

(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



(43) 国际公布日
2009年5月28日 (28.05.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/065298 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/001795

(22) 国际申请日: 2008年10月24日 (24.10.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710163499.8
2007年10月25日 (25.10.2007) 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)。 王阳 (WANG, Yang) [CN/CN]; 中国上

海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 沈光远 (SHEN, Guangyuan) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 陈天鹏 (CHEN, Tianpeng) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 梁金栋 (LIANG, Jindong) [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)。

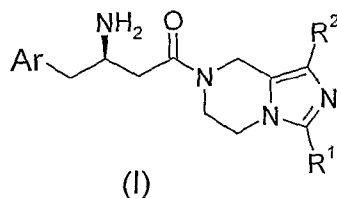
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, 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,

[见续页]

(54) Title: PIPERAZINE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 哌嗪类衍生物, 其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention discloses piperazine derivatives of formula (I), methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the same and their use as a therapeutic agent, especially as a dipeptidyl peptidase IV inhibitor. The definition of substituents in formula (I) are the same as the description.

(57) 摘要:

本发明涉及一种通式(I)所示的哌嗪类衍生物、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 2009/065298 A1



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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

哌嗪类衍生物，其制备方法及其在医药上的应用

5

技术领域

本发明涉及一种通式(I)所示新的哌嗪类衍生物、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。

10

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。

15

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。

20

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。

25

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。

30

二肽基肽酶-IV(DPPIV)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 DPPIV 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)。

35

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

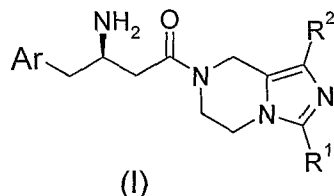
可以裂解 GLP-1 中 N-末端的组-丙二肽酶, 使其从活性形式的 GLP-1(7-36)NH₂ 降解为无活性的 GLP-1(9-36)NH₂(*Endocrinology*, 1999, 140: 5356~5363)。由于生理情况下, 循环血中完整 GLP-1 的半衰期很短, DPPIV 降解 GLP-1 后的无活性代谢物能与 GLP-1 受体结合拮抗活性 GLP-1 从而缩短了对 GLP-1 的生理反应。而 DPPIV 抑制剂能完全保护内源性甚至外源性的 GLP-1 不被 DPPIV 灭活, 极大的提高 GLP-1 的生理活性(5~10 倍), 由于 GLP-1 对胰腺胰岛素的分泌是一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 MK-0431 为已上市结构。

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)所示的哌嗪类化合物, 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:

Ar 是苯基, 该苯基是未取代的或者进一步被 1~5 个 R⁷ 所取代;

R¹ 选自氢原子、烷基、三氟甲基、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、杂芳基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 选自氢原子、卤素、氰基、氨基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-NR³R⁴、-NR³C(O)R⁴ 或 -NC(O)NR³R⁴, 其中环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基进一步被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、-NR³R⁴、-NR³C(O)R⁴、-C(O)NR³R⁴、-NC(O)NR³R⁴、-COR⁵ 或 -SO₂R⁶ 的取代基所取代;

R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 -SO₂R⁶, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、芳基、杂环烷基、-SO₂R⁶、-NR³R⁴、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

或者, R^3 和 R^4 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 元杂环上进一步被一个或多个选自卤素、烷基、芳基、杂芳基、羟基、羰基、氰基、烷氧基、羟烷基、杂环烷基或 $-NR^3R^4$ 的取代基所取代;

5 R^5 选自氢原子或烷基;

R^6 选自烷基或芳基, 其中芳基进一步被一个或多个烷基取代。

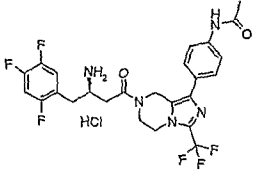
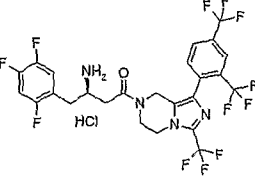
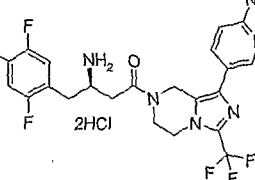
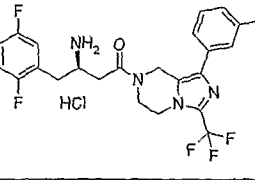
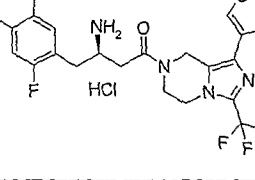
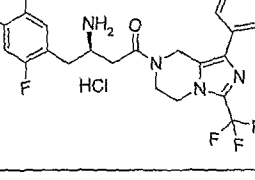
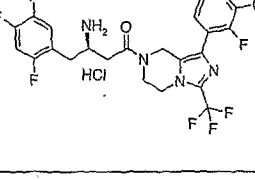
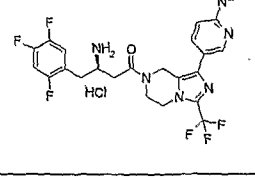
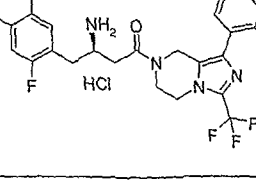
R^7 选自卤素、氰基、羟基、烷基或者烷氧基, 其中烷基或者烷氧基是未取代的或者进一步被一个或多个卤素取代。

10 本发明的典型化合物包括, 但不限于:

实施例	结构	命名
1		(R)-3-氨基-1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
2		(R)-3-氨基-1-(1-氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐
3		(R)-3-氨基-1-(1-环戊基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
4		(R)-3-氨基-1-(1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
5		(R)-3-氨基-1-(1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐
6		(R)-3-氨基-1-[1-(4-氨基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐

<p>7</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>8</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(4-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>9</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>10</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>11</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>12</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>13</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2,4-二氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>14</p>		<p>(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯腈三氟乙酸盐</p>
<p>15</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲基-噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>

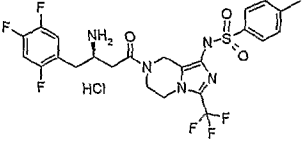
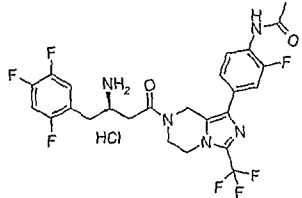
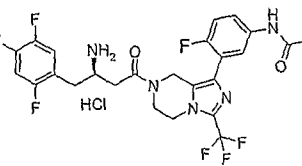
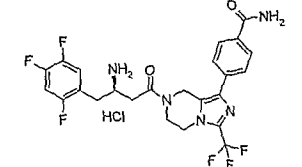
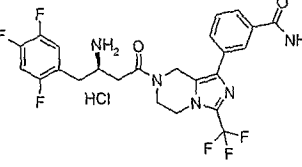
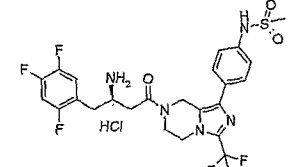
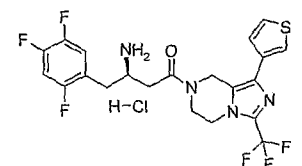
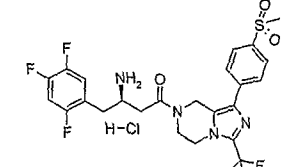
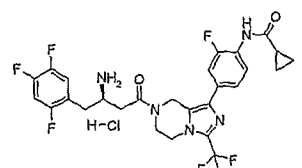
<p>16</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>17</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>18</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>19</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯咪唑[4,5-b]吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮三氟乙酸盐</p>
<p>20</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮三氟乙酸盐</p>
<p>21</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>22</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-吗啉-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>23</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(4-二甲氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮三氟乙酸盐</p>

<p>24</p>		<p>(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基)-乙酰胺盐酸盐</p>
<p>25</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2,4-二(三氟甲基)苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>26</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(6-氨基-吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>27</p>		<p>(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯乙腈盐酸盐</p>
<p>28</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(呋喃-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>29</p>		<p>(R)-2-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯乙腈盐酸盐</p>
<p>30</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>31</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(6-二甲氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>32</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>

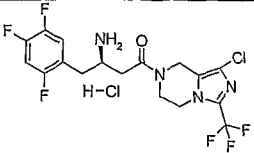
<p>33</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(5-吡啶-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>34</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>35</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(3-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>36</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(6-氯吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>37</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>38</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>39</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>40</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>41</p>		<p>(R)-3-氨基-1-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>

<p>42</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>43</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>44</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>45</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>46</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>47</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>48</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>49</p>		<p>(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-哌啶-2-酮盐酸盐</p>
<p>50</p>		<p>(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-乙酰胺盐酸盐</p>

<p>51</p>		<p>(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-甲酰胺盐酸盐</p>
<p>52</p>		<p>(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-吡咯烷-2-酮盐酸盐</p>
<p>53</p>		<p>(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-1,1-二甲基脲盐酸盐</p>
<p>54</p>		<p>(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-N-甲基乙酰胺盐酸盐</p>
<p>55</p>		<p>(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-甲磺酰胺盐酸盐</p>
<p>56</p>		<p>(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲磺酰胺盐酸盐</p>
<p>57</p>		<p>(R)-3-氨基-1-(1-二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>58</p>		<p>(R)-N-(5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-吡啶-2-基)-乙酰胺盐酸盐</p>
<p>59</p>		<p>(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐</p>

60		(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-4-甲基苯甲磺酰胺盐酸盐
61		(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟苯基)-乙酰胺盐酸盐
62		(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟苯基)-乙酰胺盐酸盐
63		(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐
64		(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐
65		(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基)-甲磺酰胺盐酸盐
66		(R)-3-氨基-1-[1-(噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐
67		(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲磺酰-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐
68		(R)-N-[4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟-苯基]-环丙基甲酰胺盐酸盐

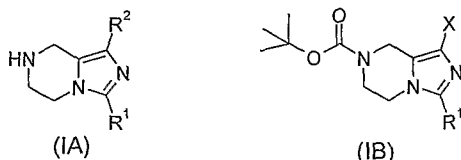
<p>69</p>		<p>(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-环丙基甲酰胺盐</p>
<p>70</p>		<p>(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-1-甲磺酰基-哌啶-4-羧胺盐酸盐</p>
<p>71</p>		<p>(R)-1-乙酰基-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-哌啶-4-羧胺盐</p>
<p>72</p>		<p>(R)-3-氨基-1-(1-噻吩-2-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>73</p>		<p>(R)-N-[3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基]-乙酰胺盐酸盐</p>
<p>74</p>		<p>(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐</p>
<p>75</p>		<p>(R)-5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-呋喃-2-甲醛盐酸盐</p>
<p>76</p>		<p>(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-腈盐酸盐</p>
<p>77</p>		<p>(R)-5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-N-甲基呋喃-2-羧胺盐酸盐</p>

78		(R)-3-氨基-1-(1-氯-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐
----	---	---

或它们药学上可接受的盐。

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。

5 本发明另一方面涉及通式化合物(IA)或通式化合物(IB)，它们为合成通式化合物(I)的中间体：



其中：

X 选自卤素；

10 R^1 选自氢原子、烷基、三氟甲基、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、杂芳基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；

15 R^2 选自氢原子、卤素、氰基、氨基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 或 $-NC(O)NR^3R^4$ ，其中环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基进一步被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NC(O)NR^3R^4$ 、 $-COR^5$ 或 $-SO_2R^6$ 的取代基所取代；

20 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $-SO_2R^6$ ，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、芳基、杂环烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^3R^4$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

