2154(m, 1H), 5.131-4.085 (m, 11H), 3.994-2.837 (m, 8H), 2.11-1.846(m, 5H)。

30

实施例 12

(R)-3-氨基-1-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-[3-氧代-3-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、吡咯烷(38.4 mg, 0.54 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(0.138 g, 0.54 mmol) 搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(0.25 mL, 1.62 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-氧代-3-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12a** (120 mg, 白色固体), 收率: 74%。

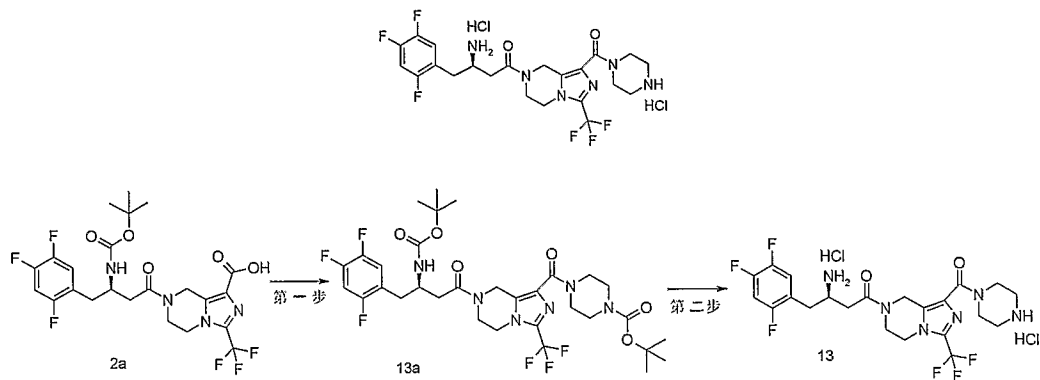
第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-氧代-3-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12a** (0.12 g, 0.199 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 4 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应 3 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 (R)-3-氨基-1-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **12** (0.10 g, 白色固体), 收率: 94%。
MS m/z (ESI): 504.2(M+1)。

实施例 13

(R)-3-氨基-1-[1-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐



第一步

(R)-4-{7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、1-甲酸叔丁酯哌嗪 (100.6 mg, 0.54 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (0.138 g, 0.54 mmol) 和三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol) 搅拌下溶解于 6 mL 二氯甲烷中, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-4-{7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **13a** (200 mg, 白色固体), 收率: 99%。

MS m/z (ESI): 719.0(M+1)。

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐

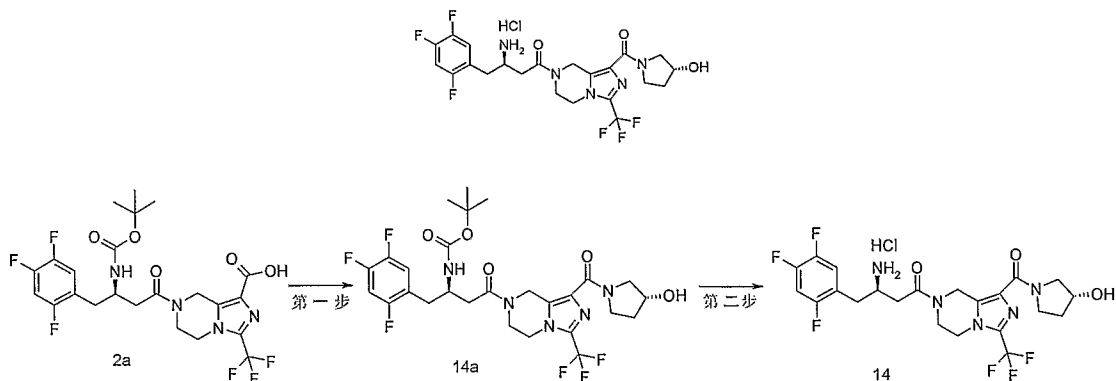
将(R)-4-{7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **13a** (0.12 g, 0.199 mmol) 加入反应瓶中, 加入 5 mL 2.3N 的氯化氢的甲醇溶液, 室温下反应过夜, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-3-氨基-1-[1-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐 **13** (0.10 g, 白色固体), 收率: 94%。

MS m/z (ESI): 504.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.45-7.40(m, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 5.10-5.04(m, 2H), 4.71—4.46(m, 2H), 4.42-4.24(m, 2H), 4.18-4.06(m, 2H), 4.06-3.89(m, 3H), 3.78-3.55(m, 4H), 3.24-3.06(m, 2H), 3.06-2.80(m, 2H)。

实施例 14

(R)-3-氨基-1-[1-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、(R)-3-羟基吡咯烷(47 mg, 0.54 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(0.138 g, 0.54 mmol)和三乙胺(0.25 mL, 1.62 mmol)搅拌下溶解于 6 mL 二氯甲烷中, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **14a** (90 mg, 白色固体), 收率: 53%。

MS m/z (ESI): 620.0(M+1).

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-[1-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **14a**(90 mg, 0.15 mmol)加入 10 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **14**(60 mg, 白色固体), 收率: 72%。

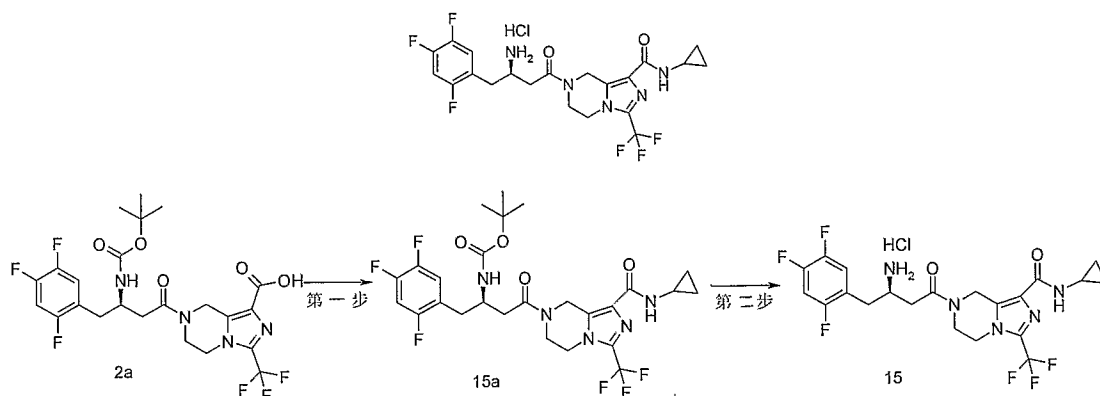
MS m/z (ESI): 520.3(M+1).

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.417-7.372(m, 1H), 7.275-7.234(m, 1H), 5.527-4.87 (m, 2H), 4.87-4.346 (m, 1H), 4.346-4.117(m, 2H), 4.117-3.352(m, 8H), 3.349-2.98(m,

2H), 2.98-2.088(m, 2H), 2.088-2.029 (m, 2H)。

实施例 15

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-环丙基甲酰胺盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-(环丙基氨基甲酰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.2 g, 0.36 mmol)、环丙基胺(0.05 g, 0.54 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.18 g, 0.72 mmol)搅拌下溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 室温下加入三乙胺(0.36 g, 3.6 mmol), 室温下反应 2 小时, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-(环丙基氨基甲酰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **15a** (0.1 g, 油状液体), 收率: 45%。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-环丙基甲酰胺盐酸盐

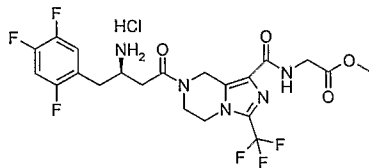
将(R)-[3-[1-(环丙基氨基甲酰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **15a** (0.1 g, 0.16 mmol)加入 5 mL 2.2N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-环丙基甲酰胺盐酸盐 **15** (82 mg, 淡黄色固体), 收率: 95%。

MS m/z (ESI): 490.2(M+1)。

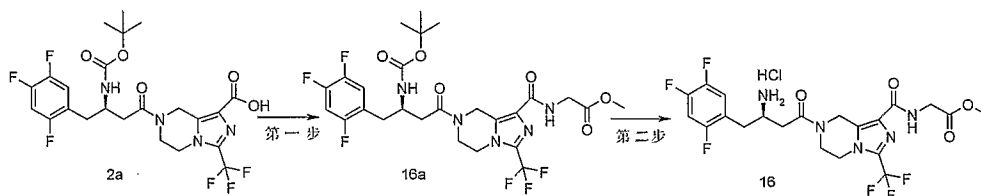
¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.423-7.174 (m, 2H), 5.284-4.872 (m, 2H), 4.716-2.019 (m, 10H), 2.019 (s, 2H), 1.349-1.191(m, 2H), 0.907-0.596 (m, 2H)。

实施例 16

(R)-({7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-氨基)-乙酸甲酯盐酸盐



5



第一步

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol) 和氨基-乙酸甲酯盐酸盐 (512 mg, 0.408 mmol) 搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol), 搅拌 5 分钟后, 加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (0.138 g, 0.54 mmol), 室温下反应 20 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-({7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-氨基)-乙酸甲酯 **16a** (90 mg, 淡黄色油状物), 收率: 53.6%。

第二步

将(R)-({7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-氨基)-乙酸甲酯 **16a** (0.09 g, 0.145 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 4 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应 3 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-({7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-氨基)-乙酸甲酯盐酸盐 **16** (80 mg, 白色固体), 收率: 99%。

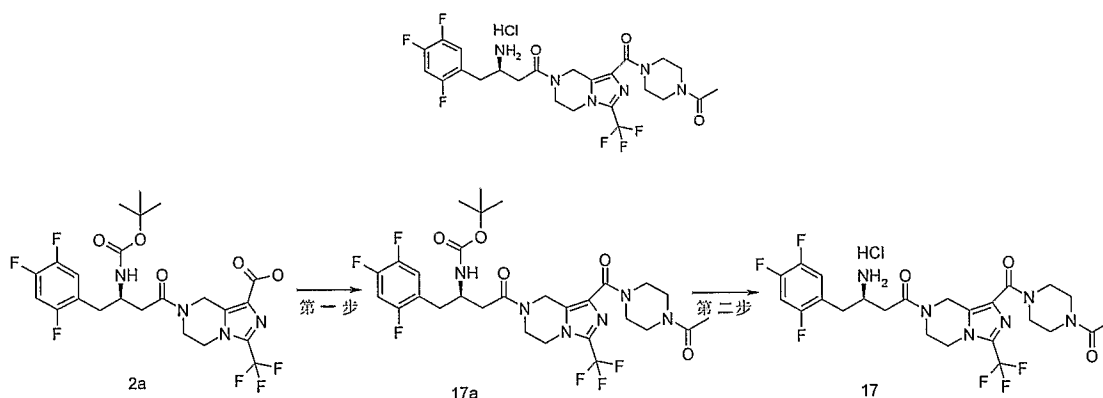
MS m/z (ESI): 522.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.47-7.30(m, 1H), 7.30-7.14(m, 1H), 5.23-5.00(m, 2H), 4.39-4.20(m, 2H), 4.18-4.06(m, 3H), 4.17-4.07(m, 3H), 4.01-3.89(m, 2H), 3.84-3.24(m, 3H), 3.20-2.76(m, 4H)。

实施例 17

(R)-1-[1-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

基]-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

- 5 (R)-[3-[1-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、1-哌嗪-1-基-乙酮盐酸盐 (90 mg, 0.54 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (0.138 g, 0.54 mmol) 搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **17a** (80 mg, 白色固体), 收率: 45%。

15 MS m/z (ESI): 660.9(M+1)。

第二步

(R)-1-[1-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

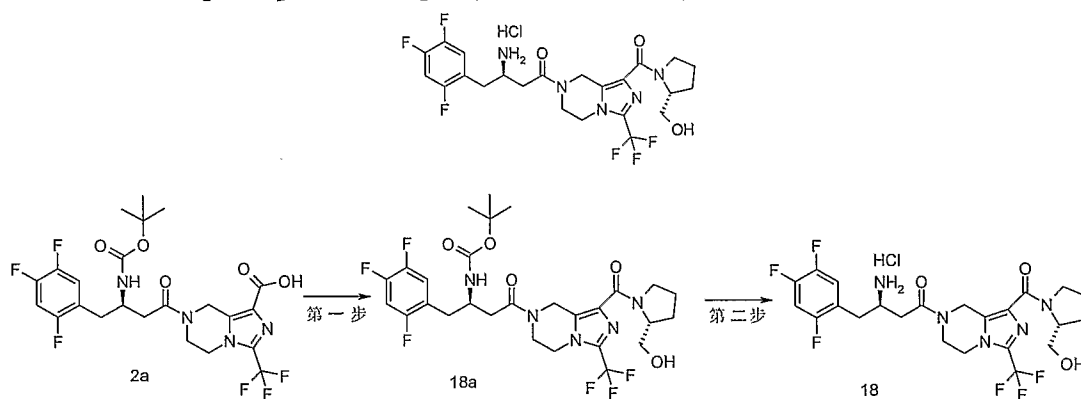
将(R)-[3-[1-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **17a** (0.08 g, 0.12 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 2 mL 2.7N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 (R)-1-[1-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **17** (70 mg, 白色固体), 收率: 98%。

25 MS m/z (ESI): 561.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.750-7.36(m, 1H), 7.33-7.15(m, 1H), 5.23-4.97(m, 2H), 4.60-4.06(m, 5H), 4.06-3.88(m, 2H), 3.88-3.48(m, 6H), 3.24-2.71(m, 4H), 2.26-2.12(m, 3H)。

实施例 18

(R)-3-氨基-1-[1-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并
[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡
嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢
咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、(R)-吡咯烷-2-基甲醇(54.6 mg,
0.54 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(0.138 g, 0.54 mmol)和三乙胺(0.25
mL, 1.62 mmol)搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟
踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标
题产物(R)-[3-[1-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并
[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **18a** (120 mg,
无色油状物), 收率: 70%。

MS m/z (ESI): 633.9(M+1)。

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并
[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-[1-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并
[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **18a** (0.12 g,
0.19 mmol)及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 4 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯
溶液, 室温下反应 3 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液,
得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-
8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **18** (0.12 g, 白色固
体), 收率: 88%。