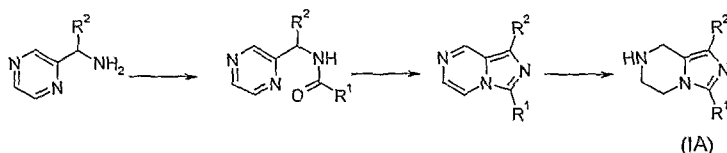
或者， R^3 和 R^4 一起形成一个 4~8 元杂环基，其中 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自卤素、烷基、芳基、杂芳基、羟基、羰基、氰基、烷氧基、羟烷基、杂环烷基或 $-NR^3R^4$ 的取代基所取代；

25 R^5 选自氢原子或烷基。

R^6 选自烷基或芳基，其中芳基进一步被一个或多个烷基取代。

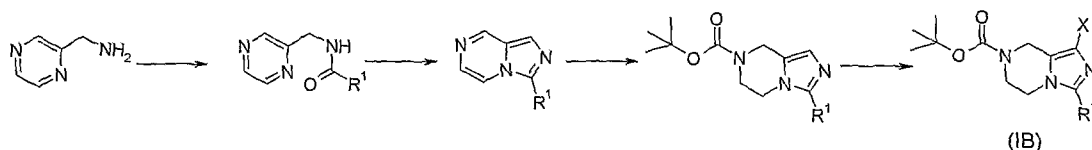
本发明的一个方面是涉及通式化合物(IA)和通式化合物(IB)的制备方法，包括以下步骤：

一种通式化合物(IA)的制备方法，该方法包括以下步骤：



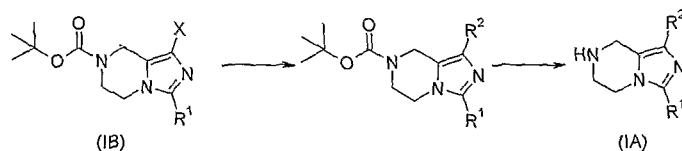
将原料 R^2 取代的吡嗪 2-甲胺与酸酐进行反应，生成的酰胺产物与三氯氧磷在室温下混合搅拌后，加入五氧化二磷，生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环，然后在 Pd/C 催化下，氢化还原生成通式化合物(IA)。

5 通式化合物(IB)的制备方法，该方法包括以下步骤：



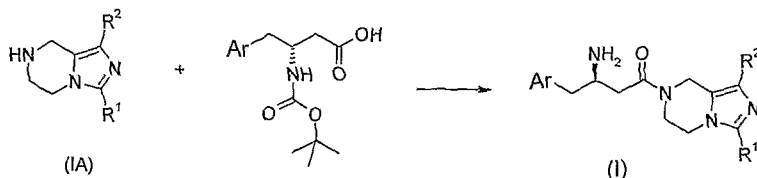
将原料吡嗪 2-甲胺与酸酐进行反应，生成的酰胺产物与三氯氧磷在室温下混合搅拌后，加入五氧化二磷，生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环，然后在 Pd/C 催化下，氢气还原后与二碳酸二叔丁酯反应生成叔丁氧基羰基保护的咪唑并[1,5-a]吡嗪产物，然后在 N-卤代琥珀酰亚胺条件下反应，得到通式化合物(IB)。

一种通式化合物(IA)的制备方法，该方法包括以下步骤：

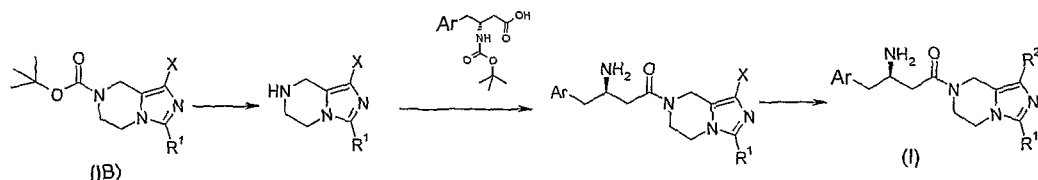


将通式化合物(IB)在钯类试剂催化下，与硼酸或硼酸酯在微波下反应，进行 Suzuki 偶联 (J.Am.Chem.Soc., 2007,129, 3358-3366 ; Chem. Soc. Rev., 2001,30,145-157), 或与取代胺类在催化条件下进行 Buchwald 偶联 (J.Am.Chem.Soc., 2002,124, 7421-7428; J.Am.Chem.Soc., 2001,123, 7727-7429), 得到产物在酸性条件下脱掉氨基的保护基，得到通式化合物(IA)。

在本发明的一个方面是通式(I)化合物的制备方法，该方法包括以下步骤：



20 通式化合物(IA)与 3-叔丁氧基羰基氨基-4-芳基-丁酸(WO03004498)在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯的条件下进行缩合，得到的产物在酸性条件下脱掉氨基保护基，得到通式化合物(I)。



25 通式化合物(IB)脱保护基后与 3-叔丁氧基羰基氨基-4-芳基-丁酸在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯的条件下进行反应，得到的缩合产物在钯类试剂催化

下，与硼酸或硼酸酯在微波下反应，进行 Suzuki 偶联(J.Am.Chem.Soc., 2007,129, 3358-3366; Chem. Soc. Rev., 2001,30,145-157)，得到通式化合物(I)；缩合产物也可以与取代胺类在催化条件下，进行 Buchwald 偶联(J.Am.Chem.Soc., 2002,124, 7421-7428; J.Am.Chem.Soc., 2001,123, 7727-7429)，得到通式化合物(I)；缩合产物
5 也可以在油浴中，以八羰基二钴和氯乙酸乙酯作为催化剂，在一氧化碳气氛下与醇反应，得到的取代羧酸酯化合物进一步水解成羧酸，与碳酸铵反应生成的酰胺，进一步脱水生成 R² 为氰基的通式化合物(I)。

本发明的一方面是通式化合物(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。其中所述的酸为磷酸盐、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。
10

本发明的一方面是一种药用组合物，其含有治疗有效剂量通式(I)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。

本发明的一方面是抑制二肽基肽酶 IV 催化活性的方法，其中包括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。
15

本发明的一方面是含有治疗有效剂量通式(I)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。
20

发明的详细说明

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、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、-SO₂R⁶、-NR³R⁴、-NR³C(O)R⁴、-C(O)NR³R⁴ 或 -NC(O)NR³R⁴。
25

“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、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、羧酸、羧酸酯、-COR⁵、
35

-SO₂R⁶、-NR³R⁴、-NR³C(O)R⁴、-C(O)NR³R⁴或-NC(O)NR³R⁴。

“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。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、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、羧酸、羧酸酯、-COR⁵、-SO₂R⁶、-NR³R⁴、-NR³C(O)R⁴、-C(O)NR³R⁴或-NC(O)NR³R⁴。

“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、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、羧酸、羧酸酯、-COR⁵、-SO₂R⁶、-NR³R⁴、-NR³C(O)R⁴、-C(O)NR³R⁴或-NC(O)NR³R⁴。

“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S(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、氨基、氰基、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、羧酸、羧酸酯、-COR⁵、-SO₂R⁶、-NR³R⁴、-NR³C(O)R⁴、-C(O)NR³R⁴或-NC(O)NR³R⁴。

“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。

“卤素”指氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

“三氟甲基”指-CF₃。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羧酸”指（烷基）C(=O)OH。

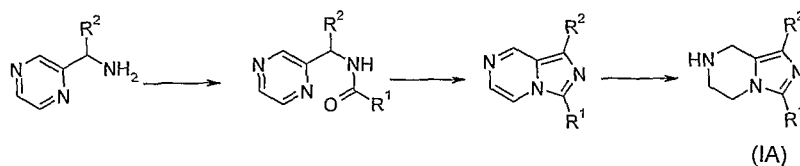
“羧酸酯”指（烷基）C(=O)O（烷基）。

“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。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

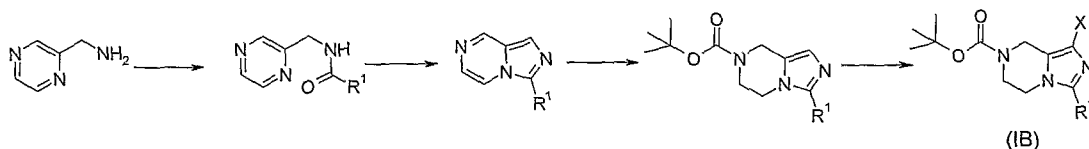
为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

5 本发明的通式化合物(IA)的制备方法，包括以下步骤：



将原料 R² 取代的吡嗪 2-甲胺与酸酐进行反应，生成的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，生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环，然后在 Pd/C 催化下，氢化还原生成通式化合物(IA)。

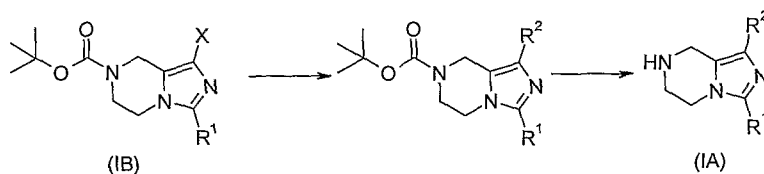
10 本发明的通式化合物(IB)的制备方法，包括以下步骤：



将原料吡嗪 2-甲胺与酸酐进行反应，生成的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，生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环，然后在 Pd/C 催化下，氢气还原后与二碳酸二叔丁酯反应生成叔丁氧基羰基保护的咪唑并[1,5-a]吡嗪产物，然后

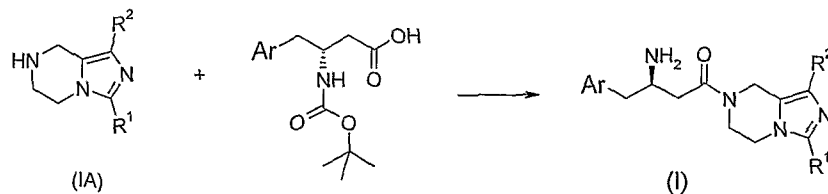
15 在 N-卤代琥珀酰亚胺条件下反应，得到通式化合物(IB)。

本发明的通式化合物(IA)的制备方法，包括以下步骤：



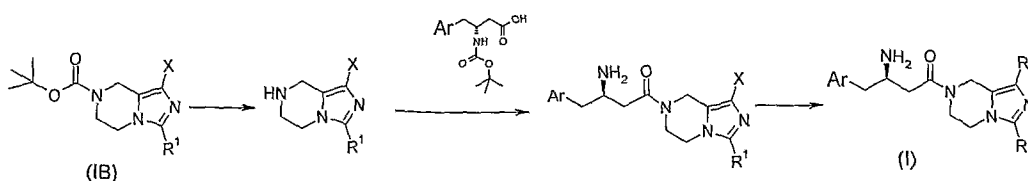
将通式化合物(IB)在钯类试剂催化下，与硼酸或硼酸酯在微波下反应，进行 Suzuki 偶联 (J.Am.Chem.Soc., 2007,129, 3358-3366 ; Chem. Soc. Rev., 2001,30,145-157), 或与取代胺类在催化条件下进行 Buchwald 偶联(J.Am.Chem.Soc., 2002,124, 7421-7428; J.Am.Chem.Soc., 2001,123, 7727-7429), 得到产物在酸性条件下脱掉氨基的保护基，得到通式化合物(IA)。

本发明的通式(I)化合物的制备方法，包括以下步骤：

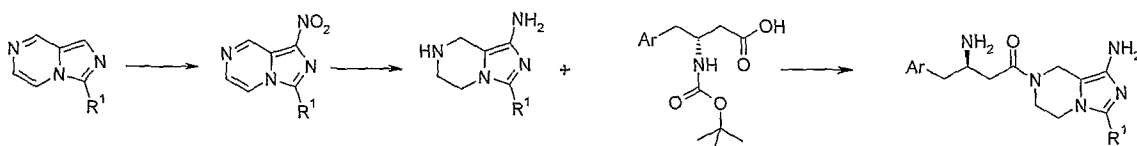


25 通式化合物(IA)与 3-叔丁氧基羰基氨基-4-芳基-丁酸(WO03004498)在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯的条件下进行缩合，得到的产物在酸性条件下脱掉氨基保护基，得到通式化合物(I)。

本发明的通式(I)化合物的制备方法, 包括以下步骤:



通式化合物(II)脱保护基后与 3-叔丁氧基羰基氨基-4-芳基-丁酸在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯的条件下进行反应, 得到的缩合产物在钨类试剂催化下, 进一步与硼酸或硼酸酯在微波下反应, 进行 Suzuki 偶联(J.Am.Chem.Soc., 2007,129, 3358-3366; Chem. Soc. Rev., 2001,30,145-157), 得到通式化合物(I); 缩合产物也可以与取代胺类在催化条件下, 进行 Buchwald 偶联(J.Am.Chem.Soc., 2002,124, 7421-7428; J.Am.Chem.Soc., 2001,123, 7727-7429), 得到通式化合物(I); 缩合产物也可以在油浴中, 以八羰基二钴和氯乙酸乙酯作为催化剂, 在一氧化碳气氛下与醇反应, 得到的取代羧酸酯化合物进一步水解成羧酸, 与碳酸铵反应生成的酰胺, 进一步脱水生成 R² 为氰基的通式化合物(I)。



将原料咪唑并[1,5-a]吡嗪环硝化得到硝基取代的咪唑并[1,5-a]吡嗪环, 然后在 Pd/C 催化下, 氢气还原生成氨基取代的咪唑并[1,5-a]吡嗪产物, 然后与 3-叔丁氧基羰基氨基-4-芳基-丁酸在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯的条件下, 室温搅拌过夜得到 R² 为氨基的通式化合物(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。

20

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 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)内标为三甲基硅烷(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;
DMSO-d₆: 六氘代二甲基亚砜;

30

CD₃OD: 氘代甲醇;

CDCl₃: 氘代氯仿;

Suzuki 偶联参考文献: J.Am.Chem.Soc., 2007,129, 3358-3366; Chem. Soc. Rev., 2001,30,145-157;

5 Buchwald 偶联参考文献: J.Am.Chem.Soc., 2002,124, 7421-7428 ; J.Am.Chem.Soc., 2001,123, 7727-7429.

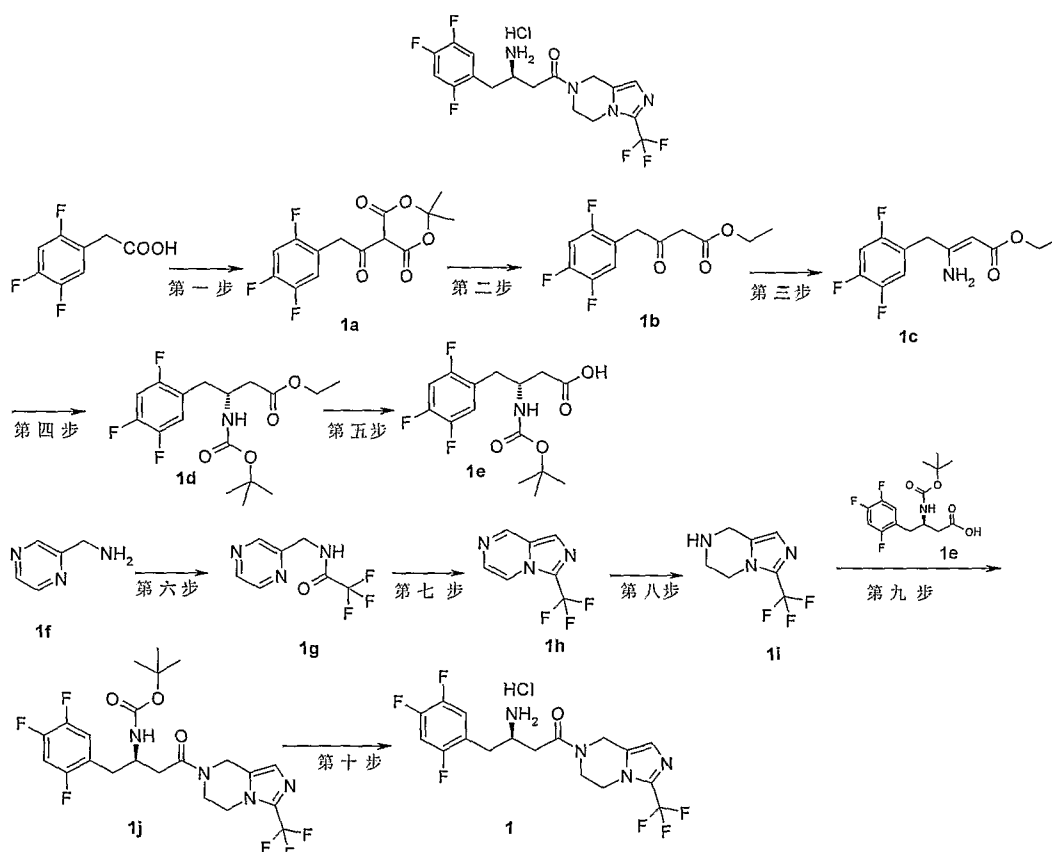
制备实施例:

实施例 1

(R)-3-氨基-1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸

10

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

15

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(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-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐(8.28 g, 43.2 mmol)的二氯甲烷溶液, 室温下搅拌 36 小时后, 用 5% 硫酸氢钠溶液(250 mL×7)和饱和氯化钠溶液洗涤反应液, 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 **1a**(11.4 g, 白色固体), 收率: 96%。

20

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

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 **1a**(15.72 g, 49.6 mmol) 搅拌下溶解于 280 mL 乙醇中，油浴 70°C 下搅拌过夜。冷却，减压浓缩除去反应液中溶剂，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物 3-氧代-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸乙酯 **1b**(12 g, 黄色液体)，收率：88%。

MS m/z (ESI): 259[M-1]。

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 **1b**(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，TLC 跟踪反应至原料消失后，蒸干溶剂，加入 100 mL 水，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，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得到的淡黄色固体，加入 50 mL 乙酸乙酯，在 80°C 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，得到标题产品 3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-2-烯酸乙酯 **1c**(19.5 g, 白色固体)，收率：80%。

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

第四步

(R)-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 **1c**(4.1 g, 15.8 mmol) 加入高压釜中，再加入 70 mL 甲醇(通氮气 1 小时后使用)，二碳酸二叔丁酯(3.8 g, 17.4 mmol)，氯(1,5-环辛二烯)铑(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°C 下，90Psi 的氢气中反应 24 小时，过滤，蒸干溶剂，在 50°C 下加入 34 mL 甲醇，完全溶解后加入 12 mL 水，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，抽干溶剂，得到标题产物(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸乙酯 **1d**(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

将(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸乙酯 **1d**(10 g, 27.7 mmol) 和氢氧化钠(3.32 g, 83 mmol) 搅拌下溶解于 100 mL 甲醇和 50 mL 水的混合溶剂中，在 30°C 下反应 4 小时后，减压浓缩除去部分溶剂，加入少量水，在冰浴下加入 10% 的硫酸氢钠溶液调节溶液 pH 为 2.5，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，用无水硫酸镁干燥，抽滤，减压浓缩滤液，用乙

酸乙酯/正己烷重结晶 2 次, 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 **1e**(9.7 g, 白色固体), 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 332.3[M-1]。

第六步

5 2,2,2-三氟-N-吡嗪-2-甲基-甲酰胺

将 C-吡嗪-2-甲胺 **1f**(1.0 g, 9.2 mmol)加入到反应瓶中, 冰浴冷却至 0°C, 滴加 10 mL 三氟乙酸酐, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 反应液减压浓缩, 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 **1g**(2.0 g, 棕色油状物), 收率: 69%。

10 MS m/z (ESI): 206.1[M+1]。

第七步

3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪

15 室温条件下, 将 2,2,2-三氟-N-吡嗪-2-甲基-甲酰胺 **1g** (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慢慢淬灭反应, 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, 抽滤, 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 **1h**(12.0 g, 黄色固体), 收率: 65%。

20 MS m/z (ESI): 188.0[M+1]。

第八步

3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪

25 将 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1h** (12.0 g, 64.2 mmol)搅拌下溶解于 150 mL 无水乙醇中, 加入 500 mg 10%钨/碳, 抽换气三次, 在氢气氛下搅拌过夜。用粗硅胶将反应液过滤, 除去催化剂, 减压蒸干滤液, 得到标题产物 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1i**(12.2 g, 棕色固体), 收率: 99%。

第九步

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

30 氮气氛下, 将 3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(8.6 g, 45 mmol)(根据 WO03004498 制备而得)、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, 再分别依次加入 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1i**(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, 薄层色谱跟踪反应原料消失, 旋蒸反应液, 除去溶剂, 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-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1j** (20.0 g, 白色固体), 收率: 88%。

第十步

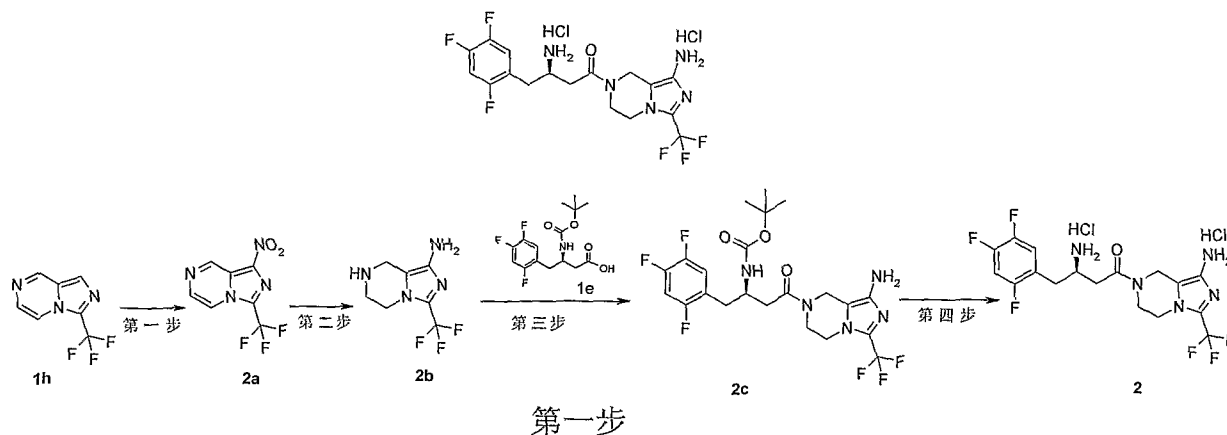
(R)-3-氨基-1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-3-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1j** (300 mg, 0.59 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 的 4.3N 氯化氢甲醇溶液, 室温下搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 蒸干溶剂, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 (R)-3-氨基-1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **1** (260 mg, 白色固体), 收率: 99%。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.08(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.80(t, 1H), 4.51-4.59 (m, 2H), 4.09(s, 1H), 3.97(s, 1H), 3.70(d, 2H), 3.56(s, 1H), 2.75-2.78(m, 2H), 2.59-2.64(d, 2H)