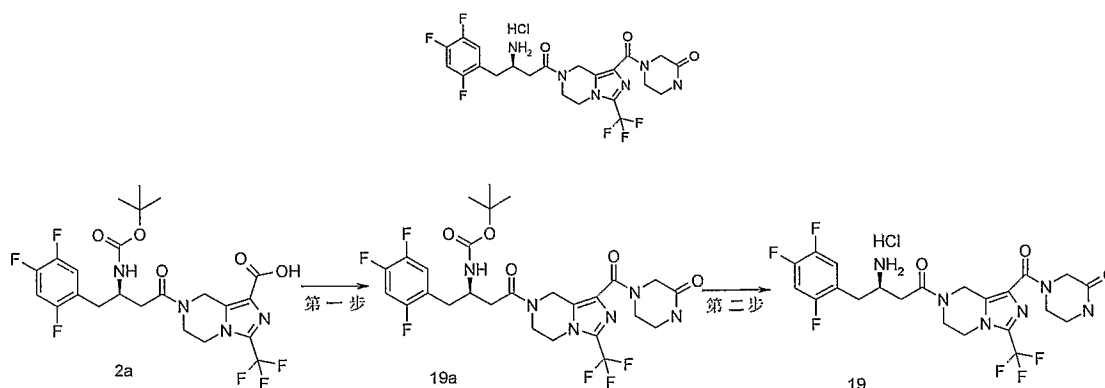
MS m/z (ESI): 534.2(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.39-7.35(m, 1H), 7.23-7.19(m, 1H), 5.16-5.04(m, 2H),

4.33-4.26(m, 2H), 4.15-4.09(m, 2H), 3.98(m, 1H), 3.86-3.57(m, 5H), 3.04(m, 2H), 2.93-2.86(m, 1H), 2.82-2.72(m, 1H)

实施例 19

- 5 (R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌嗪-2-酮盐酸盐



第一步

- 10 (R)-[3-氧代-3-[1-(3-氧代-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (150 mg, 0.27 mmol)、2-羰基哌嗪 (60 mg, 0.6 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (0.138 g, 0.54 mmol)、三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol) 和 8 mL 二氯甲烷加入反应瓶中, 加入 10 mL N,N-二甲基甲酰胺, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-氧代-3-[1-(3-氧代-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **19a** (140 mg, 无色油状物), 收率: 82%。

- 20 MS m/z (ESI): 632.7(M+1)。

第二步

(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌嗪-2-酮盐酸盐

- 25 将(R)-[3-氧代-3-[1-(3-氧代-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **19a** (0.14 g, 0.22 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 4 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应过夜后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基}-哌嗪-2-酮盐酸盐 **19** (0.12 g, 白色固体), 收率: 93%。

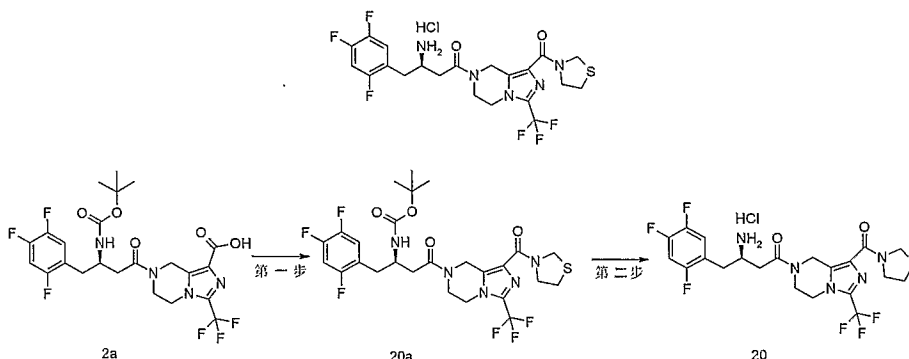
MS m/z (ESI): 533.2(M+1)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.38(m, 1H), 7.24-7.22(m, 1H), 5.08-5.01(m, 2H), 4.57(m, 2H), 4.32-4.27(m, 2H), 4.08(m, 1H), 3.97-3.94(m, 4H), 3.47(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.97-2.84(m, 2H)。

5

实施例 20

(R)-3-氨基-1-[1-(噻唑烷-3-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



10

第一步

(R)-[3-氧代-3-[1-(噻唑烷-3-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.15 g, 0.27 mmol)、噻唑烷 (57 mg, 0.6 mmol)、三乙胺 (0.275 g, 2.72 mmol) 和双(2-氧代-3-噻唑烷基)次磷酰氯 (0.138 g, 0.544 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中，室温下搅拌 2 小时，薄层色谱跟踪反应至原料消失，减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-[3-氧代-3-[1-(噻唑烷-3-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **20a** (0.15 g, 白色固体)，收率：89 %。

20

MS m/z (ESI): 644.1(M+23)。

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(噻唑烷-3-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

25

将(R)-[3-氧代-3-[1-(噻唑烷-3-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **20a** (0.15 g, 0.24 mmol) 加入到 5 mL 2.2 N 氯化氢的乙酸乙酯溶液中，室温下反应 4 小时，薄层色谱跟踪反应至原料消失，减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 (R)-3-氨基-1-[1-(噻唑烷-3-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

30

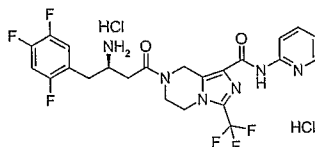
基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **20**(100 mg, 淡黄色固体), 收率: 75%。

MS m/z (ESI): 522.1(M+1)。

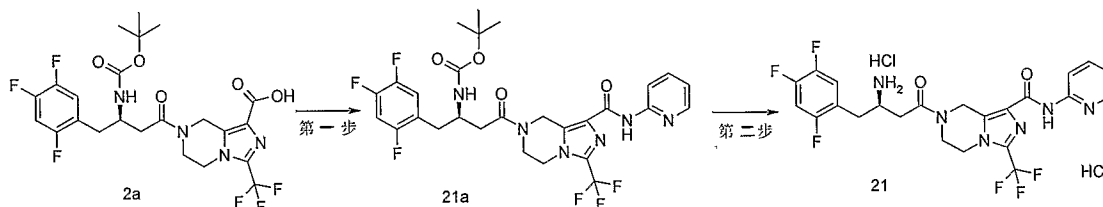
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.447-7.358(m, 1H), 7.3-7.204(m, 1H), 5.217-5.05(m, 2H), 4.752-4.461 (m, 2H), 4.37-4.284(m, 2H), 4.284-4.086(m, 2H), 4.086-3.952(m, 2H), 3.719-3.607(m, 1H), 3.211-2.827(m, 4H), 2.827-2.784(m, 2H)。

实施例 21

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(吡啶-3-基)甲酰胺二盐酸盐



10



第一步

(R)-[3-氧代-3-[1-(吡啶-3-基氨基甲酰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

15 将(R)-7-[3-叔丁氧羰基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.15 g, 0.272 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 3-氨基吡啶(38.4 mg, 0.41 mmol)、三乙胺(0.275 g, 2.72 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.138 g, 0.544 mmol), 室温下搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-氧代-3-[1-(吡啶-3-基氨基甲酰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **21a**(0.1 g, 白色固体), 收率: 58.8%。

MS m/z (ESI): 627.1(M+1)。

第二步

25 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(吡啶-3-基)甲酰胺二盐酸盐

将(R)-[3-氧代-3-[1-(吡啶-3-基氨基甲酰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **21a**(0.1 g, 0.16 mmol)加入到 10 mL 2.2 N 氯化氢的乙酸乙酯溶液中, 室温下反应 4 小时, 薄层色谱跟

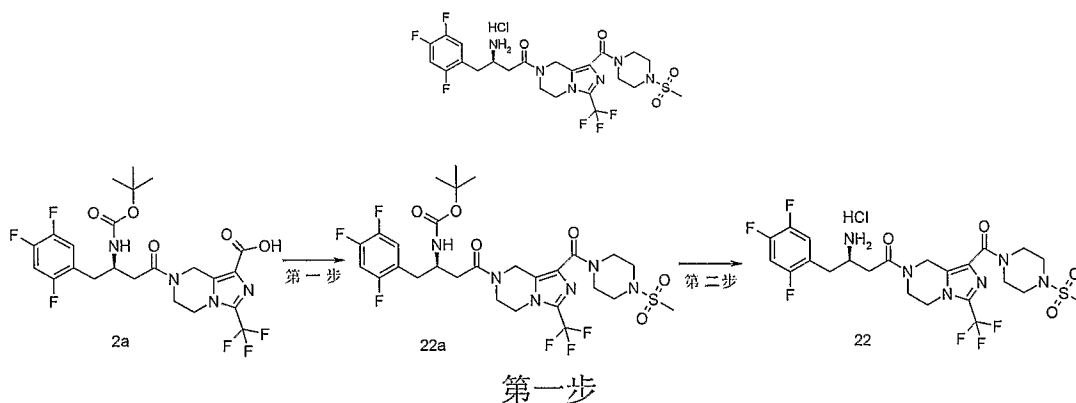
踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(吡啶-3-基)甲酰胺二盐酸盐 **21**(80 mg, 白色固体), 收率: 89%。

MS m/z (ESI): 527.2(M+1)。

- 5 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 9.584(s, 1H), 8.88-8.857(m, 1H), 8.63-8.601(m, 1H), 8.115-8.07(m, 1H), 7.438-7.215(m, 2H), 5.209-5.137(m, 2H), 4.87-3.937(m, 5H), 3.34-2.902(m, 5H), 2.061(m, 2H)。

实施例 22

- 10 (R)-3-氨基-1-[1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



- 15 (R)-[3-[1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.15 g, 0.27 mmol)、1-甲磺酰基-哌嗪(0.109 g, 0.55 mmol)和三乙胺(0.38 mL, 2.7 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中,加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.139 g, 0.55 mmol),室温下搅拌反应过夜,薄层色谱跟踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,得到标题产物(R)-[3-[1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **22a**(0.2 g, 白色固体)。

- 25 MS m/z (ESI): 696.9(M+1)。

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

- 30 将(R)-[3-[1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **22a** (0.19 g, 0.27

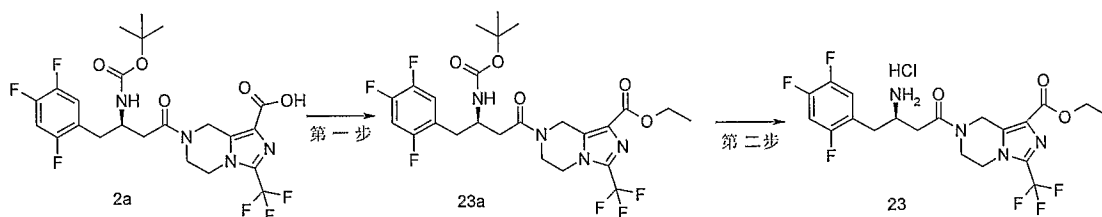
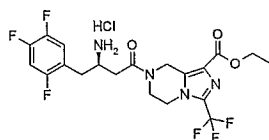
mmol)及2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中,加入4 mL 2.7N的氯化氢的乙酸乙酯溶液,室温下反应3小时后,薄层色谱跟踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **22**(170 mg, 白色固体), 收率: 99%。

MS m/z (ESI): 597.2(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ7.46-7.34(m, 1H), 7.33-7.20(m, 1H), 5.18-5.07(s, 1H), 5.06-4.97(s, 1H), 4.56-4.28(m, 4H), 4.17-4.07(m, 1H), 4.03-3.78(m, 4H), 3.73-3.17(m, 3H), 3.16-2.75(m, 8H)。

实施例 23

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯盐酸盐



第一步

(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.16 g, 0.29 mmol)搅拌下溶解于10 mL 二氯甲烷中,加入乙醇(0.05 mL, 0.87 mmol)、三乙胺(0.202 mL, 1.45 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.148 g, 0.58 mmol),室温下搅拌反应5小时后,薄层色谱跟踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,得到标题产物(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯 **23a**(0.1 g, 无色油状液体)。

MS m/z (ESI): 579.0(M+1)。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯盐酸盐

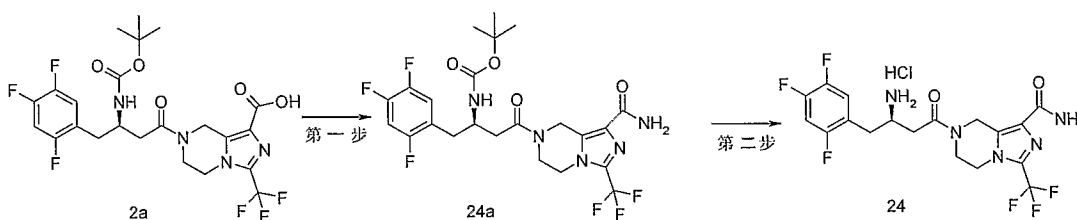
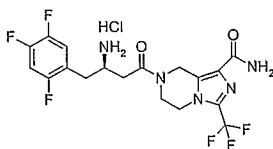
将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯 **23a** (0.09 g, 0.156 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 4 mL 2.7N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应 3 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯盐酸盐 **23** (80 mg, 白色固体), 收率: 99%。

MS m/z (ESI): 479.1(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.50-7.45(m, 1H), 7.40-7.18(m, 1H), 5.20-5.00(m, 2H), 4.5-4.22(m, 4H), 4.15-4.06(m, 1H), 4.06-3.89(m, 2H), 3.23-2.78(m, 4H), 1.40-1.48(m, 3H)。

实施例 24

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐



第一步

(R)-[3-(1-氨基甲酰-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.15 g, 0.27 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯 (0.206 g, 1.08 mmol) 和三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 搅拌 10 分钟后, 加入碳酸铵 (78 mg, 0.81 mmol), 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-(1-氨基甲酰-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **24a** (0.162 g, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 549.9(M+1)。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]

吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐

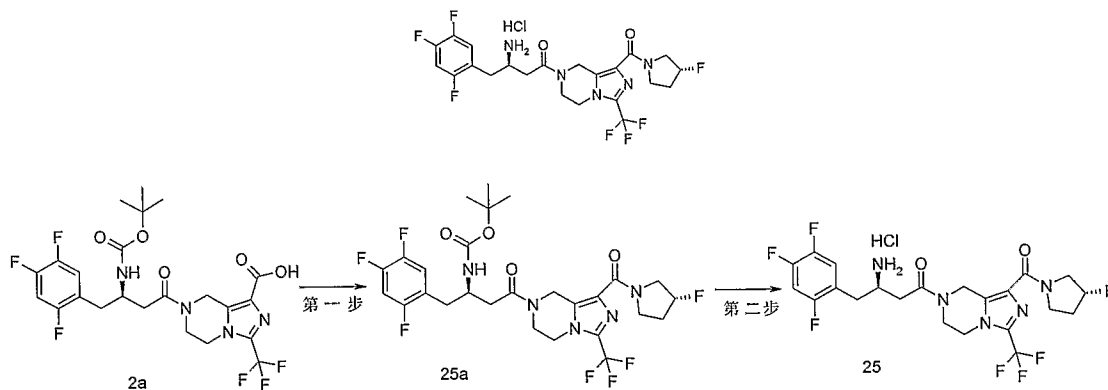
将(R)-[3-(1-氨基甲酰-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **24a** (0.16 g, 0.29 mmol) 及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中, 加入 5 mL 2.7N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下反应 3 小时后, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺盐酸盐 **24** (150 mg, 白色固体), 收率: 95%。

MS m/z (ESI): 450.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.40-7.36(m, 1H), 7.28-7.22(m, 1H), 5.14-5.05(m, 2H), 4.34-4.27(m, 2H), 4.10-4.07(m, 1H), 3.99-3.94(m, 1H), 3.21-3.09(m, 2H), 3.02-2.85(m, 1H), 2.82-2.76(m, 1H)。

实施例 25

(R)-3-氨基-1-[1-((R)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-((R)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.15 g, 0.27 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酸氯(0.140 g, 0.54 mmol)、三乙胺(0.4 mL, 2.6 mmol)和(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐(68 mg, 0.54 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-((R)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **25a** (0.162 g, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 622.0(M+1)。

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-((R)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

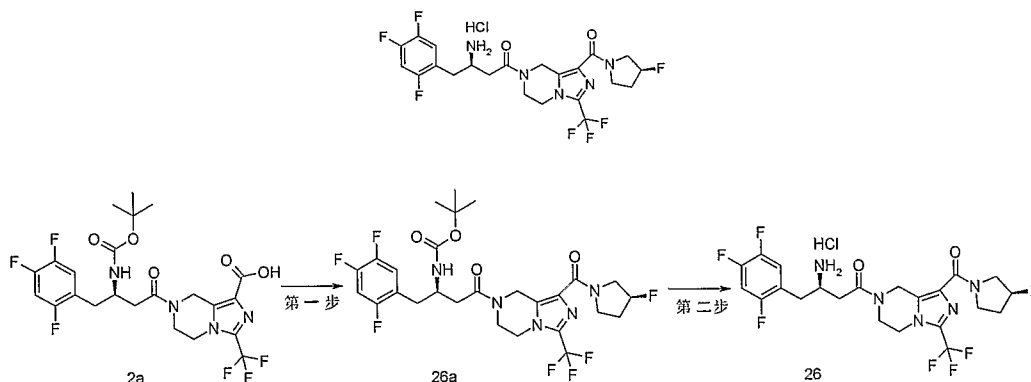
将(R)-[3-[1-((R)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **25a** (0.15 g, 0.27 mmol)及 2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中,加入 5 mL 2.7N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液,室温下反应 3 小时后,薄层色谱跟踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-((R)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **25**(140 mg, 白色固体), 收率: 94%。

MS m/z (ESI): 522.2(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ7.42-7.37(m, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 5.47-5.29(m, 1H), 5.18-5.10(m, 2H), 4.56-4.48(m, 1H), 4.37-4.28(m, 2H), 4.16-3.89(m, 5H), 3.74-3.68(m, 1H), 3.16-3.11(m, 2H), 3.07-2.77(m, 2H), 2.39-2.03(m, 2H)。

实施例 26

(R)-3-氨基-1-[1-((S)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-[3-[1-((S)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.15 g, 0.27 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.140 g, 0.54 mmol)、三乙胺(0.4 mL, 2.6 mmol)和(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐(68 mg, 0.54 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中,室温下搅拌反应过夜,薄层色谱跟踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,得到标题产物(R)-[3-[1-((S)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]

吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **26a** (0.15 g, 白色固体), 收率: 89%。

MS m/z (ESI): 622.0(M+1)。

第二步

- 5 (R)-3-氨基-1-[1-((S)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

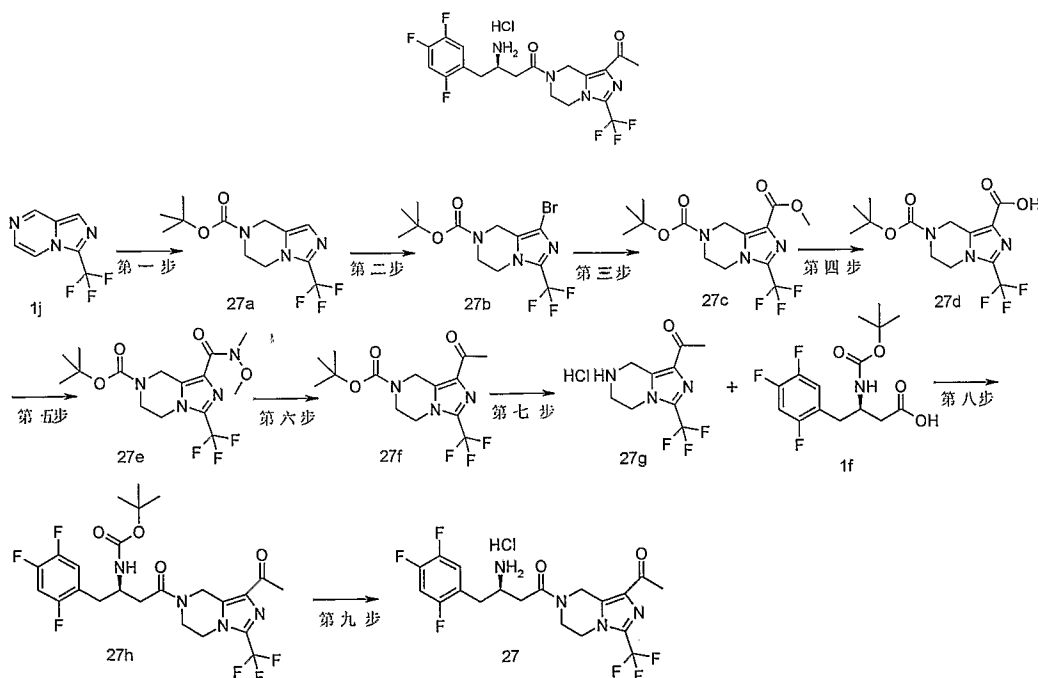
将(R)-[3-[1-((S)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **26a** (0.15 g, 0.24 mmol)及2 mL 乙酸乙酯加入反应瓶中,加入5 mL 2.7N的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 10 室温下反应3小时后,薄层色谱跟踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-((S)-3-氟-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **26** (140 mg, 白色固体), 收率: 94%。

MS m/z (ESI): 522.2(M+1)。

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.42-7.37(m, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 5.47-5.29(m, 1H), 5.18-5.10(m, 2H), 4.56-4.48(m, 1H), 4.37-4.28(m, 2H), 4.16-3.89(m, 5H), 3.74-3.68(m, 1H), 3.16-3.11(m, 2H), 3.07-2.77(m, 2H), 2.39-2.03(m, 2H)。

实施例 27

- 20 (R)-1-(1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

将 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1j**(3.5 g, 18.7 mmol) 溶解于 50 mL 乙醇中, 搅拌下加入 0.5 g 10% 钨/碳, 在氢气氛下搅拌过夜, 反应完毕。用硅藻土将反应液过滤, 减压浓缩滤液, 得到的残留物用 100 mL 乙醇洗涤, 得到的溶液在搅拌下, 逐渐滴加二碳酸二叔丁酯(6.2 g, 28.1 mmol) 的 100 mL 乙醇溶液, 滴加完毕后, 继续搅拌 30 分钟后反应完毕。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到本标题产物 3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27a**(3.7 g, 白色固体), 产率: 68%。

第二步

1-溴-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

在 100 mL 干燥的烧瓶中加入上述步骤所得的化合物 3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27a**(300 mg, 1.04 mmol) 和 50 mL 乙醇, 搅拌溶解后, 加入 N-溴琥珀酰亚胺(369 mg, 2.08 mmol), 得到的混合物在室温下搅拌, 1 小时后反应完毕, 将反应液在减压下浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到本标题产物 1-溴-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27b**(220 mg, 白色固体), 产率: 57.8%。

第三步

3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸 7-叔丁酯 1-甲酯

将八羰基二钴(5.54 g, 16.2 mmol) 和碳酸钾(11.2 g, 81.1 mmol) 搅拌下溶解于 100 mL 甲醇中, 在 60°C 搅拌 15 分钟, 加入 1-溴-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27b**(3 g, 8.11 mmol) 和氯乙酸甲酯(5.25 g, 48.6 mmol), 在一氧化碳气氛下, 反应 6 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 将反应液冷却至室温, 用硅胶过滤, 甲醇淋洗, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸 7-叔丁酯-1-甲酯 **27c**(1.92 g, 白色固体), 收率: 67%。(参考文献: J. Organomet. Chem, 1985, 293)

MS m/z (ESI): 350.5(M+1)。

第四步

3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸 7-叔丁酯

将 3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸 7-叔丁酯 1-甲酯 **27c**(1.92 g, 5.5 mmol) 搅拌下溶解于 50 mL 甲醇中, 加入 30 mL 4N 氢氧化钠溶液, 室温下反应 30 分钟, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 加入 2N 盐酸调节反应液 pH 为 4-5, 用乙酸乙酯(100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸 7-叔丁酯 **27d**(2 g, 白色固体), 直接用于下一步反应。

第五步

1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

将3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸7-叔丁酯**27d**(1.84 g, 5.5 mmol)、N-甲氧基甲胺(0.805 g, 8.25 mmol)搅拌下溶解于50 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(3 mL, 22 mmol), 加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(2.1 g, 8.25 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27e**(2.1 g, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 379.1(M+1)。

第六步

1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

将 1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27e**(0.3 g, 0.79 mmol)搅拌下溶解于20 mL 四氢呋喃中, 在0℃滴加甲基溴化镁(1.13 mL, 1.58 mmol), 在0℃反应1.5小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 加入50 mL 饱和氯化铵溶液及10 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27f**(0.24 g, 黄色油状液体), 收率: 90%。

MS m/z (ESI): 334.0(M+1)。

第七步

1-(3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-乙酮

将 1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27f**(0.24 g, 0.72 mmol)搅拌下溶解于少量乙酸乙酯中, 加入5 mL 2.7N 氯化氢的乙酸乙酯溶液中, 室温下反应, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 1-(3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-乙酮 **27g**, 直接用于下一步反应。

第八步

(R)-[3-(1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将 1-(3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-乙酮 **27g**(192 mg, 0.72 mmol)和(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酸**1f**(0.24 g, 0.72 mmol)搅拌下溶解于20 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(0.4 mL, 2.88 mmol), 搅拌均匀后, 加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.275 g, 1.08 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,

得到标题产物(R)-[3-(1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **27h**(0.3 g, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 449.2(M+1)。

第九步

5 (R)-1-(1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-(1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **27h**(0.3 g, 0.55 mmol)搅拌下溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 5 mL 2.4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌, 薄层色
10 谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-1-(1-乙酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **27**(0.15 g, 白色固体), 收率: 57%。

MS m/z (ESI): 548.9(M+1)。

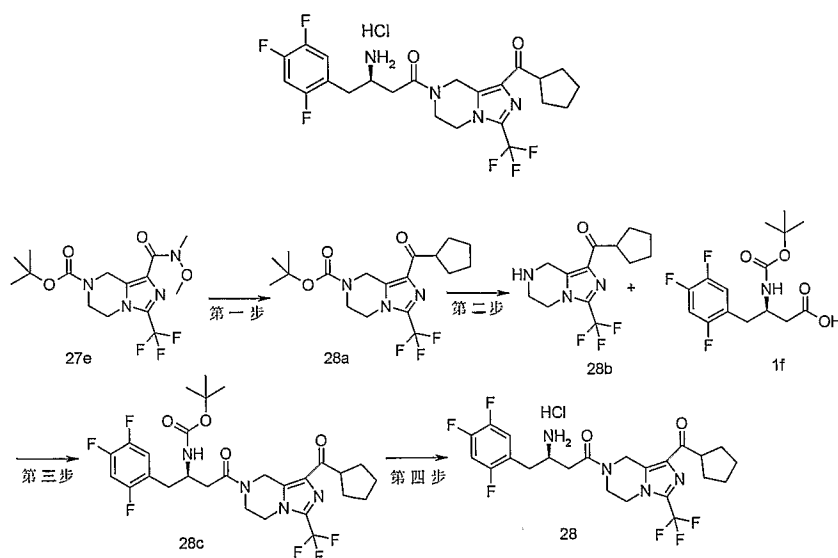
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.37(m, 1H), 7.26(m, 1H), 5.09(m, 1H), 5.02(d, 1H),

15 4.87-3.92(m, 5H), 3.1-2.78(m, 4H), 2.57(d, 2H), 2.04(d, 1H)。

实施例 28

(R)-3-氨基-1-(1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

20



第一步

1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

将 1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **27e**(0.3 g, 0.79 mmol)搅拌下溶解于 20 mL 四氢呋喃中, 在 0℃滴加环戊基溴化镁(0.79 mL, 1.58 mmol), 在 0℃反应 3 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料

消失, 加入 50 mL 饱和氯化铵溶液及 10 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **28a**(0.1 g, 黄色油状液体), 收率: 30%。

5 MS m/z (ESI): 388.1(M+1)。

第二步

环戊基-(3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-甲酮

10 将 1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯 **28a**(0.1 g, 0.258 mmol)搅拌下溶解于少量乙酸乙酯中, 加入 5 mL 2.7N 氯化氢的乙酸乙酯溶液中, 室温下反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物环戊基-(3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-甲酮 **28b**, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 288.2(M+1)。

第三步

15 (R)-[3-(1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

20 将环戊基-(3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-甲酮 **28b**(83 mg, 0.258 mmol)和(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酸 **1f**(0.129 g, 0.388 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(0.143 mL, 1.03 mmol), 搅拌均匀后, 加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.099 g, 0.388 mmol), 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-(1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯盐酸盐 **28c**(0.11 g, 橙色油状液体), 收率: 72%。

25 MS m/z (ESI): 602.9(M+1)。

第四步

(R)-3-氨基-1-(1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

30 将(R)-[3-(1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **28c**(0.11 g, 0.183 mmol)搅拌下溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 5 mL 2.4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-环戊基羰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **28**(80 mg, 黄色固体), 收率: 81%。