实施例 2

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



第一步

1-硝基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪

将 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1h** (2 g, 10.7 mmol) 加入到 25 mL 的单口烧瓶中, 搅拌下加入 5 mL 发烟硝酸和 5 mL 浓硫酸, 所得的混合物加热至 110°C, 搅拌反应 1.5 小时后反应完毕, 将反应液冷却至室温后, 倒入冰浴冷却的 50 mL 浓氨水中, 搅拌均匀后用乙酸乙酯萃取 (250 mL×3), 合并的有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-硝基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **2a** (250 mg, 棕色油状液体), 收率: 10%。

MS m/z (ESI): 233[M+1]

第二步

3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-1-胺

将 1-硝基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **2a** (250 mg, 1.05 mmol) 搅拌下溶解于 30 mL 无水乙醇中, 加入 100 mg 10%Pd/C, 抽换气三次, 在氢气氛下室温搅拌过夜, 用硅藻土将反应液过滤, 减压蒸干滤液, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-1-胺 **2b** (65 mg, 白色固体), 收率: 31.6%。

MS m/z (ESI): 207[M+1]

第三步

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

- 5 氮气氛围下，将 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-胺 **2b** (60 mg, 0.29 mmol) 搅拌下溶解于 20 mL 二氯甲烷中，室温下依次加入二异丙基乙胺 (85 μ L, 0.486 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e** (81 mg, 0.243 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (92 mg, 0.36 mmol)。室温下搅拌过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物 (R)-[3-(1-氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基 1]-氨基甲酸叔丁酯 **2c** (125 mg, 白色固体)，收率：98%。

MS m/z (ESI): 522[M+1]

第四步

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

- 将 (R)-[3-(1-氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基 1]-氨基甲酸叔丁酯 **2c** (125 mg, 0.24 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液，室温下搅拌过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，蒸干溶剂，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物 (R)-3-氨基-1-(1-氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮二盐酸盐 **2** (117 mg, 白色固体)，收率：98%。

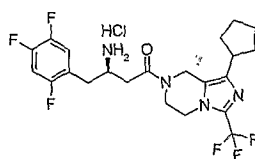
MS m/z (ESI): 422[M+1]

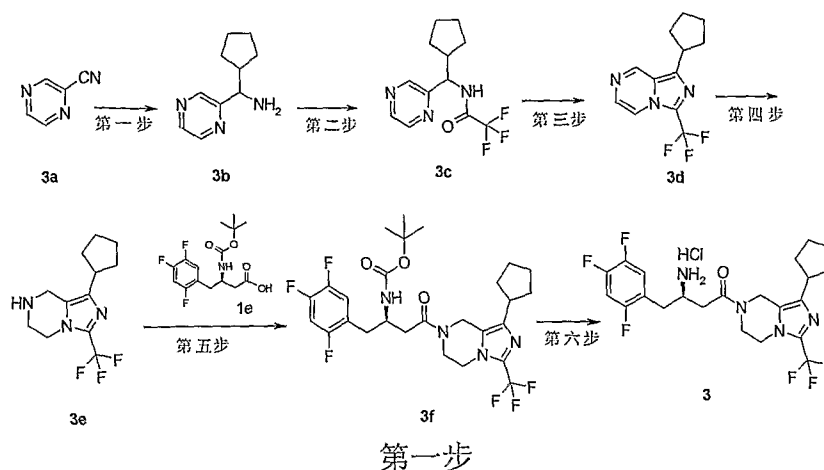
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.35(m, 1H), 7.18(m, 1H), 5.15(m, 2H), 4.25(m, 2H), 4.05(m, 2H), 3.91(s, 1H), 3.05(s, 2H), 2.92(m, 2H)

25

实施例 3

(R)-3-氨基-1-(1-环戊基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-
酮盐酸盐





第一步

3-环戊基-N*2*-亚乙基-N*1*-亚甲基-丙烯-1,2,3-三胺

将 2-氰基吡嗪 **3a** (6.3 g, 0.06 mol) 溶解于 80 mL 甲苯中, 冷却溶液至 -10°C , 缓慢滴加环戊基溴化镁 (33 mL, 66 mmol), 滴加完毕搅拌 30 分钟后, 向反应液中滴加 40 mL 异丙醇, 搅拌 30 分钟, 继续滴加 40 mL 乙醇, 0°C 下, 向反应液中加入硼氢化钠 (3.18 g, 84 mmol), 室温下搅拌过夜, 向反应液中加入丙酮、甲醇和水猝灭反应, 直至无气泡产生, 减压浓缩蒸掉大部分有机溶剂, 水相用乙酸乙酯萃取 (250 mL \times 3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 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-环戊基-N*2*-亚乙基-N*1*-亚甲基-丙烯-1,2,3-三胺 **3b** (1.5 g, 棕色油状液体), 收率: 15%。

MS m/z (ESI): 178[M+1]

第二步

N-(环戊基吡嗪-2-甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺

将 3-环戊基-N*2*-亚乙基-N*1*-亚甲基-丙烯-1,2,3-三胺 **3b** (5.2 g, 29 mmol) 加入到反应瓶中, 冰浴冷却至 0°C , 滴加 40 mL 三氟乙酸酐, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 反应液减压浓缩, 得到的黑色油状物 N-(环戊基吡嗪-2-甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺 **3c**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

1-环戊基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪

在冰浴冷却下, 将 N-(环戊基吡嗪-2-甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺 **3c** 滴加入 10 mL 三氯氧磷中, 迅速加入五氧化二磷 (2 g, 14.6 mmol), 加热回流 4 小时后反应完毕, 反应液减压浓缩, 加入 5 mL 水, 用浓氨水调 pH=9, 用乙酸乙酯 (150 mL \times 4) 萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 1-环戊基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **3d** (166 mg, 红色油状物), 收率: 25.7%。

MS m/z (ESI): 256[M+1]。

第四步

1-环戊基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪

将 1-环戊基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **3d** (166 mg, 0.65 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 无水乙醇中, 加入 40 mg 10%Pd/C, 抽换气三次, 在氢气氛下室温搅拌过夜, 用硅藻土将反应液过滤, 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-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **3e**(110 mg, 红色油状液体), 收率: 65%。

MS m/z (ESI): 260[M+1]

第五步

(R)-[3-(1-环戊基 1-3-三氟甲基-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

氮气氛下, 将 1-环戊基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **3e**(156 mg, 0.47 mmol) 搅拌下溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 室温下依次加入二异丙基乙胺(0.29 mL, 0.63 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(156 mg, 0.47 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(160 mg, 0.63 mmol), 室温下搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 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 1-3-三氟甲基-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 **3f**(254 mg, 白色固体), 收率: 94%。

MS m/z (ESI): 575[M+1]

第六步

(R)-3-氨基-1-(1-环戊基-3-三氟甲基-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-环戊基 1-3-三氟甲基-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 **3f**(254 mg, 0.44 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌 2 小时后反应完毕, 蒸干溶剂, 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-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **3**(216 mg, 白色固体), 收率: 96%。

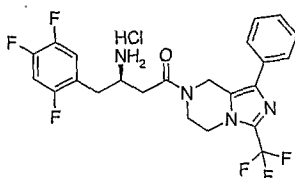
MS m/z (ESI): 475[M+1]

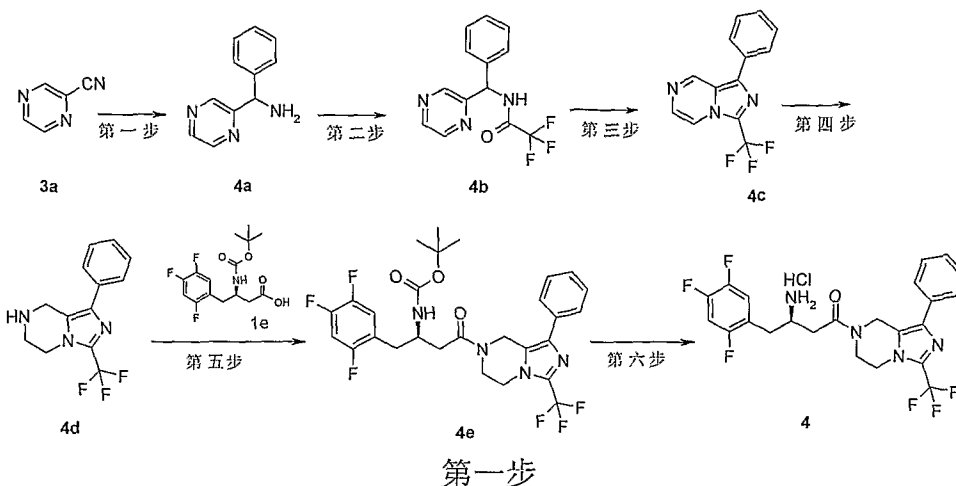
¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.39(q, 1H), 7.18-7.23(m, 1H), 4.27-4.37(d, 2H), 3.66-4.05 (m, 5H), 3.07-3.12(m, 3H), 2.89-2.96(m, 2H), 2.06(s, 2H), 1.86(s, 2H), 1.71(s, 4H)

30

实施例 4

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





N^{*}2*-亚乙基-N^{*}1*-亚甲基-3-苯基-丙烯-1,2,3-三胺

- 将 2-氰基吡嗪 **3a** (3.15 g, 0.03 mol) 溶解于 100 mL 甲苯中，冷却溶液至 -10°C，缓慢滴加苯基溴化镁 (11 mL, 33 mmol)，40 分钟后滴加完毕，搅拌 1 小时后，向反应液中滴加 40 mL 异丙醇，搅拌下继续加入硼氢化钠 (1.59 g, 42 mmol)，室温下搅拌过夜，向反应液中加入丙酮、甲醇和水猝灭反应，直至无气泡产生，减压浓缩蒸掉大部分有机溶剂，水相用乙酸乙酯萃取 (250 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 N^{*}2*-亚乙基-N^{*}1*-亚甲基-3-苯基-丙烯-1,2,3-三胺 **4a** (1.38 g, 棕色油状物)，收率：25%。

MS m/z (ESI): 186[M+1]

第二步

2,2,2-三氟-N-(苯基吡嗪-2-甲基)-三氟乙酰胺

- 将 N^{*}2*-亚乙基-N^{*}1*-亚甲基-3-苯基-丙烯-1,2,3-三胺 **4a** (650 mg, 3.5 mmol) 加入到反应瓶中，冰浴冷却至 0°C，滴加 5 mL 三氟乙酸酐，室温下搅拌 1 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，反应液减压浓缩，得到标题产物 2,2,2-三氟-N-(苯基吡嗪-2-甲基)-三氟乙酰胺 **4b** (950 mg, 棕色固体)，不经分离直接进行下一步反应。

20

第三步

1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪

- 在冰浴冷却下，将 2,2,2-三氟-N-(苯基吡嗪-2-甲基)-三氟乙酰胺 **4b** (940 mg, 3.5 mmol) 放入反应瓶中，向其中滴加 10 mL 三氟氧磷，迅速加入五氧化二磷 (994 mg, 7 mmol)，加热回流 4 小时后反应完毕，反应液减压浓缩，加入 5 mL 水，用浓氨水调 pH=9，用乙酸乙酯 (150 mL×4) 萃取，合并有机相，用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，收集有机相，用无水硫酸镁干燥，抽滤，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-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **4c** (700 mg, 黄色固体)，收率：76%。

25

MS m/z (ESI): 264[M+1]。

第四步

1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪

5 将 1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪 **4c**(300 mg, 1.14 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 无水乙醇中, 加入 90 mg 10%Pd/C, 抽换气三次, 在氢气氛下室温搅拌过夜, 用硅藻土将反应液过滤, 减压蒸干滤液, 得到粗品标题产物 1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪 **4d**(290 mg, 白色固体), 不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 268[M+1]

第五步

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

15 氮气氛下, 将 1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪 **4d**(150 mg, 0.5 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.35 mL, 2 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(167 mg, 0.5 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酸氯(191 mg, 0.75 mmol), 室温下搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物(R)-[3-氧代-3-(1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **4e**(310 mg, 白色固体), 不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 583[M+1]

20

第六步

(R)-3-氨基-1-(1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

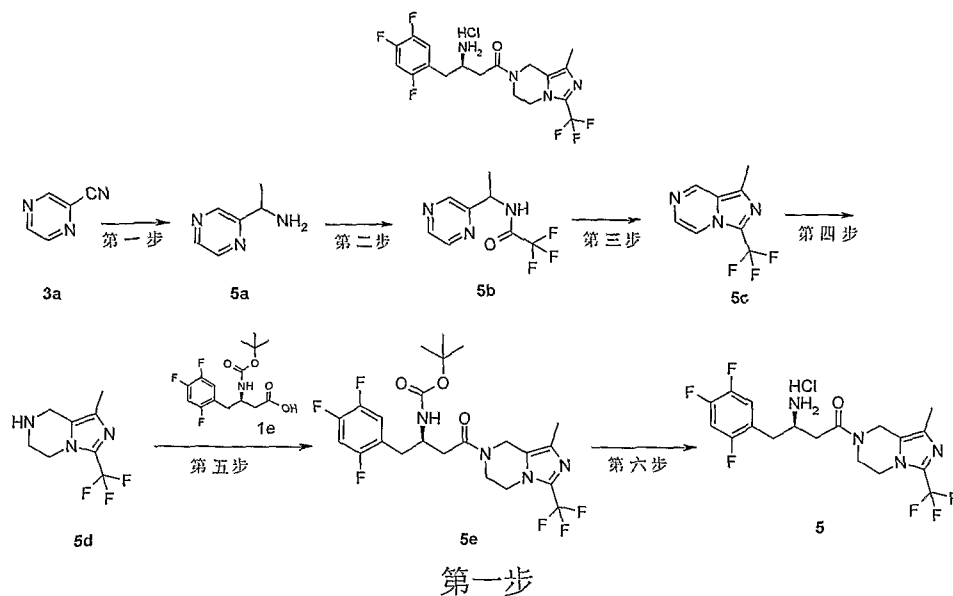
25 将(R)-[3-氧代-3-(1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **4e**(300 mg, 0.52 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌 2 小时后反应完毕, 蒸干溶剂, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **4**(200 mg, 白色固体), 收率: 74.3%。

MS m/z (ESI): 483[M+1]

30 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.61(d, 2H), 7.45(m, 2H), 7.36(m, 2H), 7.08-7.22 (m, 1H), 4.96-5.05(m, 2H), 4.27-4.36 (m, 2H), 3.90-4.10(m, 3H), 2.90-3.09(m, 4H)

实施例 5

(R)-3-氨基-1-(1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



N²-亚乙基-N¹-亚甲基-丁-1-烯-1,2,3-三胺

- 5 将 2-氰基吡嗪 **3a** (1.05 g, 10 mmol) 溶解于 30 mL 甲苯中, 冷却溶液至 -10°C, 缓慢滴加甲基溴化镁 (7.9 mL, 11 mmol), 30 分钟后滴加完毕, 搅拌反应 30 分钟后, 向反应液中滴加 12 mL 乙醇, 搅拌下继续加入硼氢化钠 (530 mg, 14 mmol), 室温下搅拌过夜, 在反应液中加入丙酮、甲醇和水猝灭反应, 直至无气泡产生。减压下蒸掉大部分有机溶剂, 水相用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 N²-亚乙基-N¹-亚甲基-丁-1-烯-1,2,3-三胺 **5a** (290 mg, 黄色油状物), 收率: 25%。

MS m/z (ESI): 124[M+1]

第二步

2,2,2-三氟-N-(1-吡嗪-2-乙基)-乙酰胺

- 15 将 N²-亚乙基-N¹-亚甲基-丁-1-烯-1,2,3-三胺 **5a** (2.6 g, 21.1 mmol) 加入到反应瓶中, 冰浴冷却至 0°C, 滴加 20 mL 三氟乙酸酐, 室温下搅拌反应 3 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 2,2,2-三氟-N-(1-吡嗪-2-乙基)-乙酰胺 **5b** (1.8 g, 棕红色油状液体), 收率: 38.9%。

20 MS m/z (ESI): 220[M+1]

第三步

1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪

- 25 在冰浴冷却下, 将 2,2,2-三氟-N-(1-吡嗪-2-乙基)-乙酰胺 **5b** (1.8 g, 8.2 mmol) 放入到反应瓶中, 向其中滴加 20 mL 三氯氧磷, 迅速加入五氧化二磷 (2.3 g, 16.4 mmol), 加热回流 5 小时后反应完毕, 反应液减压浓缩, 加入 5 mL 水, 用浓氨水调 pH=9, 用乙酸乙酯 (50 mL×5) 萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 收集有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 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-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **5c**(130 mg, 棕色油状液体), 收率: 76%。

MS m/z (ESI): 202[M+1]。

第四步

5 1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪

将 1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **5c**(170 mg, 0.85 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 无水乙醇中, 加入 35 mg 10%Pd/C, 抽换气三次, 在氢气氛下室温搅拌反应过夜, 用硅藻土将反应液过滤, 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-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪 **5d**(40 mg, 白色固体), 收率:

10 23.1%。

MS m/z (ESI): 206[M+1]

第五步

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

15 氮气氛下, 将 1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪 **5d**(40 mg, 0.2 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 室温下依次加入二异丙基乙胺(0.07 mL, 0.4 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(100 mg, 0.3 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(100 mg, 0.4 mmol), 室温下搅拌 2 小时反应完毕, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-(1-甲基-3-三氟

20 甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **5e**(310 mg, 黄色油状液体), 收率: 76.9%。

MS m/z (ESI): 521[M+1]

第六步

(R)-3-氨基-1-(1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

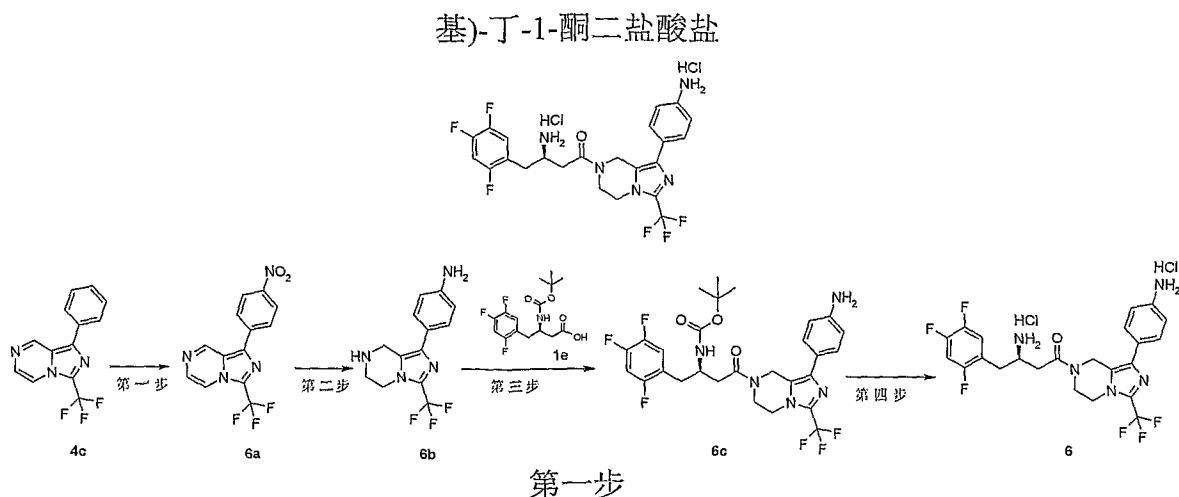
25 将(R)-[3-(1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **5e**(80 mg, 0.15 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌 2 小时后反应完毕, 蒸干溶剂, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-甲基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-

30 基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **5**(30 mg, 白色固体), 收率: 43.9%。

MS m/z (ESI): 421[M+1]
¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.39(m, 1H), 7.20(m, 1H), 4.82(m, 2H), 4.40(s, 1H), 4.31(s, 1H), 3.91-4.06(t, 3H), 3.10(m, 2H), 2.94(m, 2H), 2.31(m, 3H)

35 实施例 6

(R)-3-氨基-1-[1-(4-氨基苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄



5

1-(4-硝基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪

在冰浴冷却下，在 50 mL 的烧瓶中依次加入 2 mL 浓硝酸，2 mL 浓硫酸和 1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **4c**(220 mg, 0.836 mmol)，冰浴下搅拌 1 小时后反应完毕，将反应液滴加至冰浴冷却下的 100 mL 浓氨水中，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物 1-(4-硝基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **6a**(240 mg, 黄色固体)，不经分离直接进行下一步反应。

10

MS m/z (ESI): 309[M+1]

第二步

4-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-苯胺

15

将粗品 1-(4-硝基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **6a**(240 mg, 0.779 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 无水乙醇中，加入 72 mg 10%Pd/C，抽换气三次，在氢气氛下室温搅拌过夜，用硅藻土将反应液过滤，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 4-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-苯胺 **6b**(150 mg, 白色固体)，收率：68.5%。

20

MS m/z (ESI): 283[M+1]

第三步

(R)-{3-[1-(4-氨基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

25

氮气氛下，将 4-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-苯胺 **6b**(150 mg, 0.5 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中，依次加入二异丙基乙胺(0.35 mL, 2 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(167 mg, 0.5 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(191 mg, 0.75 mmol)，室温下搅拌反应过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 (R)-{3-[1-(4-氨基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **6c**(150 mg, 白色固体)，收率：50.1%。

30

MS m/z (ESI): 598[M+1]

第四步

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

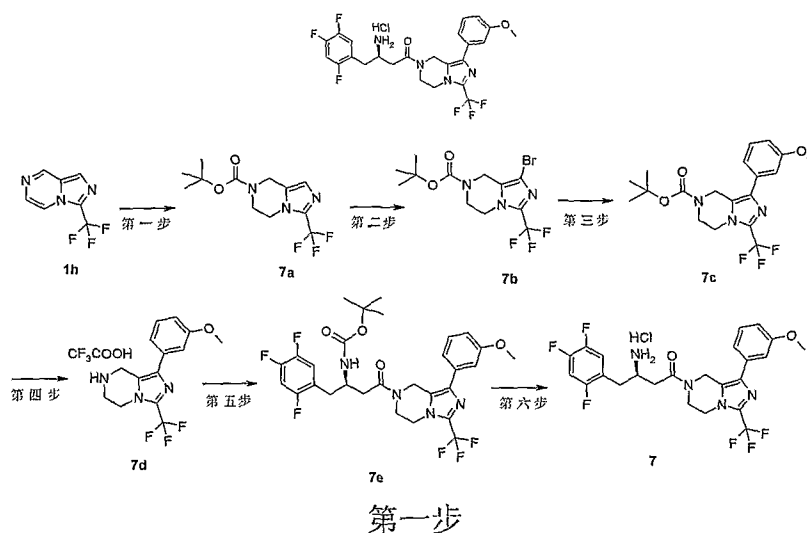
- 5 将(R)-{3-[1-(4-氨基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **6c** (250 mg, 0.42 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌 2 小时后反应完毕, 蒸干溶剂, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-苯基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二盐酸盐 **6** (150 mg, 白色固体), 收率: 62.5%。