35

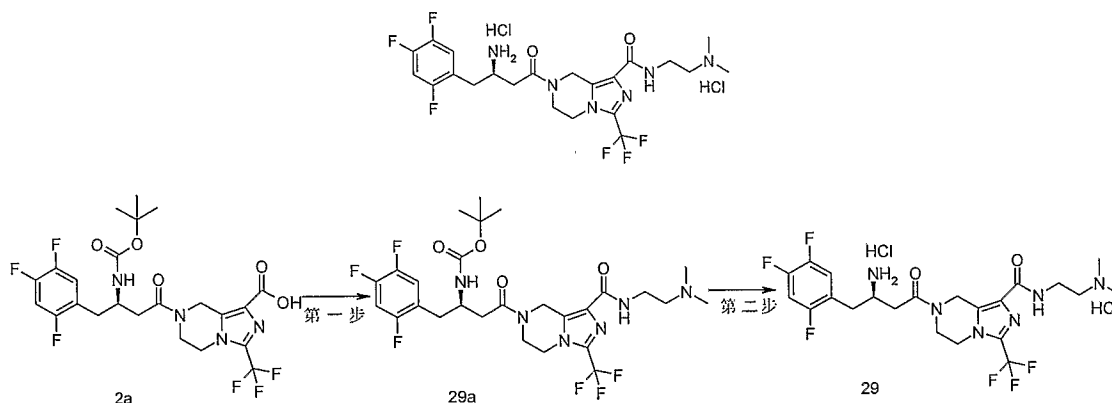
MS m/z (ESI): 503.2(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.41(m, 1H), 7.25(m, 1H), 5.10(d, 1H), 4.87(s, 1H), 4.37-3.91(m, 6H), 3.14-2.82(m, 4H), 2.03-1.72(m, 8H)。

5

实施例 29

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(2-二甲氨基乙基)-甲酰胺二盐酸盐



10

第一步

(R)-[3-[1-(2-二甲基氨基-乙基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.15 g, 0.27 mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.14 g, 0.54 mmol)和三乙胺(0.25 mL, 1.62 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入 N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(48 mg, 0.54 mmol)，室温下搅拌反应过夜，薄层色谱跟踪反应至原料消失，减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-[3-[1-(2-二甲基氨基-乙基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **29a** (0.1 g, 白色固体)。

20

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(2-二甲氨基乙基)-甲酰胺二盐酸盐

将(R)-[3-[1-(2-二甲基氨基-乙基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **29a** (0.10 g, 0.16 mmol) 搅拌下溶解于 2 mL 乙酸乙酯中，加入 6 mL 2.4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液，室温下反应 4 小时，薄层色谱跟踪反应至原料消失，减压浓缩反应液，加入 5 mL 乙酸乙酯，搅拌，过滤，用乙酸乙酯淋洗白色固体，得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(2-

25

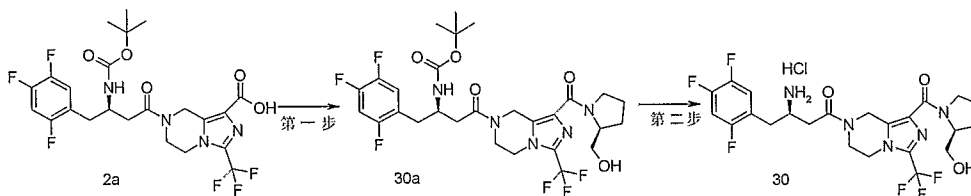
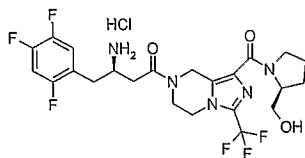
二甲氨基-乙基)-甲酰胺二盐酸盐 **29**(80 mg, 白色固体), 收率: 63%。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.46-7.39(m, 1H), 7.29-7.23(m, 1H), 5.18-5.09(m, 2H), 4.37-4.27(m, 2H), 4.15-4.09(m, 1H), 4.00-3.95(m, 1H), 3.77-3.75(m, 2H), 3.39-3.35(m, 2H), 3.13-3.12(m, 2H), 3.02(s, 3H), 3.01(m, 4H), 2.98-2.88(m, 1H)。

5

实施例 30

(R)-3-氨基-1-[1-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



10

第一步

(R)-[3-[1-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.15 g, 0.27 mmol)、(S)-吡咯烷-2-基甲醇(54.62 mg, 0.54 mmol)和三乙胺(0.25 mL, 1.62 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.14 g, 0.54 mmol), 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-[1-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **30a**(0.2 g, 白色固体)。

20

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-[1-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **30a** (0.16 g, 0.25 mmol)及 2 mL 二氯甲烷加入反应瓶中, 加入 5 mL 2.7N 的氯化氢的甲醇溶液, 室温下反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基

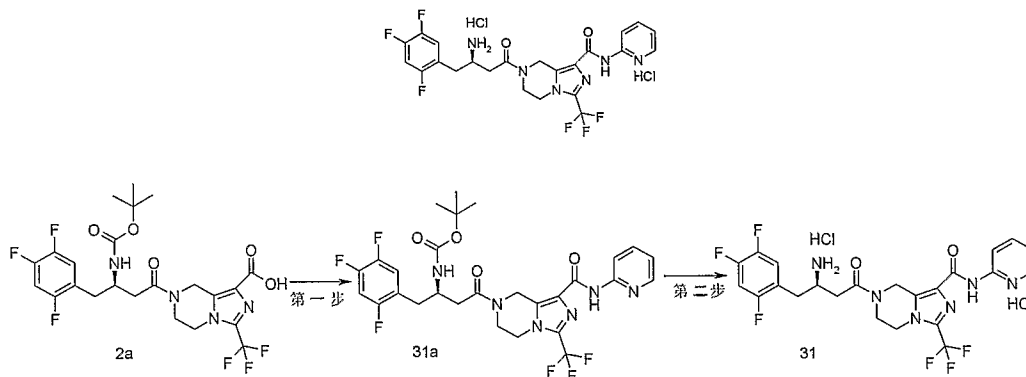
25

基)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮
 盐酸盐 **30** (120 mg, 白色固体), 收率: 84%。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.34-7.30(m, 1H), 7.19-7.12(m, 1H), 5.10-4.92(m, 2H),
 4.27-4.25(m, 2H), 4.21-4.18(m, 1H), 4.06-3.98(m, 2H), 3.91-3.90(m, 1H),
 3.84-3.80(m, 1H), 3.72-3.48(m, 3H), 3.03-2.99(m, 2H), 2.93-2.73(m, 2H),
 2.01-1.85(m, 4H)。

实施例 31

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]
 吡嗪-1-(吡啶-2-基)甲酰胺二盐酸盐



第一步

(R)-[3-氧代-3-[1-(吡啶-2-基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡
 嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酰叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-
 四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.15 g, 0.27 mmol)、2-氨基吡啶 (51 g, 0.54 mmol)
 和三乙胺 (0.25 mL, 1.62 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌 20 分钟后,
 加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯 (0.14 g, 0.54 mmol), 室温下搅拌反应过夜,
 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余
 物, 得到标题产物(R)-[3-氧代-3-[1-(吡啶-2-基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-
 咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酰叔丁酯 **31a** (0.1 g, 白
 色固体), 收率: 59%。

MS m/z (ESI): 627.1(M+1)。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]
 吡嗪-1-(吡啶-2-基)甲酰胺二盐酸盐

将(R)-[3-氧代-3-[1-(吡啶-2-基氨基甲酰)-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并
 [1,5-a]吡嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酰叔丁酯 **31a** (0.10 g, 0.16

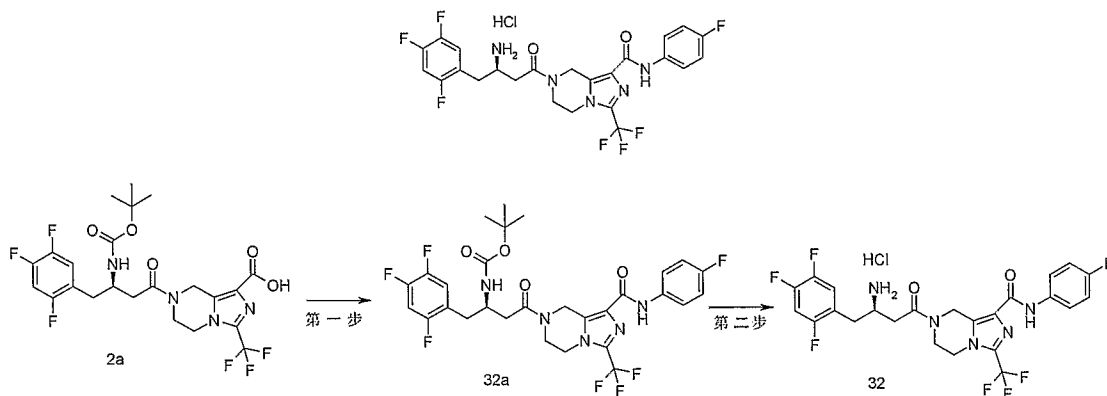
mmol)及 2 mL 二氯甲烷加入反应瓶中,加入 5 mL 2.7N 的氯化氢的甲醇溶液,室温下反应过夜,薄层色谱跟踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(吡啶-2-基)甲酰胺二盐酸盐 **31**(80 mg, 白色固体), 收率: 95.2%。

MS m/z (ESI): 527.1(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ8.48(m, 2H), 8.08-8.05(m, 1H), 7.65-7.63(m, 1H), 7.45-7.41(m, 1H), 7.27-7.26(m, 1H), 5.24-5.17(m, 2H), 4.43-4.34(m, 2H), 4.14(m, 1H), 4.05(m, 1H), 3.96(m, 1H), 3.21-3.03(m, 2H), 2.96-2.72(m, 2H)。

实施例 32

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(4-氟苯基)-甲酰胺盐酸盐



第一步

(R)-叔丁基-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰)-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-4-氧-1-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.15g,0.27mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.14g,0.54mmol)、三乙胺(0.25mL,1.62mmol)搅拌溶解于 10mL 二氯甲烷中,将 4-氟苯胺(0.06g,0.54mmol)一次加入,搅拌过夜,薄层色谱跟踪反应至原料消失,减压浓缩反应液,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,得到标题产物(R)-叔丁基-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰)-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-4-氧-1-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酸叔丁酯 **32a**(0.12g, 白色固体), 收率: 69%。

MS m/z (ESI): 643.9(M+1)。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(4-氟苯基)-甲酰胺盐酸盐

将(R)-叔丁基-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰)-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)-4-氧-1-(2,4,5-三氟苯基)氨基甲酰叔丁酯 **32a**(0.12g, 0.186mmol)以及 2mL 乙酸乙酯加入到反应瓶中, 再加入 8mL 2.7N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物

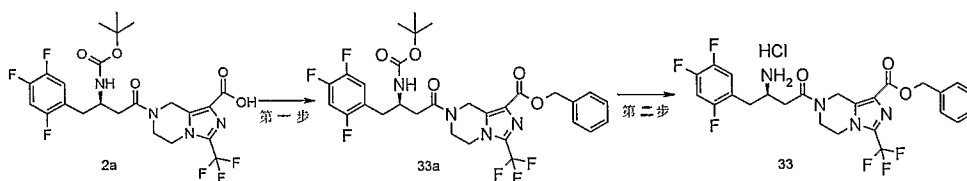
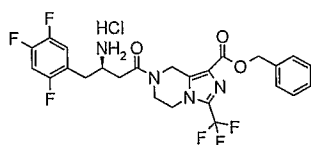
(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(4-氟苯基)-甲酰胺盐酸盐 **32**(110mg, 白色固体), 收率: 100%。

MS m/z (ESI): 544.1(M+1)。

¹HNMR (400MHz, DMSO): δ10.124(d, 1H), 8.190(s, 2H), 7.849(s, 1H), 7.552(m, 1H), 7.157(d, 2H), 5.023(m, 2H), 4.231(m, 2H), 3.897(m, 3H), 3.014(m, 4H), 2.0(m, 2H)。

实施例 33

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸苄酯盐酸盐



第一步

(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸苄酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.24g, 0.44mmol)、1-羟基-苯并-三氮唑(0.072g, 0.53mmol)以及 N-(3-二甲胺丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.102g, 0.53mmol)搅拌溶解于 10mL 二氯甲烷中, 再加入苯甲醇(0.1ml, 0.88mmol), 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸苄酯 **33a**(0.056g, 白色固体), 收率: 20%。

MS m/z (ESI): 640.9(M+1)。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸苄酯盐酸盐

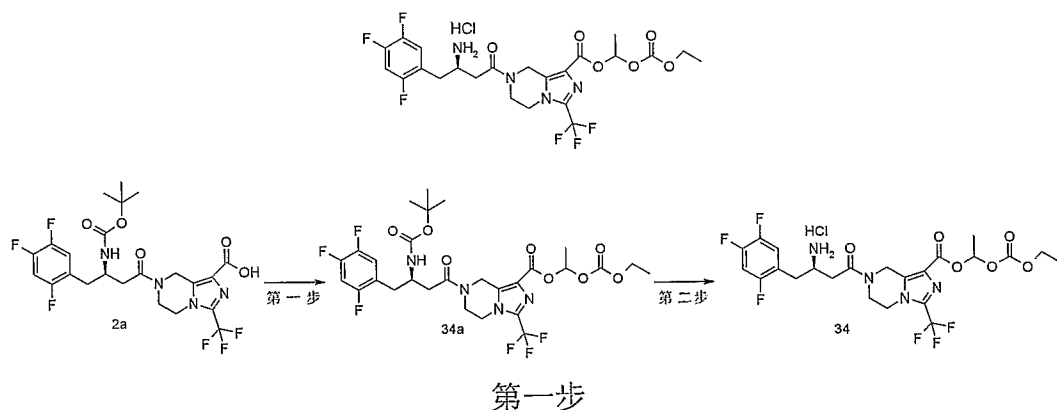
将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸苄酯 **33a**(0.056g, 0.087mmol)与 2mL 2.7N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液加入反应瓶中, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸苄酯盐酸盐 **33**(0.043g, 白色固体), 收率: 86%。

MS m/z (ESI): 541.2(M+1)。

¹HNMR(400MHz, CD₃OD): 7.526-7.498(m, 2H), 7.498-7.364(m, 5H), 5.415(s, 2H), 5.121-5.003(m, 2H), 4.498-3.820(m, 5H), 3.341-2.903(m, 4H)。