10 MS m/z (ESI): 498[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.80(d, 2H), 7.48(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.97-5.07(m, 2H), 4.27-4.37 (m, 2H), 3.85-4.09(m, 3H), 2.93-3.10(m, 4H)

实施例 7

- 15 (R)-3-氨基-1-[1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



- 20 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪 **1h** (3.5 g, 18.7 mmol) 溶解于 50 mL 乙醇中, 搅拌下加入 0.5 g Pd/C, 抽换气三次, 在氢气氛下搅拌过夜, 反应完毕, 用硅藻土将反应液过滤, 减压蒸干滤液, 得到的残留物用 100 mL 乙醇洗涤, 搅拌下向得到的溶液中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, 得到标题产物 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7a** (3.7 g, 白色固体), 收率: 68%。

第二步

1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

在 100 mL 干燥的烧瓶中加入 3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7a**(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, 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-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(220 mg, 白色固体), 收率: 57.8%。

第三步

1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(300 mg, 0.81 mmol), 3-甲氧基苯硼酸(133.6 mg, 0.89 mmol), 四三苯基磷化铯(92.8 mg, 0.083 mmol), 碳酸钾(220.8 mg, 1.62 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 在氩气保护下, 120°C, 在微波下反应 15 分钟后, 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, 得到标题产物 1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7c**(300 mg, 白色固体), 收率: 93.5%。
MS m/z (ESI): 398[M+1]

第四步

1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐

将 1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7c**(300 mg, 0.756 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加三氟乙酸(2.6 g, 22.6 mmol), 所得的溶液继续搅拌 5 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物 1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **7d**(300 mg, 黄色油状物), 不经分离直接进行下一步反应。

第五步

(R)-{3-[1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下, 将 1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **7d**(271 mg, 0.81 mmol)搅拌下溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.49 g, 4.9 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(310 mg, 0.81 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(200 mg, 1.21 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, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **7e**(215 mg, 白色固体), 收率: 45%。

MS m/z (ESI): 613[M+1]

第六步

(R)-3-氨基-1-[1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **7e**(215 mg, 0.35 mmol)溶解于 4 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 搅拌反应 2 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(3-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **7**(140 mg, 黄色固体), 收率: 72.6%。

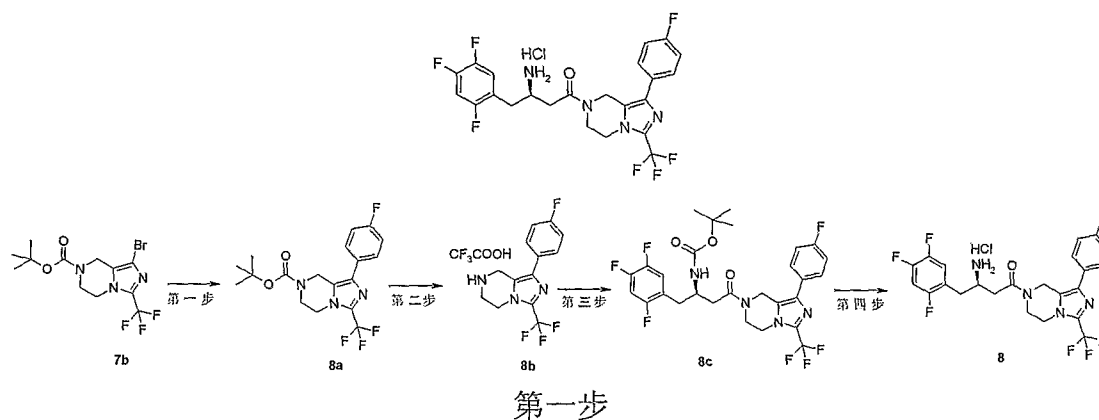
MS m/z (ESI): 513[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 6.91-7.37(m, 6H), 4.82-5.04(m, 2H), 4.26-4.34(t, 3H), 3.84-3.98 (m, 6H), 1.28-1.32(m, 3H)

10

实施例 8

(R)-3-氨基-1-[1-(4-氟苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



15

1-(4-氟苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(200 mg, 0.54 mmol), 4-氟苄硼酸(83 mg, 0.594 mmol), 四三苯基膦化钯(62 mg, 0.054 mmol), 碳酸钾(149 mg, 1.08 mmol), 1.5 mL 乙二醇二甲醚和 1.5 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 在氩气保护下, 120°C, 在微波下反应 10 分钟后, 反应完毕, 反应液用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 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-(4-氟苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **8a**(250 mg, 白色固体), 收率: 60%。

MS m/z (ESI): 386[M+1]

第二步

1-(4-氟苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐

将 1-(4-氟苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **8a**(250 mg, 0.649 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 11 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌 1.5 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物 1-(4-氟苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **8b**(450 mg, 黄色固体), 不经分离直接进行下一步反应。

30

第三步

(R)-{3-[1-(4-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下, 将 1-(4-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **8b**(450 mg, 0.649 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.51 g, 3.9 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(216 mg, 0.65 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(248 mg, 0.975 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时后, 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)-{3-[1-(4-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **8c**(330 mg, 白色固体), 收率: 84%。
MS m/z (ESI): 601[M+1]

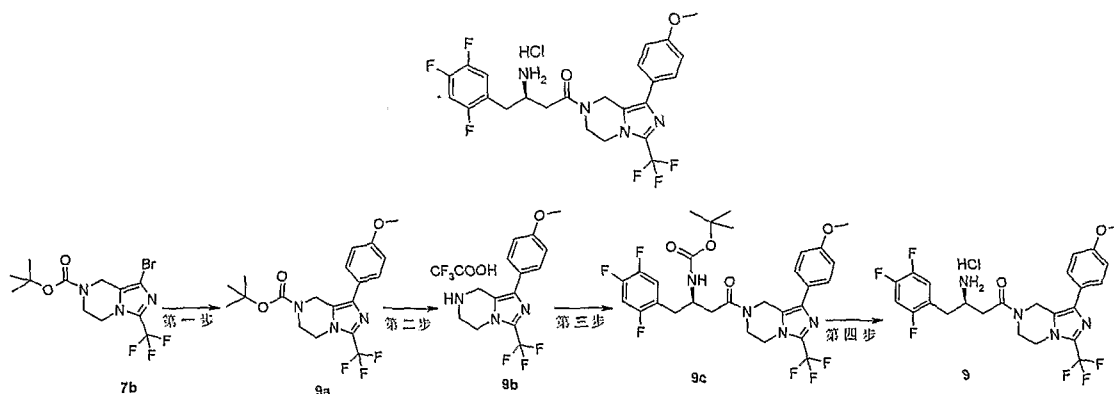
第四步

(R)-3-氨基-1-[1-(4-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(4-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **8c**(330 mg, 0.55 mmol) 溶解于 5 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 搅拌反应 2 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(4-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **8**(60 mg, 黄色固体), 收率: 20.3%
MS m/z (ESI): 501[M+1]
¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.63(d, 2H), 7.35(m, 1H), 7.19(m, 3H), 4.94-5.08(m, 2H), 4.27-4.35 (m, 2H), 3.90-4.10(m, 3H), 2.95-3.08(m, 4H)

实施例 9

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(370 mg, 1 mmol), 4-

甲氧基苯硼酸(167 mg, 1.7 mmol), 四三苯基磷化铟(116 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾(276 mg, 2 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 在氩气保护下, 120°C, 微波下反应 12 分钟后, 反应完毕, 反应液用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 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-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **9a**(250 mg, 白色固体), 收率: 63%。

MS m/z (ESI): 398[M+1]

第二步

1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪

10 将 1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **9a**(250 mg, 0.629 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加三氟乙酸(1.5 mL, 18.9 mmol), 所得的溶液继续搅拌 1 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **9b**(400 mg, 黄色固体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

15 第三步

(R)-{3-[1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下, 将 1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **9b**(400 mg, 0.63 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.49 g, 3.78 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(210 mg, 0.63 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(240 mg, 0.945 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **9c**(280 mg, 黄色固体), 收率: 72.7%。

MS m/z (ESI): 613[M+1]

第四步

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

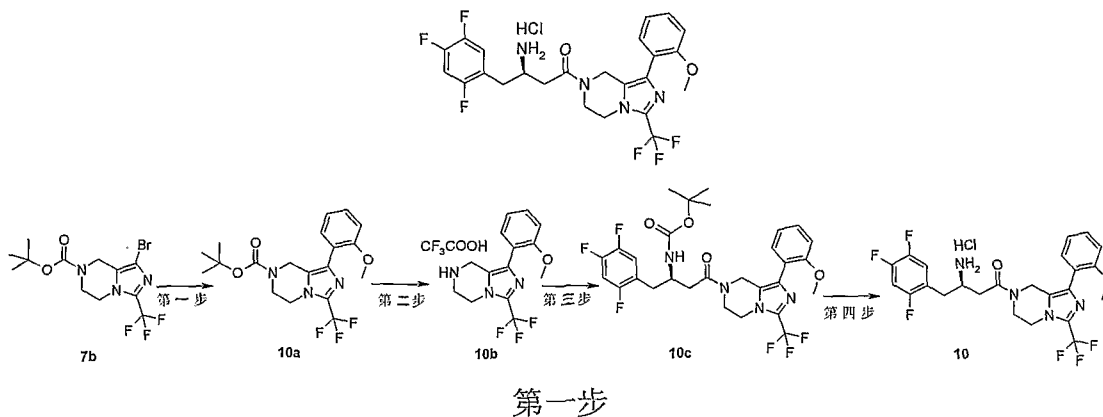
30 将(R)-{3-[1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **9c**(280 mg, 0.45 mmol)溶解于 5 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 溶液在搅拌下反应 2 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **9**(120 mg, 黄色固体), 收率: 48%

MS m/z (ESI): 513[M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.53(d, 2H), 7.10-7.45(m, 2H), 7.03(m, 2H), 4.92-5.01(m, 2H), 4.28-4.37 (m, 2H), 3.83-4.10(m, 6H), 2.90-3.10(m, 4H)

实施例 10

- 5 (R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

- 10 1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(370 mg, 1 mmol), 2-甲氧基苯硼酸(167 mg, 1.1 mmol), 四三苯基膦化钨(116 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾(276 mg, 2 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 120℃; 在微波下反应 50 分钟后, 反应完毕, 反应液用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 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-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **10a**(300 mg, 白色固体), 收率: 75%。

MS m/z (ESI): 398[M+1]

第二步

- 20 1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪

将 1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **10a**(300 mg, 0.756 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加三氟乙酸(2.6 g, 22.6 mmol), 所得的溶液继续搅拌 1 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到黄色粘稠状标题产物 1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **10b**, 产物不经分离直接进行下一步反应。

第三步

- (R)-{3-[1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氩气氛下, 将 1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **10b**(308 mg, 0.75 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(303 mg, 3 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(250 mg, 0.75 mmol)和

双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(286 mg, 1.12 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时后, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **10c**(380 mg, 黄色固体), 收率: 82.8 %。

MS m/z (ESI): 613[M+1]

第四步

(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

10 将(R)-{3-[1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **10c**(380 mg, 0.62 mmol)溶解于 4 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 溶液在搅拌下反应 2 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **10**(100 mg, 黄色固体), 收率: 31%。