实施例 34

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(1-乙氧酰氧基)甲酸乙酯盐酸盐



(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(1-乙氧酰氧基)甲酸乙酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.275g, 0.5mmol)以及 4mL N,N-二甲基甲酰胺加入到反应管中, 搅拌下依次加入 1-氯乙基碳酸乙酯(0.092g, 0.6mmol)、碘化钾(0.0415g, 0.25mmol)、以及碳酸钾(0.083g, 0.6mmol), 封管置于油浴中控制外温 65℃ 反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 将反应管冷却至室温后加入 40mL 水, 用乙酸乙酯萃取(25mL×3), 合并有机相用水洗(20mL×2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(1-乙氧酰氧基)甲酸乙酯 **34a**(0.26g, 白色固体), 收率: 78.1%。

MS m/z (ESI): 666.9(M+1), 689.1(M+23)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.08(m, 2H), 6.90(m, 1H), 5.36(m, 1H), 5.15(m, 1H), 5.01(m, 1H), 4.27-3.94(m, 6H), 3.0(m, 2H), 2.68(m, 1H), 1.71(d, 3H), 1.61(s, 2H), 1.40(s, 9H)。

第二步

- 5 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(1-乙氧酰氧基)甲酸乙酯盐酸盐

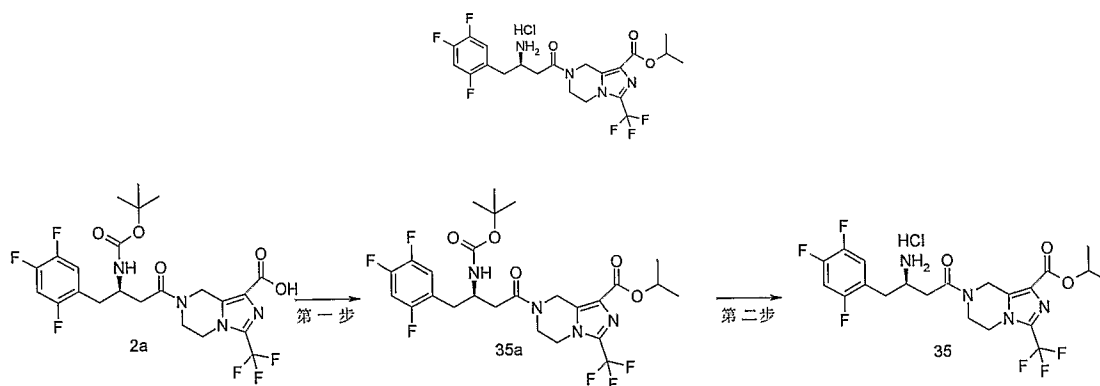
将(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(1-乙氧酰氧基)甲酸乙酯 **34a** (0.26g, 0.39mmol) 以及 5mL 乙酸乙酯一同加入到反应瓶中, 再加入 3mL 6.5N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应 6 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-(1-乙氧酰氧基)甲酸乙酯盐酸盐 **34** (0.2g, 白色固体), 收率: 85%。

MS m/z (ESI): 567.0(M+1)。

- 15 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.30(m, 1H), 7.15(m, 1H), 6.96(m, 1H), 5.06(m, 2H), 4.32(t, 1H), 4.24(m, 3H), 4.03(m, 2H), 3.60(m, 1H), 2.88(d, 2H), 2.67(m, 2H), 1.93(s, 1H), 1.65(t, 3H)。

实施例 35

- 20 (R)-7-(3-(叔丁氧羰基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸异丙酯盐酸盐



第一步

- 25 (R)-7-(3-(叔丁氧羰基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸异丙酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.3g, 0.54mmol) 放入 50mL 反应瓶中, 加入 10mL 二氯甲烷, 再加入 2mL 异丙醇, 随后再加入 0.3mL 三乙胺, 1 分钟后加入双(2-

氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.277g, 1.09mmol), 室温下搅拌反应 2 小时, 再加入 10mL 异丙醇以及异丙醇钠(0.177g, 2.16mmol), 室温下搅拌反应 1.5 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 加入约 10mL 饱和氯化铵溶液, 有白色固体析出, 垫硅胶过滤, 收集滤液, 加入 50mL 水, 用乙酸乙酯萃取(25mL×5), 合并有机相, 用 30mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-异丙基-7-(3-(叔丁氧羰基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸酯 **35a**(0.185g, 白色固体), 收率: 57.8%。

MS m/z (ESI): 593.0(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ7.146-7.082(m, 1H), 6.929-6.883(m, 1H), 5.405-5.010(m, 3H), 4.219-3.937(m, 5H), 3.022-2.307(m, 4H), 1.484-1.242(m, 15H)。

第二步

(R)-7-(3-(叔丁氧羰基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸异丙酯盐酸盐

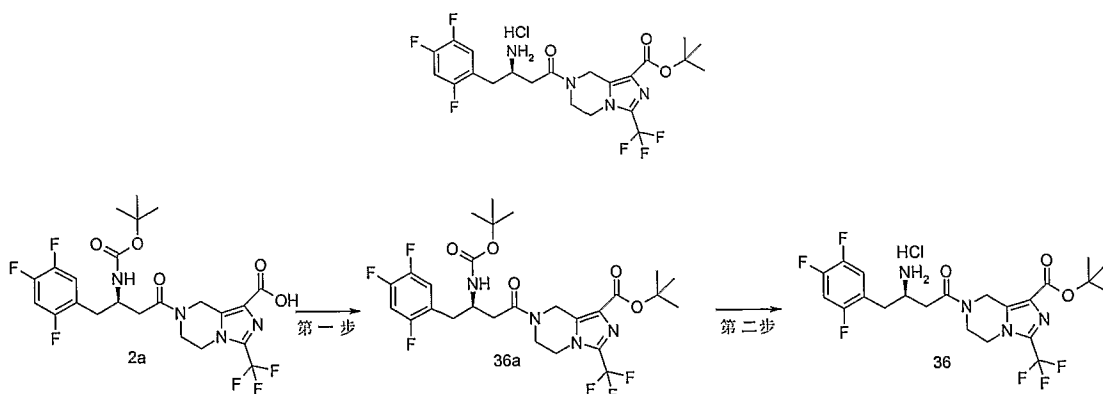
将(R)-7-(3-(叔丁氧羰基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸异丙酯 **35a**(0.17g, 0.29mmol)以及 10mL 乙酸乙酯一同放入到反应瓶中, 在冰浴下加入 5mL 5.5N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 加毕撤去冰浴, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用正己烷洗涤(10mL×2), 减压浓缩滤液, 得到标题产物(R)-7-(3-(叔丁氧羰基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸异丙酯盐酸盐 **35**(0.15g, 白色固体), 收率: 97.8%。

MS m/z (ESI): 493.1(M+1)。

¹HNMR(400MHz, DMSO): δ7.631-7.482(m, 2H), 5.159-4.308(m, 3H), 4.285-3.742(m, 5H), 3.110-2.735(m, 4H), 1.473-1.063(m, 6H)。

实施例 36

(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸叔丁基酯盐酸盐



第一步

(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸叔丁基酯

- 将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(0.3g, 0.54mmol)、10mL 二氯甲烷、5mL 叔丁醇加入到 100mL 反应瓶中, 搅拌下依次加入 0.3mL 三乙胺和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.277g, 1.09mmol), 室温下搅拌反应 2 小时, 再加入 10mL 叔丁醇以及叔丁醇钾(0.24g, 2.16mmol), 继续于室温下搅拌反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失。向反应液中加入 10mL 饱和氯化铵溶液, 有白色固体析出, 垫 100-200 目硅胶过滤, 收集滤液, 加入 50mL 水, 用乙酸乙酯萃取(25mL×5), 合并的有机相依次用 30mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸叔丁基酯 **36a**(0.11g, 白色固体), 收率: 33.6%。
- MS m/z (ESI): 629.2(M+23)。
¹HNMR(400MHz, CH₃OD): δ7.255-7.090(m, 2H), 5.077-4.964(m, 2H), 4.500-4.227(m, 3H), 4.227-4.032(m, 2H), 2.994-2.744(m, 4H), 1.496-1.202(m, 18H)。

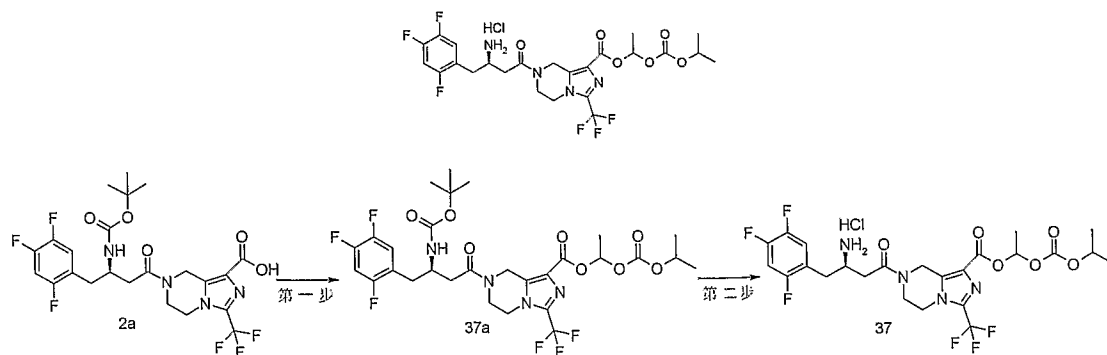
第二步

(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸叔丁基酯盐酸盐

- 将(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸叔丁基酯 **36a**(0.094g, 0.15mmol)与 10mL 乙酸乙酯加入到反应瓶中, 在冰浴下向反应瓶中加入 3mL 5.5N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 滴加完毕后撤去冰浴, 室温下搅拌 3 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 加入 20mL 正己烷洗涤, 减压浓缩, 得到标题产物(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸叔丁基酯盐酸盐 **36**(0.084g, 白色固体), 收率: 100%。
- MS m/z (ESI): 507.0(M+1)。
¹HNMR(400MHz, CH₃OD): δ7.431-7.387(m, 1H), 7.246-7.198(m, 1H), 5.108-4.981(m, 2H), 4.354-3.926(m, 5H), 3.174-3.095(m, 2H), 2.996-2.896(m, 2H), 1.276(s, 9H)。

实施例 37

(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(异丙氧基甲酰氧基)乙酯盐酸盐



第一步

(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(异丙氧基甲酰氧基)乙酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.275g, 0.5mmol) 与 4mL N,N-二甲基甲酰胺加入到反应管中, 搅拌使其溶解, 依次向反应管中加入碳酸-1-氯乙酯-异丙酯(0.1g, 0.6mmol)、碘化钾(0.0415g, 0.25mmol)、碳酸钾(0.083g, 0.6mmol), 加毕, 封管, 置于油浴中控制油浴外温 65℃, 反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失。将反应管从油浴中取出, 待其冷至室温后, 向其中加水 40mL, 用乙酸乙酯萃取 (25mL×3), 薄层色谱检测水相中无产物, 收集有机相, 用水洗(20mL×2), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(异丙氧基甲酰氧基)乙酯 **37a** (0.29g, 淡黄色固体), 收率: 85.3%。

MS m/z (ESI): 698.0(M+18)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.12(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.92(m, 1H), 5.38(d, 1H), 5.15(d, 1H), 5.01(s, 1H), 4.94(m, 1H), 4.23-3.94(m, 5H), 2.98(m, 2H), 2.70(m, 1H), 1.70(d, 2H), 1.62(s, 1H), 1.40(s, 9H)。

第二步

(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(异丙氧基甲酰氧基)乙酯盐酸盐

将(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(异丙氧基甲酰氧基)乙酯 **37a** (0.29g, 0.43mmol) 与 5mL 乙酸乙酯加入到反应瓶中, 再加入 3mL 6.5N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应 4 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(异丙氧基甲酰氧基)乙酯盐酸盐 **37** (0.24g, 白色固体), 收率: 91.2%。

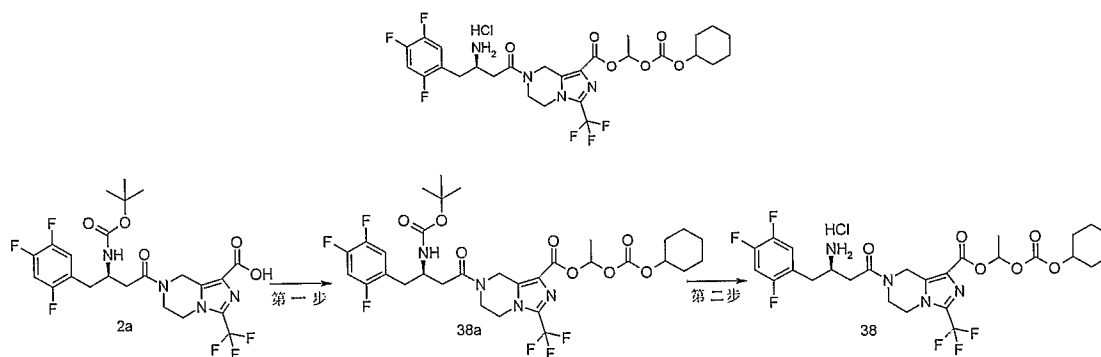
MS m/z (ESI): 581.1(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ7.38(m, 1H), 7.25(m, 1H), 6.96(m, 1H), 5.10(m, 2H), 4.88(m, 1H), 4.33(m, 2H), 4.11(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.00(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.03(m, 3H), 1.64(m, 3H)。

5

实施例 38

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸-(1-环己基酰氧基)乙酯盐酸盐



10

第一步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸-(1-环己基酰氧基)乙酯

15

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (0.275g, 0.5mmol) 与 4mL N,N-二甲基甲酰胺放入反应管中, 搅拌使 **2a** 溶解, 依次向反应管中加入碳酸-1-氯乙酯-环己基酯(0.124g, 0.6mmol)、碘化钾(0.0415g, 0.25mmol)、碳酸钾(0.083g, 0.6mmol), 加毕, 封管, 至于油浴中控制外温 65℃ 搅拌反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失。将反应管从油浴中取出, 待反应液冷却至室温后, 向其中加入 40mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30mL×3), 合并有机相, 用 30mL 水洗, 再用 30mL 饱和食盐水洗, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸-(1-环己基酰氧基)乙酯 **38a** (0.25g, 白色固体), 收率: 69.4%。

25

MS m/z (ESI): 721.0(M+1)。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸-(1-环己基酰氧基)乙酯盐酸盐