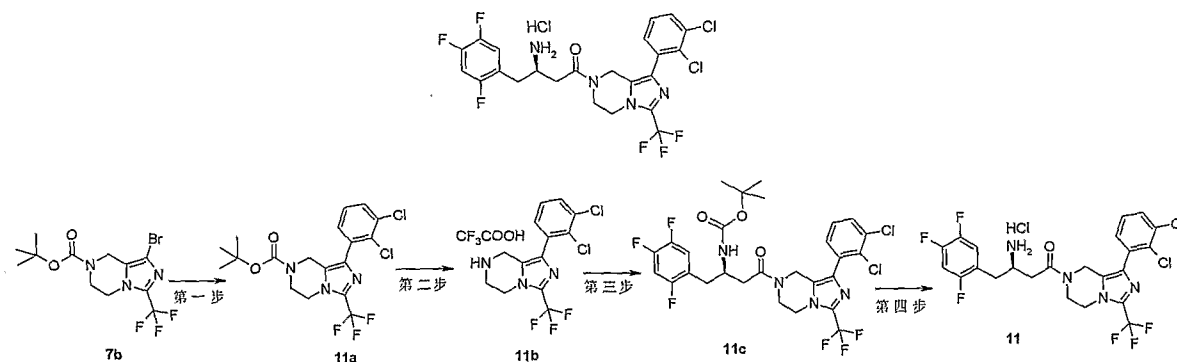
MS m/z (ESI): 513[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.33(bs, 2H), 7.57(m, 1H), 7.47(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.11(m, 1H), 7.03(m, 1H), 4.65(m, 2H), 4.18-4.32(m, 2H), 3.84-3.95(m, 5H), 3.73(s, 1H), 2.76-3.17(m, 4H)

20

实施例 11

(R)-3-氨基-1-[1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



25

第一步

1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

30 将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(370 mg, 1 mmol), 2,3-二氯苯硼酸(210 mg, 1.1 mmol), 四三苯基膦化钾(116 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾(276 mg, 2 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 120°C, 在微波下反应 15 分钟后, 反应完毕, 反应液用乙酸乙酯萃取(15 mL×3),

合并有机相，用无水硫酸镁干燥，抽滤，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-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **11a**(220 mg, 黄色固体)，收率：50%。

MS m/z (ESI): 398[M+1]

5

第二步

1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪

将 1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **11a**(220 mg, 0.504 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，搅拌下滴加三氟乙酸(1.72 g, 15.1 mmol)，所得的溶液继续搅拌 1 小时后反应完毕，减压浓缩反应液，得到黄色粘稠状标题产物 1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **11b**，产物不经分离直接进行下一步反应。

10

第三步

(R)-{3-[1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下，将 1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **11b**(225 mg, 0.5 mmol)搅拌下溶解于 8 mL 二氯甲烷中，依次加入三乙胺(202 mg, 2 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(167 mg, 0.5 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(191 mg, 0.75 mmol)，室温下搅拌 1.5 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-{3-[1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **11c**(290 mg, 黄色固体)，收率：89.2%。

15

20

MS m/z (ESI): 651[M+1]

第四步

(R)-3-氨基-1-[1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

25

将(R)-{3-[1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **11c**(290 mg, 0.45 mmol)溶解于 4 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中，溶液在搅拌下反应 2 小时后反应完毕，减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2,3-二氯苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **11**(100 mg, 黄色固体)，收率：38%

30

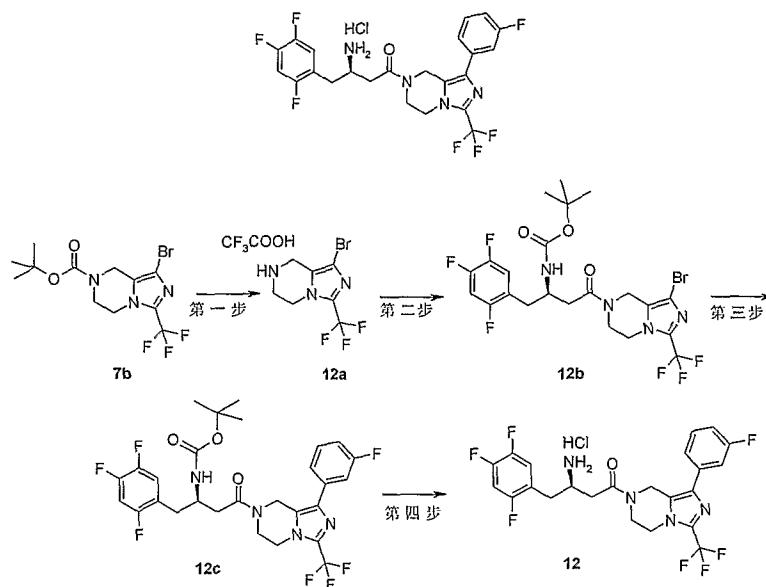
MS m/z (ESI): 551[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.21 (bs, 2H), 7.72(d, 2H), 7.43-7.56(m, 3H), 4.68(d, 2H), 4.36(m, 2H), 3.95(s, 2H), 3.62(s, 1H), 2.90-3.10(m, 4H)

35

实施例 12

(R)-3-氨基-1-[1-(3-氟苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



5

第一步

1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b** (2.6 g, 7.02 mmol) 溶解于 40 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三氟乙酸 (16 mL, 211 mmol), 所得溶液在室温下搅拌 30 分钟后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到黄色粘稠状标题产物 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **12a**, 不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 272[M+1]

第二步

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

将粗品 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **12a** 溶解于 70 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺 (4.9 mL, 35.1 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酸 **1c** (2.34 g, 7.02 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (2.68 g, 10.5 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b** (3 g, 白色固体), 收率: 70%。

第三步

(R)-{3-[1-(3-氟苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将 (R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b** (100 mg, 0.171 mmol), 3-氟苯硼酸 (26 mg, 0.188 mmol), 四三苯基磷化铯 (20 mg, 0.0171 mmol), 碳酸钾 (47 mg, 0.342 mmol), 2 mL 乙二醇

二甲醚和 2 mL 水放入 10 mL 微波反应管中，氩气保护下，140℃，在微波下反应 15 分钟后，反应完毕，向反应液中加入 5 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，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)-{3-[1-(3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **12c**(84 mg, 白色固体)，收率：81%。
MS m/z (ESI): 601[M+1]

第四步

(R)-3-氨基-1-[1-(3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

10 将(R)-{3-[1-(3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **12c**(84 mg, 0.2 mmol)溶解于 3 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中，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，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **12**(70 mg, 白色固体)，收率：93.3%。

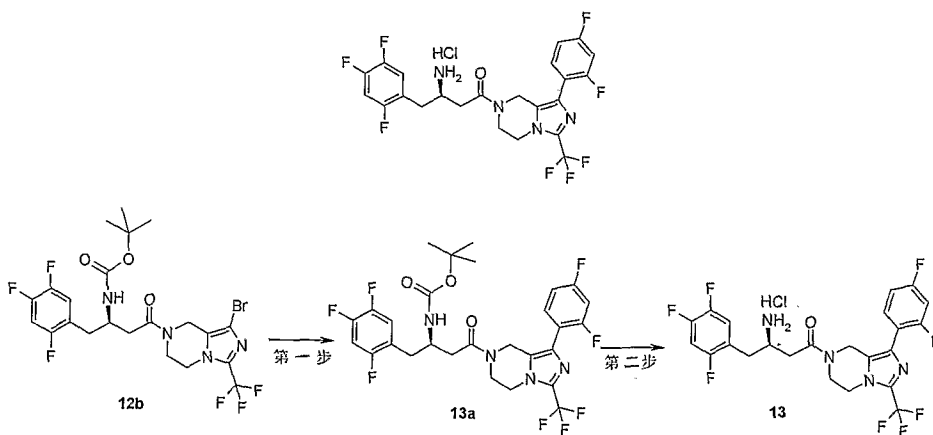
MS m/z (ESI): 501[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.07-7.48(m, 6H), 4.97-5.10(m, 2H), 4.27-4.35(m, 2H), 3.89-4.10(m, 3H), 2.84-3.08(m, 4H)

20

实施例 13

(R)-3-氨基-1-[1-(2,4-二氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



25

第一步

(R)-{3-[1-(2,4-二氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

在氩气保护下，将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b** (100 mg, 0.171 mmol)，2,4-二氟苯硼酸(30 mg, 0.188 mmol)，四三苯基磷化钾(20 mg, 0.0171 mmol)，碳酸钾(47 mg, 0.342
30

mmol), 1 mL 乙二醇二甲醚和 1 mL 水放入 10 mL 微波反应管中, 120°C, 在微波下反应 20 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(2,4-二氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **13a**(50 mg, 白色固体), 收率: 48%。

MS m/z (ESI): 619[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2,4-二氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(2,4-二氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **13a**(50 mg, 0.08 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 加入 2.5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 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)-3-氨基-1-[1-(2,4-二氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **13**(40 mg, 白色固体), 收率: 81%。

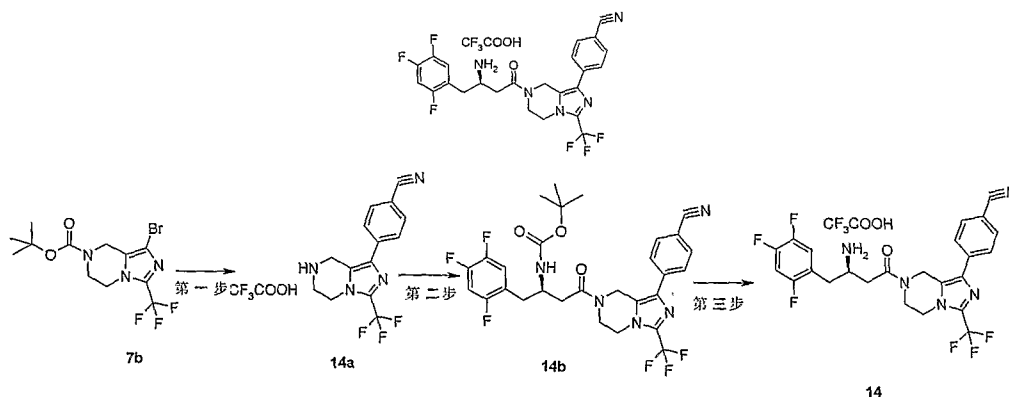
MS m/z (ESI): 519[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.62(m, 2H), 7.38(m, 2H), 7.05-7.18 (m, 3H), 4.75-4.80(m, 2H), 4.28-4.37(m, 2H), 3.98-4.07(m, 2H), 3.87(s, 1H), 2.75-3.23(m, 4H)

20

实施例 14

(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苄腈三氟乙酸盐



25

第一步

4-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苄腈三氟乙酸盐

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(370 mg, 1 mmol), 4-氰基苯硼酸(161.7 mg, 1.1 mmol), 四三苯基磷化钾(116 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾(276 mg, 2 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 120°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色

30

谱法纯化所得残余物，将得到的黄色油状物溶解于 30 mL 二氯甲烷中，搅拌下滴加三氟乙酸(2.6 g, 22.6 mmol)，所得的溶液继续搅拌半小时后反应完毕，减压浓缩反应液，得到粗品标题产物 4-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苄腈三氟乙酸盐 **14a**(270 mg, 黄色油状物)，不经分离直接进行下一步反应。