30

将(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并

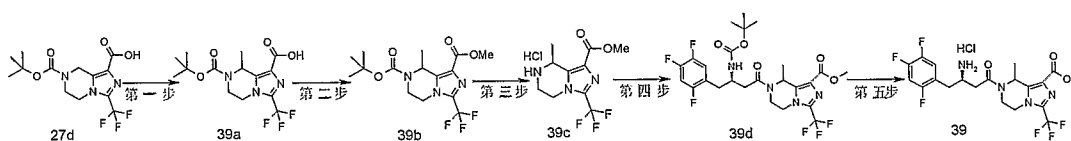
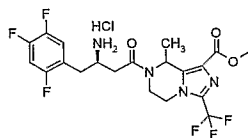
[1,5-a]吡嗪-1-甲酸-(1-环己基酰氧基)乙酯 **38a** (0.25g, 0.347mmol) 与 5mL 乙酸乙酯放入反应瓶中, 搅拌下加入 3 mL 6.5N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸-(1-环己基酰氧基)乙酯盐酸盐 **38** (0.22g, 白色固体), 收率: 96.1%。

MS m/z (ESI): 621.1(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.30(m, 1H), 7.16(m, 1H), 6.95(m, 1H), 5.10(m, 1H), 4.64(m, 1H), 4.29(d, 2H), 4.02(d, 2H), 3.61(s, 1H), 2.87(d, 2H), 2.70(s, 1H), 2.65(m, 1H), 1.93(s, 3H), 1.74(s, 2H), 1.64(m, 3H), 1.47(m, 3H), 1.31(m, 3H)。

实施例 39

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-8-甲基-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐



第一步

8-甲基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸-7-叔丁酯

将 3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸 7-叔丁酯 **27d**

(0.85g, 2.54mmol) 溶解于 25mL 无水甲苯和 8mL 无水四氢呋喃的混合溶剂中, 将反应瓶置于干冰-丙酮浴中冷却至 -78℃, 加入四甲基乙二胺 (1.32mL, 8.087mmol), 逐滴加入正丁基锂 (5.55mL, 8.87mmol), 五分钟滴加完毕, 保持外温 -78℃, 反应 15 分钟, 逐滴加入碘甲烷 (0.4mL, 6.34mmol), 保持 -78℃ 反应 10 分钟, 然后升至室温反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失。向反应液中加入 15mL 氯化铵的饱和溶液, 然后加入 20mL 水, 用 2N 的盐酸调节 pH 值至 3-4, 用乙酸乙酯萃取 (30mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 8-甲基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸-7-叔丁酯 **39a** (0.215g, 白色固体), 收率: 24.3%。

第二步

8-甲基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸-7-叔丁酯-1-甲酯

将 8-甲基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸-7-叔丁酯 **39a**(0.349g, 1mmol)溶解于 15mL N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下加入碳酸氢钠 (0.84g, 10mmol), 逐滴加入碘甲烷(0.43g, 3mmol), 室温下搅拌反应 40 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 8-甲基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸-7-叔丁酯-1-甲酯 **39b**(0.5g, 黄色油状物), 收率: 100%。

MS m/z (ESI): 364.0(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.85(t, 1H), 4.24(t, 2H), 4.04(t, 2H), 3.93(s, 3H), 1.56(d, 3H), 1.51(s, 9H)。

第三步

8-甲基-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐

将 8-甲基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7-二甲酸-7-叔丁酯-1-甲酯 **39b**(0.35g, 0.96mmol)放入反应瓶中, 加入 10mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 8-甲基-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐 **39c**粗品(0.4g, 黄色油状物)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.10(m, 1H), 6.91(m, 1H), 5.57(m, 1H), 5.45(m, 2H), 4.18(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.36(t, 1H), 2.98(m, 2H), 2.26(m, 2H), 1.60(d, 3H), 1.40(s, 9H)。

第四步

(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

将 8-甲基-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐 **39c**粗品 (0.289g, 0.96mmol)与 (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸 **1f**(0.353g, 1.06mmol)溶于 10mL 二氯甲烷中, 搅拌下依次加入三乙胺(0.4mL, 2.9mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.368g, 1.45mmol), 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 **39d**(0.43g, 黄色油状物), 收率: 77.2%。

MS m/z (ESI): 579.1(M+1)。

第五步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-8-甲基-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐

将 7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢

咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 **39d** (0.23g, 0.4mmol) 放入反应瓶中, 加入 5mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应至原料消失, 减压下浓缩反应液, 得到标题产物 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-8-甲基-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸-甲酯盐酸盐

39 (0.205g, 白色固体), 收率: 100%。

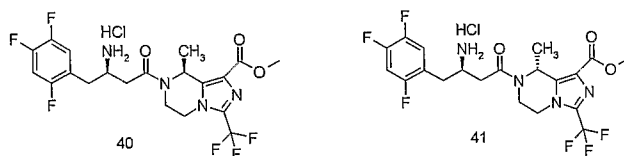
MS m/z (ESI): 479.1(M+1)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.33(m, 1H), 6.93(m, 1H), 5.58(m, 1H), 5.02(m, 1H), 4.33(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.43(t, 2H), 3.06(m, 2H), 2.49(m, 2H), 1.57(d, 3H)。

实施例 40、41

(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-(S)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐

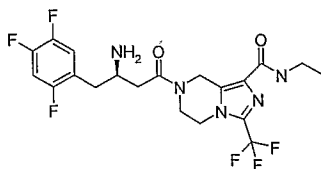
(R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-(R)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐

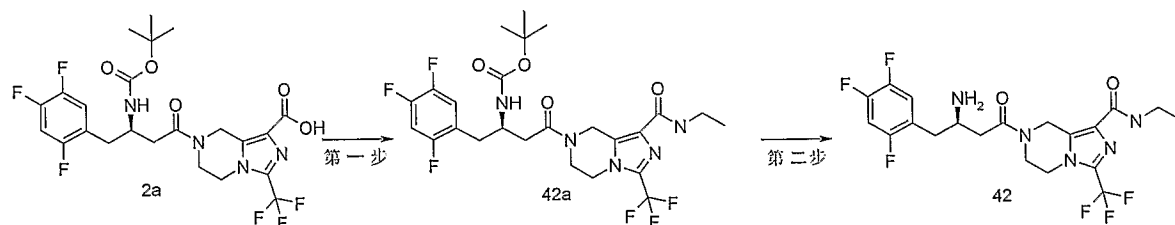


将 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-8-甲基-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐 **39** (141mg, 29.5 mmol) 进行手性拆分, 采用 HPLC 法, 用手性柱对异构体进行分离(分离条件: 手性柱 Chiralcel AD-H, 流动相: 正己烷: 异丙醇: 二乙胺=70: 30: 0.1, 流速: 1.0 ml/min), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 并在室温下真空干燥 4 小时, 得到标题产物 (R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-(S)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐 **40** (57 mg, 11.9 mmol) 和 (R)-7-(3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基)-(R)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯盐酸盐 **41** (50 mg, 10.5 mmol)。

实施例 42

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰乙胺





第一步

(R)-[3-(1-乙基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

- 5 将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a**(180 mg, 0.33 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 加入乙基胺盐酸盐(269 mg, 3.3 mmol), 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(168 mg, 0.66 mmol)以及三乙胺(367 mg, 3.63 mmol), 室温下搅拌反应 4 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 过滤反应液, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-(1-乙基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **42a**(190 mg, 白色固体), 收率: >100%。

MS m/z (ESI): 600.1(M+23)。

第二步

- 15 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰乙胺

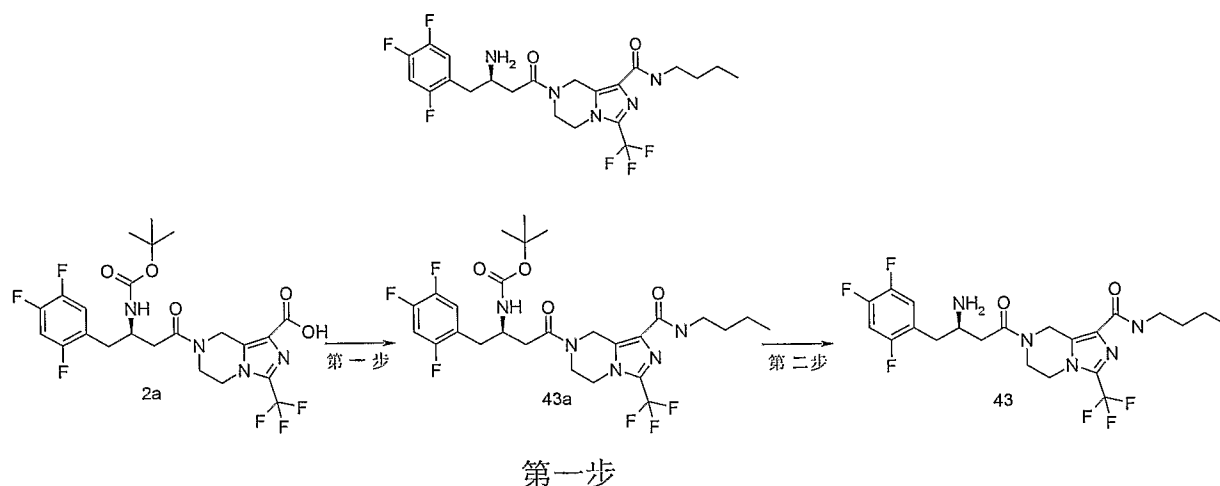
- 将(R)-[3-(1-乙基氨基甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **42a**(190 mg, 0.33 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 再加入三氟乙酸(750 mg, 6.6 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰乙胺 **42**(120 mg, 白色固体), 收率: 76.4%。

MS m/z (ESI): 478.1(M+1)。

- 25 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.68-1.24(m, 3H), 2.79-3.01(m, 2H), 3.10(s, 2H), 3.33-3.41(m, 2H), 4.24-4.30(d, 2H), 5.03-5.18(m, 2H), 7.14-7.23(m, 1H), 7.36-7.37(d, 1H)。

实施例 43

- 30 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰丁胺



(R)-[3-(1-丁基氨甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (180 mg, 0.33 mmol) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入丁基胺盐酸盐 (193 mg, 2.64 mmol), 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯 (167 mg, 0.66 mmol) 以及三乙胺 (100 mg, 0.99 mmol), 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-[3-(1-丁基氨甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **43a** (120 mg, 白色固体), 收率: 60%。

MS m/z (ESI): 606.0(M+1)。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酸丁胺

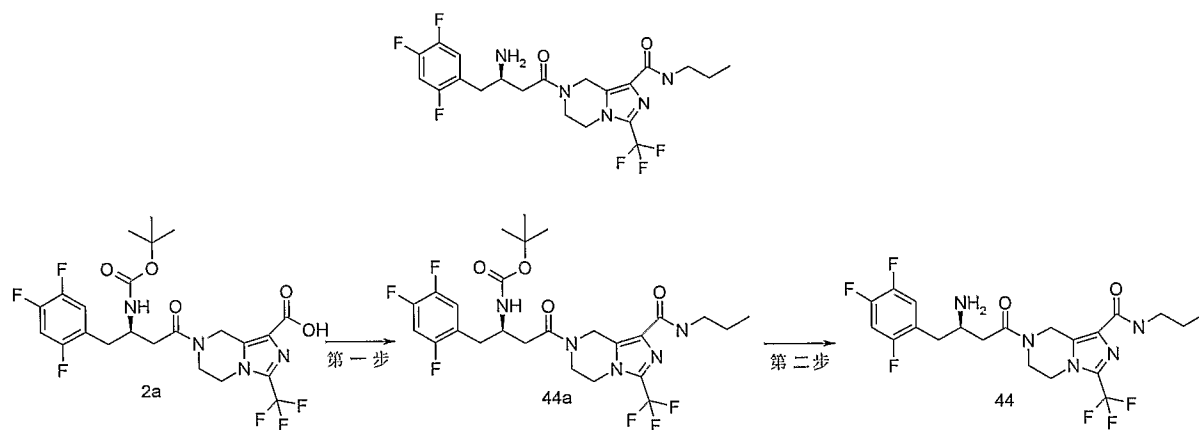
将(R)-[3-(1-丁基氨甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **43a** (120 mg, 0.198 mmol) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 再加入三氟乙酸 (452 mg, 3.97 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰丁胺 **43** (70 mg, 白色固体), 收率: 70%。

MS m/z (ESI): 506.1(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.93-0.99(m, 3H), 1.34-1.41(m, 2H), 1.59-1.62(m, 2H), 2.80-2.98(m, 3H), 3.07-3.15(m, 2H), 3.37(m, 1H), 3.90-3.91(d, 2H), 4.06-4.07(m, 1H), 4.27-4.34(m, 2H), 5.03-5.15(m, 2H), 7.20-7.37(m, 2H)。

实施例 44

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰丙胺



第一步

(R)-[3-(1-丙基氨甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 **2a** (190 mg, 0.345 mmol) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入丙胺 (163 mg, 2.76 mmol)，双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯 (176 mg, 0.69 mmol) 以及三乙胺 (105 mg, 1.04 mmol)，室温下搅拌反应过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压浓缩反应液，用硅胶柱层析法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-[3-(1-丙基氨甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **44a** (70 mg, 白色固体)，收率：34.3%。

MS m/z (ESI): 614.1(M+23)。

第二步

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰丙胺

将(R)-[3-(1-丙基氨甲酰基-3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **44a** (70 mg, 0.118 mmol) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中，再加入三氟乙酸 (270 mg, 2.37 mmol)，室温下搅拌反应 1 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-氨基甲酰丙胺 **44** (25 mg, 白色固体)，收率：43.1%。

MS m/z (ESI): 492.1(M+1)。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 0.90-1.00(m, 3H), 1.60-1.66(m, 2H), 2.75-2.84(m,

1H), 2.93-2.99(m, 1H), 3.09(s, 2H), 3.94-3.95(d, 2H), 4.07(m, 1H), 4.24-4.29(m, 2H), 5.03-5.13(m, 2H), 7.19-7.23(t, 1H), 7.36-7.38(d, 1H)。

测试例:

生物学评价

DPP IV 抑制活性的测定

下面的方法是用来测定本发明化合物抑制 DPPIV 酶活性的能力。每个化合物的抑制率或半抑制浓度 IC_{50} (把酶活性抑制至 50% 时所测化合物的浓度) 是以固定量的酶混合底物及不同浓度的待测化合物来测定的。

DPP IV 抑制活性的测定

材料和方法:

材料:

- 白色 96 孔板(BMG)
- Tris 缓冲液: 制备 100mL 2mM 的 Tris 缓冲液, 将 0.0242g Tris 溶解于约 90mL 去离子水中, 用 HCl 和 NaOH 调节 pH 到 8.00, 最后加去离子水至 100mL。
- DPPIV 酶(CalBiochem Catalog no.317630), 溶解于 Tris 缓冲液中至 2mM。
- DPPIV—GloTM 底物(Promega Catalog no.G8350), 溶解于去离子水中至 1mM。
- DPPIV—GloTM 缓冲液(Promega Catalog no.G8350)
- 荧光素检测试剂(Promega Catalog no.G8350)
- DMSO
- 去离子水

操作:

按以下操作顺序进行:

- 解冻 DPPIV—Glo.使用前缓冲并平衡到室温。
- 使用前缓冲冻存的荧光素检测试剂。
- 悬浮 DPPIV—Glo.在底物中加入超纯水轻微混合均匀后, 制成 1mM 的底物。
- 将荧光素检测试剂放入茶色瓶中, 加入 DPPIV—Glo.。荧光素检测试剂应在 1 分钟内溶解。
- 用 DMSO 溶解所测化合物至最终操作浓度的 50 倍。
- 每个试管中加入 50 倍浓度的所测化合物 2 μ L, 在反面对照合空白对照中加入 2 μ L DMSO。
- 在每个试管中加入 46 μ L Tris 缓冲液, 在空白对照中加入 48 μ L Tris 缓冲液。
- 在反面对照和测试样的每个试管中加入 2 μ L DPPIV 酶。
- 振动混合并离心试管。将试管中物质全部转移到 96-well 平板上。
- 混合底物和 DPPIV—Glo.比例为 1:49。振动混合至充分混合。使用前在室温

下静置 30-60 分钟。

11. 在每个 96-well 平板孔中加入 50 μ L DPPIV—Glo.和底物的混合液，用封膜封住平板。

12. 用平板振荡器在 300-500rpm/30s 下慢慢混合 96 孔中物质。在室温下培养 30 分钟到 3 小时。

13. 记录发光。

抑制率定义： $[1-(S-B)/(N-B)]*100\%$

S: 样品

B: 空白对照

N: 反面对照

IC₅₀ 值:

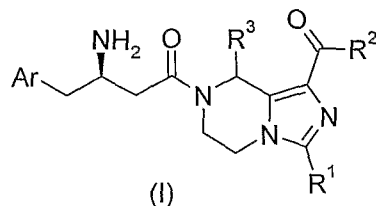
实施例	IC ₅₀ (μ M)
MK-0431	0.023
1	0.012
2	0.008
3	0.089
4	0.022
5	0.027
6	0.031
7	0.025
8	0.008
9	0.075
10	0.021
11	0.216
12	0.059
13	0.041
14	0.047
15	0.025
23	0.031
34	0.031
36	0.221
37	0.033
38	0.184
39	0.016
40	0.314

41	0.005
42	0.018
43	0.063
44	0.052

经过测试，测定的本发明化合物对 DPPIV 半抑制浓度 IC_{50} 值范围在 $0.005\mu M \sim 0.216\mu M$ ，与 MK-0431 的 IC_{50} 值 $0.023\mu M$ 相比，本发明的大部分化合物对 DPPIV 有良好的抑制活性。

权利要求书:

1. 一种由通式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐:



5 其中:

Ar 是苯基, 该苯基是未取代的或者进一步被 1~5 个 R^6 所取代;

R^1 选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、芳基或杂芳基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、芳基、羟基或氨基的取代基所取代, 优选 R^1 是三氟甲基;

10 R^2 选自羟基、氨基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 NR^4R^5 , 其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、 $-NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R^3 选自氢原子或烷基;

15 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、羧基、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^4R^5$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

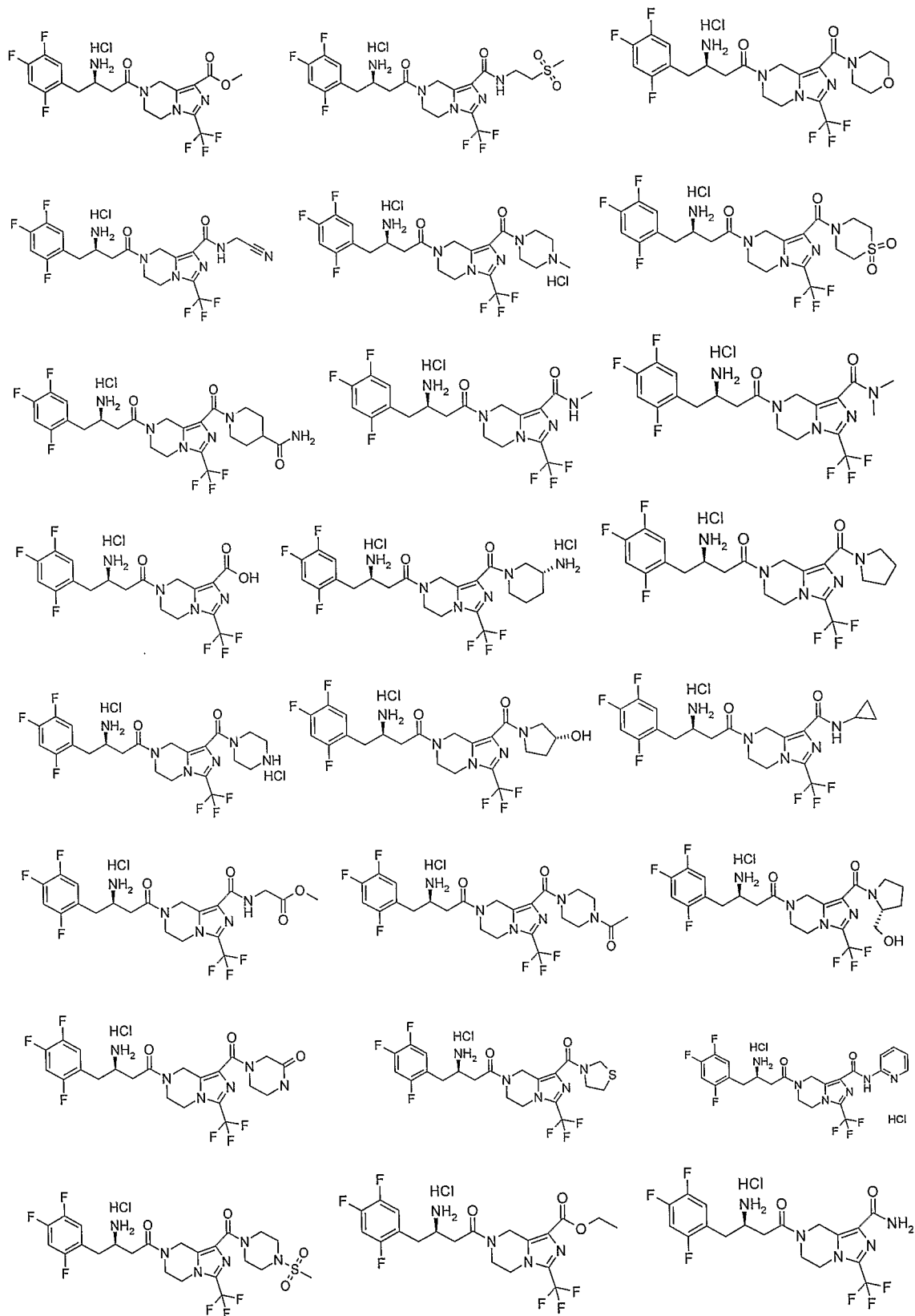
20 或者, R^4 和 R^5 一起形成一个 4~8 元杂环基, 其中 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子, 并且 4~8 元杂环上任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羧基、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $=O$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

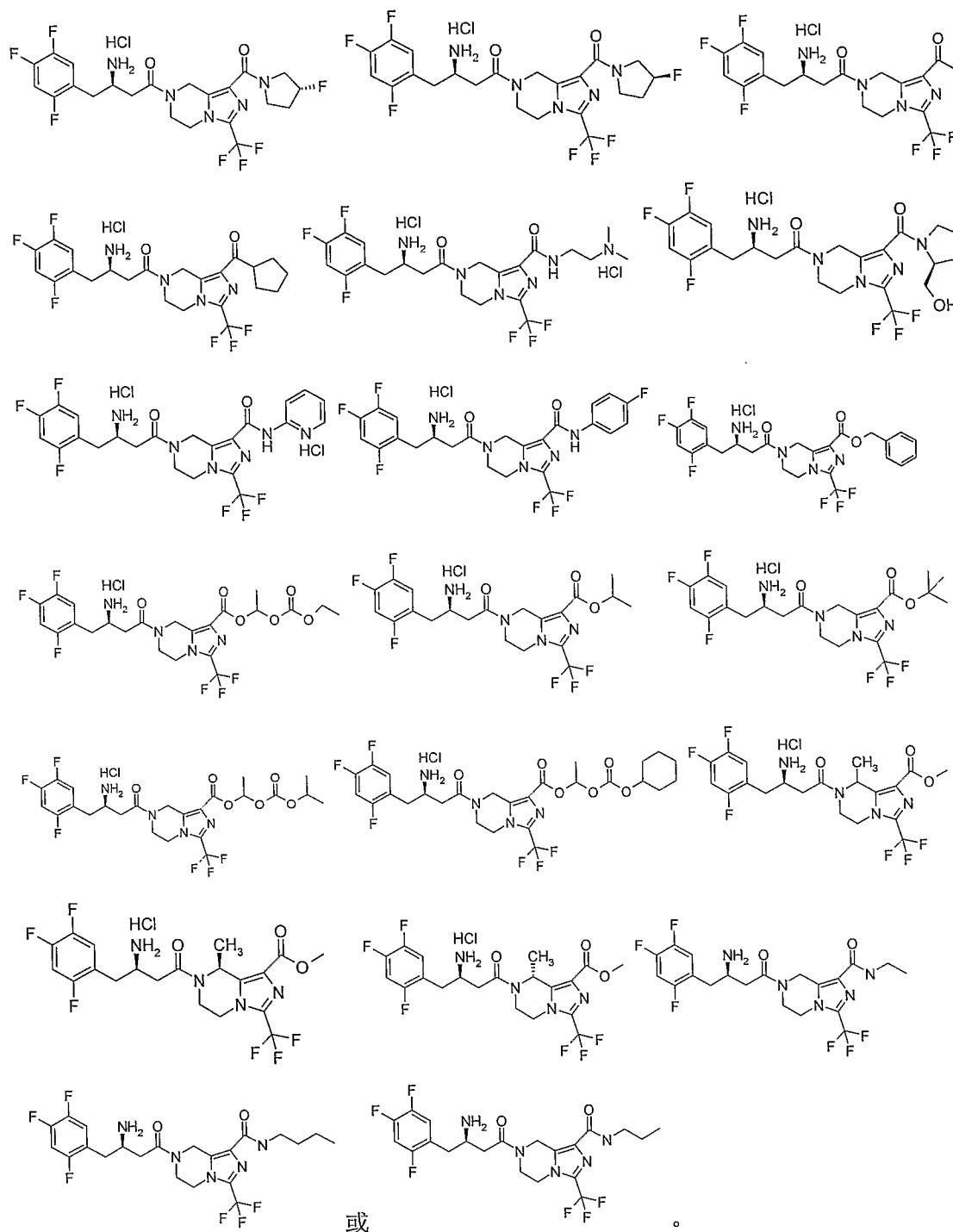
R^6 选自卤素、氰基、羟基、烷基或烷氧基, 其中烷基或烷氧基是未取代的或者进一步被一个或多个卤素取代;

25 R^7 为烷基;

R^8 选自烷基或环烷基。

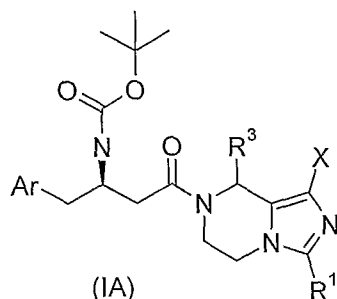
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物选自:





3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述的盐为所述
10 化合物与选自以下的酸形成的盐: 苹果酸、乳酸、马来酸、盐酸、甲磺酸、硫酸、
磷酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸或三氟乙酸, 优选所述的盐是盐酸盐。

4. 通式(IA)所示的化合物, 所述化合物为合成如权利要求 1 所述的通式(I)化合物的
中间体:



其中:

Ar 是苯基, 该苯基是未取代的或者进一步被 1~5 个 R^6 所取代;

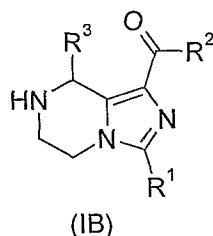
R^1 选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、芳基或杂芳基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、芳基、羟基或氨基的取代基所取代, 优选 R^1 是三氟甲基;

R^3 选自氢原子或烷基;

R^6 选自卤素、氰基、羟基、烷基或烷氧基, 其中烷基或烷氧基是未取代的或者进一步被一个或多个卤素取代;

10 X 为卤素。

5. 通式(II)化合物, 所述化合物为合成如权利要求 1 所述的通式(I)化合物的中间体:



15 其中:

R^1 选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、芳基或杂芳基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、芳基、羟基或氨基的取代基所取代, 优选 R^1 是三氟甲基;

R^2 选自羟基、氨基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $-NR^4R^5$, 其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、 $-NR^4R^5$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R^3 选自氢原子或烷基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、羟

烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

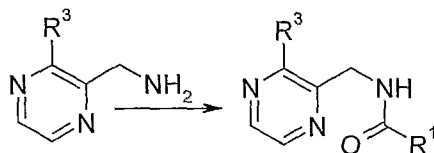
或者， R^4 和 R^5 一起形成一个 4~8 元杂环基，其中 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、氰基、芳基、杂环烷基、杂芳基、羰基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、

5 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^7 为烷基；

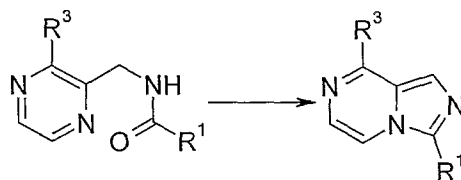
R^8 选自烷基或环烷基。

6. 根据权利要求 4 所述的通式(IA)化合物的制备方法，该方法包括：

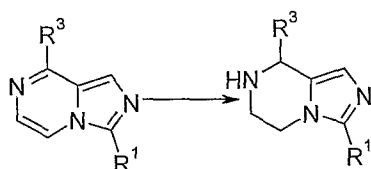


10

在冰浴下向原料吡嗪 2-甲胺中滴加酸酐，然后在室温下反应，生成酰胺产物；

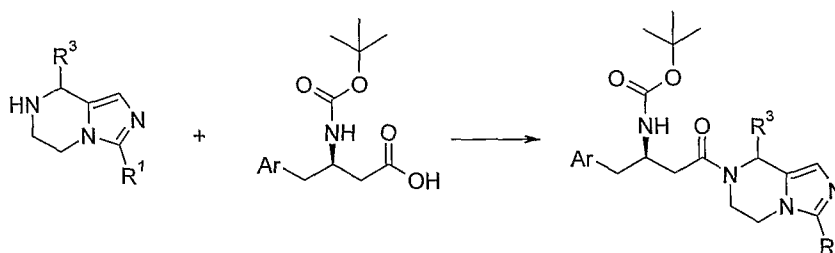


将酰胺产物与三氯氧磷在室温下混合搅拌后，加入五氧化二磷，加热回流缩合生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环；



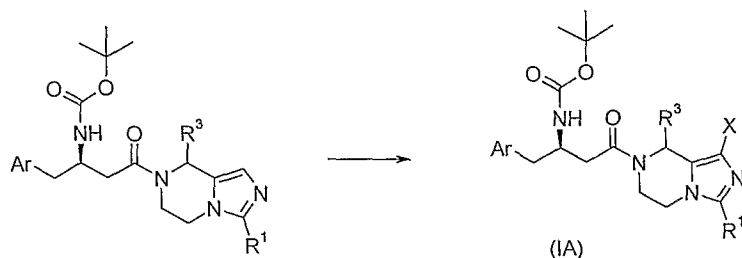
15

将咪唑并[1,5-a]吡嗪环在乙醇溶剂中，于钨/碳催化下，氢气还原生成 R^1 ， R^3 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪产物；



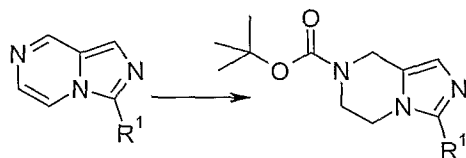
20

将 R^1 ， R^3 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪产物溶解在二氯甲烷溶剂中，并在缩合剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯及三乙胺作用下与羧酸发生缩合反应；

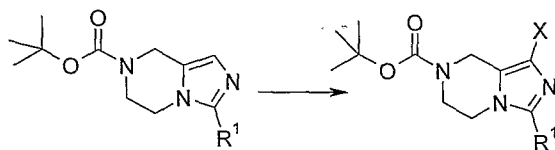


得到的缩合产物在室温下在无水乙醇溶剂中与卤代琥珀酰亚胺反应生成通式(IA)化合物。

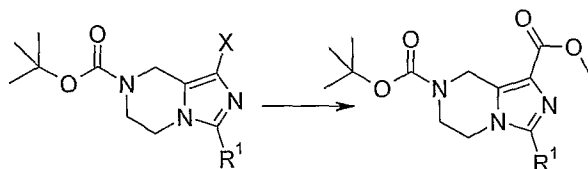
5 7. 根据权利要求5所述的通式(1B)化合物的制备方法, 该方法包括:



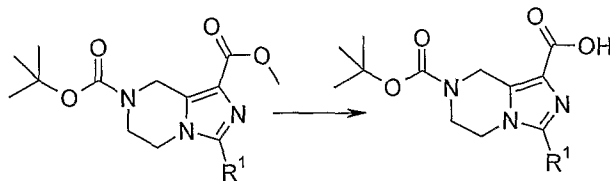
将 R¹ 取代的咪唑并[1,5-a]吡嗪在室温下，于乙醇溶剂中氢化还原，然后与二碳酸二叔丁酯在乙醇溶剂中反应，对氨基进行保护，得到氨基保护的 R¹ 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪；



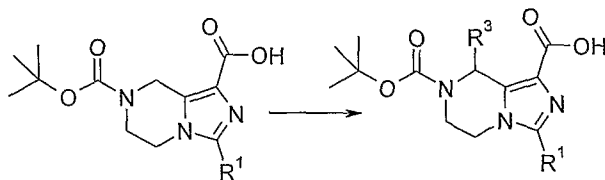
得到的氨基保护的 R¹ 取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在乙醇溶剂中，室温下与卤代琥珀酰亚胺反应得到卤代产物；



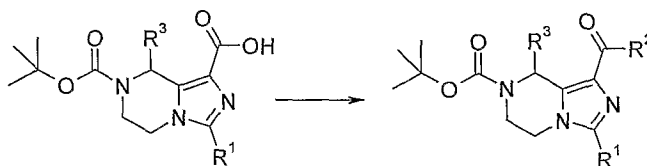
得到的卤代产物在甲醇溶剂中，于油浴下与八羰基二钴及氯乙酸酯在一氧化碳气氛下反应，得到酯基取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪；



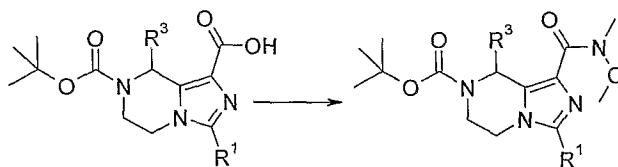
得到的酯基取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在碱性条件下水解成酸;



得到的羧酸化合物在干冰-丙酮浴下，与卤代烷基反应，得到烷基取代的酸；

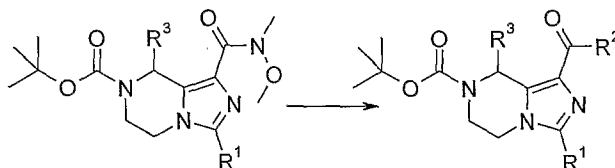


烷基取代的酸可进一步酯化，得到酮取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪；



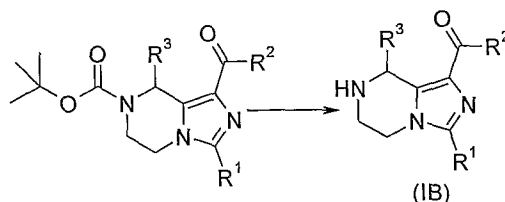
5

或者，烷基取代的酸在二氯甲烷溶剂中，在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯作用下与 N-甲氧基甲胺反应；



经缩合反应得到的产物与格氏试剂在四氢呋喃溶剂中反应，得到酮取代的四

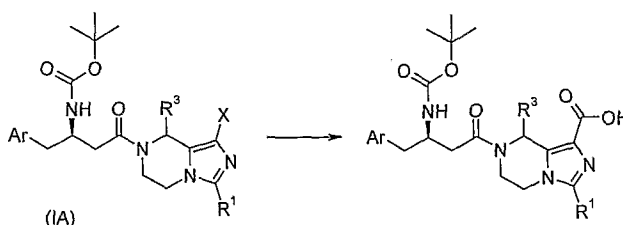
10



(IB)

将酮取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪在酸性条件下脱掉氨基保护基，得到通式 (IB) 化合物。

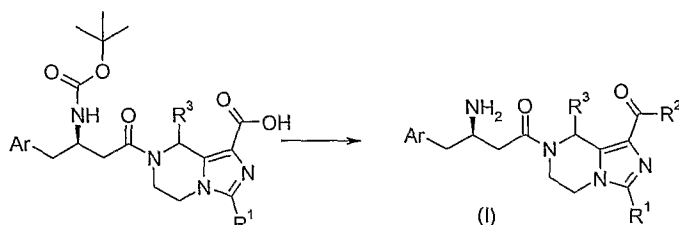
15 8. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)化合物的制备方法，该方法包括：



(IA)

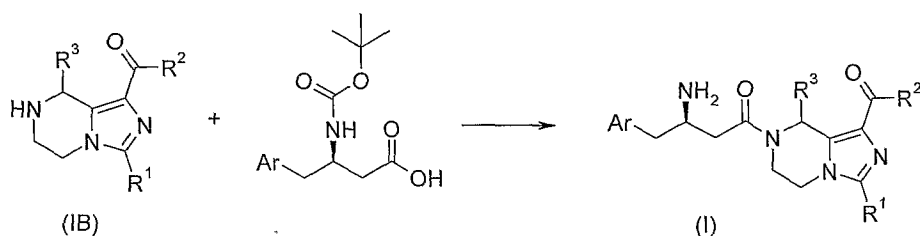
根据权利要求 4 所述的通式(IA)在甲醇溶剂中，于油浴下在八羰基二钴的作

用下及氯乙酸酯在一氧化碳气氛下反应，然后在室温，碱性条件下水解再酸化成为羧酸：



得到的羧酸在缩合试剂作用下与胺，或与醇在室温下发生缩合反应，或者与 5 1-卤代碳酸酯反应，然后在酸性条件下脱掉氨基保护基得到通式(I)化合物。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)化合物的制备方法, 该方法包括:



根据权利要求 5 所述的通式(II)化合物与羧酸在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑
10 烷基)次膦酰氯的条件下进行缩合, 得到的产物进一步在酸性条件下脱掉氨基保
护基得到通式(I)化合物。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的制备方法, 其中还包括通式(I)化合物与酸反应生成酸加成盐, 所述的酸选自苹果酸、乳酸、马来酸、盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸或三氟乙酸, 优选所述的酸是盐酸。

11. 一种药用组合物, 其含有治疗有效剂量的根据权利要求 1~3 任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 及药学上可以接受的载体或赋形剂。

20 12. 根据权利要求 1~3 任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 II 型糖尿病、高血糖症、肥胖症或胰岛素抵抗症的药物中的用途。

13. 一种抑制二肽基肽酶 IV 催化活性的方法, 其特征在于将所述的二肽基肽酶 IV 与权利要求 1~3 任何一项所述的化合物或盐接触。

14. 根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗 II 型糖尿病、高血糖症、肥胖症或胰岛素抵抗症的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001936

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA,ISI Web of Knowledge,STN: tetrahydroimidazo+ pyrazin+ dipeptidyl peptidase diabet+ antidiabetic DPPIV DPP-IV 486460-32-6 C16H15F6N5O

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1524082A(MERCK & CO INC), 25 Aug. 2004 (25.08.2004), see the whole document, cited by the application	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 Feb. 2009 (10.02.2009)	Date of mailing of the international search report 05 Mar. 2009 (05.03.2009)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer HE Xiaoping Telephone No. (86-10)62084365

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001936

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 13 relates to the method of inhibiting catalytic activity of dipeptidyl peptidase IV which belongs to methods for diagnosis or for treatment of diseases in the sense of Rule 39.1. The search has been carried out and based on the alleged effect of the compound/salts.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2008/001936

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1524082A	25.08.2004	WO03004498A1	16.01.2003
		US2003100563A1	29.05.2003
		NO20040021A	05.01.2004
		US6699871B2	02.03.2004
		EP1412357A1	28.04.2004
		KR20040010842A	31.01.2004
		BRPI0210866A	29.06.2004
		AU2002320303A1	21.01.2003
		US2004167133A1	26.08.2004
		ZA200309294A	29.09.2004
		HU0401104A2	28.09.2004
		JP2004536115T	02.12.2004
		AU2002320303B	14.10.2004
		MXPA04000018A	01.06.2004
		NZ529833A	28.01.2005
		INCHENP200400026E	18.12.2004
		EP1625847A1	15.02.2006
		CA2450740C	14.02.2006
		TW226331B	11.01.2005
		EP1412357B1	22.03.2006
		JP3762407B2	05.04.2006
		DE60210093E	11.05.2006
		NO321999B	31.07.2006
		ES2259713T	16.10.2006
		US7125873B2	24.10.2006
		DE60210093T	23.11.2006
		MX237587B	06.06.2006
		US2006270679A1	30.11.2006
		KR100606871B	01.08.2006
		CN1861077A	15.11.2006
		IL159109A	03.06.2007
		CN1290848C	20.12.2006
		HU225695B1	28.06.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001936

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04 (2006.01) i

A61K 31/498 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) i

A61P 3/04 (2006.01) i

A61P 5/48 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/001936

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, ISI Web of Knowledge, STN: tetrahydroimidazo+ pyrazin+ dipeptidyl
peptidase diabete+ antidiabetic DPPIV DPP-IV 486460-32-6 C16H15F6N5O 咪唑并 吡嗪 苯 胺

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1524082A(默克公司), 25. 8 月 2004 (25.08.2004), 全文, 申请中引用	1-14

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
10.2 月 2009 (10.02.2009)

国际检索报告邮寄日期
05.3 月 2009 (05.03.2009)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员
何小平
电话号码: (86-10) **62084365**

第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☒ 权利要求: 13

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

权利要求 13 要求保护抑制二肽基肽酶 IV 催化活性的方法, 属于细则 39.1 规定的有关疾病治疗和诊断方法的范畴。但还是作了检索, 检索是基于所述的化合物/盐的效果进行的。

2. ☐ 权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:

3. ☐ 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/001936

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1524082A	25.08.2004	WO03004498A1	16.01.2003
		US2003100563A1	29.05.2003
		NO20040021A	05.01.2004
		US6699871B2	02.03.2004
		EP1412357A1	28.04.2004
		KR20040010842A	31.01.2004
		BRPI0210866A	29.06.2004
		AU2002320303A1	21.01.2003
		US2004167133A1	26.08.2004
		ZA200309294A	29.09.2004
		HU0401104A2	28.09.2004
		JP2004536115T	02.12.2004
		AU2002320303B	14.10.2004
		MXPA04000018A	01.06.2004
		NZ529833A	28.01.2005
		INCHENP200400026E	18.12.2004
		EP1625847A1	15.02.2006
		CA2450740C	14.02.2006
		TW226331B	11.01.2005
		EP1412357B1	22.03.2006
		JP3762407B2	05.04.2006
		DE60210093E	11.05.2006
		NO321999B	31.07.2006
		ES2259713T	16.10.2006
		US7125873B2	24.10.2006
		DE60210093T	23.11.2006
		MX237587B	06.06.2006
		US2006270679A1	30.11.2006
		KR100606871B	01.08.2006
		CN1861077A	15.11.2006
		IL159109A	03.06.2007
		CN1290848C	20.12.2006
		HU225695B1	28.06.2007

主题的分类

C07D487/04 (2006.01) i

A61K 31/498 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) i

A61P 3/04 (2006.01) i

A61P 5/48 (2006.01) i