5

第二步

(R)-{3-[1-(4-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下，将 4-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苄腈三氟乙酸盐 **14a**(251 mg, 0.85 mmol) 搅拌下溶解于 20 mL 二氯甲烷中，依次加入二异丙基乙胺(404 mg, 4 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(283 mg, 0.85 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(323 mg, 1.28 mmol)，室温下搅拌反应 3 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，得到标题产物(R)-{3-[1-(4-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **14b**(400 mg, 白色固体)，收率：77.5%。

15 MS m/z (ESI): 608[M+1]

第三步

(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苄腈三氟乙酸盐

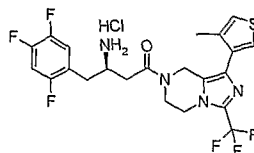
将(R)-{3-[1-(4-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **14b**(400 mg, 0.66 mmol) 溶解于 4 mL 二氯甲烷中，搅拌下加入 5 mL 三氟乙酸，半个小时后反应完毕，减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苄腈三氟乙酸盐 **14**(200 mg, 白色固体)，收率：48.9%。

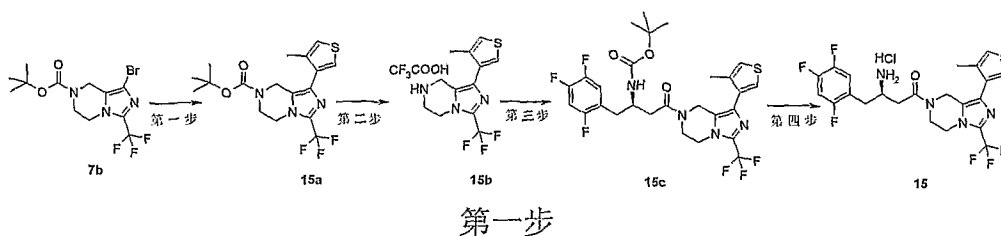
25 MS m/z (ESI): 509[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.79-7.85(m, 4H), 7.21-7.32(m, 2H), 5.01-5.10(m, 2H), 4.27-4.35 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.02-3.30(m, 3H), 2.82(m, 1H)

实施例 15

30 (R)-3-氨基-1-[1-(4-甲基-噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐





第一步

1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b** (370 mg, 1 mmol), 5-甲基噻吩-2-基硼酸 (170 mg, 1.2 mmol), 四三苯基磷化钼 (116 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾 (276 mg, 2 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 120°C, 在微波下反应 20 分钟后, 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, 得到标题产物 1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **15a** (250 mg, 黄色油状物), 收率: 67.6%。

MS m/z (ESI): 388[M+1]

第二步

1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪

将 1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **15a** (250 mg, 0.65 mmol) 溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加三氟乙酸 (1.2 mL, 16 mmol), 所得的溶液继续搅拌 3 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到黄色油状液体粗品标题产物 1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪 **15b**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

(R)-{3-[1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氩气氛下, 将 1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪 **15b** (187 mg, 0.65 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺 (0.57 mL, 3.25 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e** (217 mg, 0.65 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (254 mg, 1 mmol), 室温下搅拌反应 6 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 (R)-{3-[1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **15c** (220 mg, 无色油状液体), 收率: 56.2%。

MS m/z (ESI): 603[M+1]

第四步

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将 (R)-{3-[1-(4-甲基噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代

-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **15c**(220 mg, 0.36 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌反应过夜, 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-(4-甲基-噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **15**(100 mg, 白色固体), 5 收率: 50%。

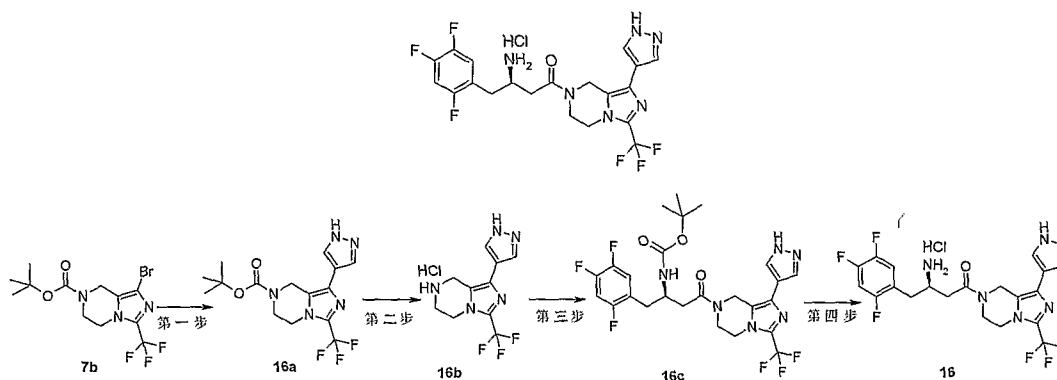
MS m/z (ESI): 504[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.37(dd, 1H), 7.17(dd, 1H), 7.10-7.36(m, 2H), 4.80-4.92 (m, 2H), 4.52(t, 1H), 4.29(t, 1H), 4.01-4.10(m, 2H), 3.50-3.64(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.63-2.70(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.07(m, 1H)

10

实施例 16

(R)-3-氨基-1-[1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



15

第一步

1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(740 mg, 2 mmol), 4-吡唑硼酸(246 mg, 2.2 mmol), 四三苯基磷化钙(232 mg, 0.2 mmol), 碳酸钾(540 mg, 4 mmol), 5 mL 乙二醇二甲醚和 5 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 140℃, 在微波下反应 50 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 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-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **16a**(80 mg, 白色固体), 收率: 11.2%。

20

MS m/z (ESI): 358[M+1]

25

第二步

1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪盐酸盐

将 1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **16a**(80 mg, 0.224 mmol)溶解于 5 mL 4.1N 氯化氢甲醇溶液中, 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, 得到黄色油状液体粗品标题产物 1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪盐酸盐 **16b**, 不经分离直接进行下一步反

30

应。

第三步

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

5 氮气氛下, 将 1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪盐酸盐 **16b**(64.6 mg, 0.22 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(113.7 mg, 0.88 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(73.3 mg, 0.22 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(84 mg, 0.33 mmol), 室温下搅拌反应过夜, 反应
10 完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-氧代-3-[1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **16c**(60 mg, 白色固体), 收率: 47.7%。

MS m/z (ESI): 573[M+1]

第四步

(R)-3-氨基-1-[1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

15

将 (R)-{3-氧代-3-[1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **16c**(60 mg, 0.1 mmol) 溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌反应过夜, 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-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **16**(30 mg, 无色油状液体),
20 收率: 63.5%。

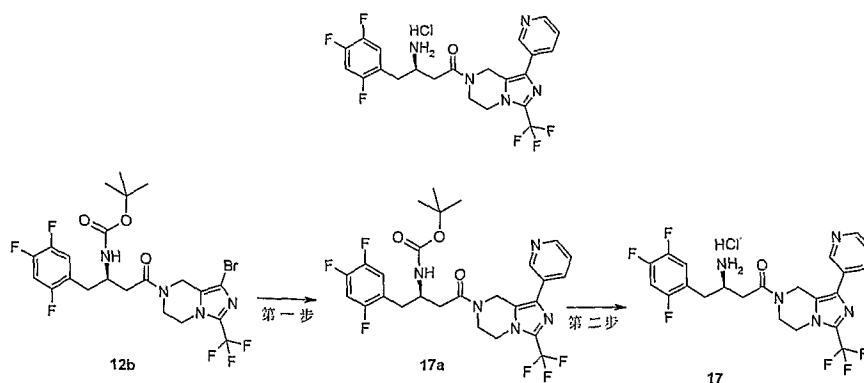
MS m/z (ESI): 473[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (s, 3H), 7.95(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.50-7.60(m, 2H), 4.74-4.91(m, 2H), 4.27(m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.94(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.09(m,
25 1H), 2.98(m, 2H), 2.84(m, 1H)

实施例 17

(R)-3-氨基-1-[1-(吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

30



第一步

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

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(204 mg, 0.171 mmol), 3-吡啶硼酸(47 mg, 0.382 mmol), 四三苯基磷化铟(38 mg, 0.035 mmol), 碳酸钾(96 mg, 0.348 mmol), 2.5 mL 乙二醇二甲醚和 2.5 mL 水放入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 140°C, 在微波下反应 20 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 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-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **17a**(120 mg, 黄色固体), 收率: 60%。

MS m/z (ESI): 584[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-(1-吡啶-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-氧代-3-(1-吡啶-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **17a**(120 mg, 0.2 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌反应过夜, 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-(吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **17**(50 mg, 黄色固体), 收率: 48.2%。

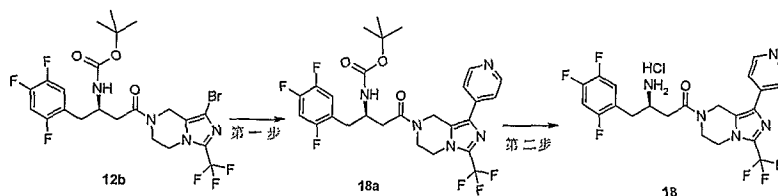
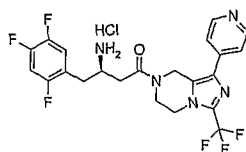
MS m/z (ESI): 484[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 9.10(d, 1H), 8.72(m, 2H), 8.05(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.18(m, 1H), 5.14(m, 2H), 4.34(m, 2H), 4.05(m, 2H), 3.91(s, 1H), 2.86-3.11(m, 4H)

25

实施例 18

(R)-3-氨基-1-[1-(吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



30

第一步

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

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(102 mg, 0.174 mmol), 4-吡啶硼酸(23.5 mg, 0.191 mmol), 四三苯基磷化钨(19 mg, 0.0174 mmol), 碳酸钾(48 mg, 0.348 mmol), 2 mL 乙二醇二甲醚和 2 mL 水放入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 140°C, 在微波下反应 20 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 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-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **18a**(90 mg, 白色固体), 收率: 90%。

MS m/z (ESI): 584[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-(1-吡啶-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-氧代-3-(1-吡啶-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **18a**(90 mg, 0.15 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌反应过夜, 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-(吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **18**(20 mg, 无色油状液体), 收率: 25.6%。

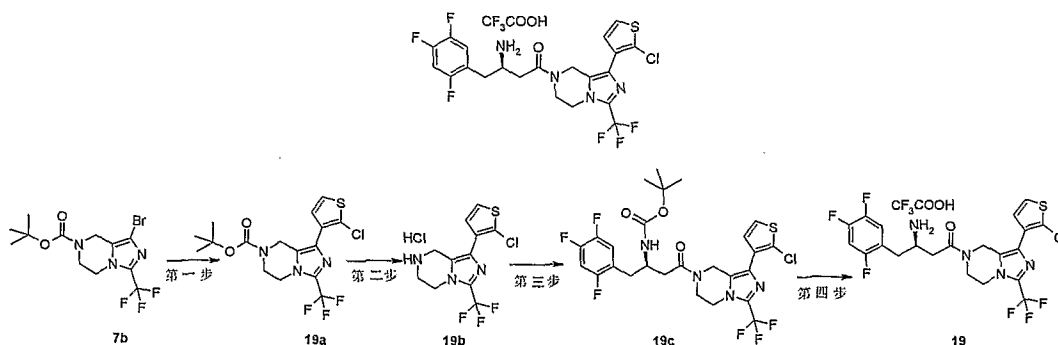
MS m/z (ESI): 484[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.66(d, 2H), 7.94(d, 2H), 7.34(m, 2H), 5.12-5.19 (m, 2H), 4.29-4.37(m, 2H), 3.91-4.10(m, 3H), 3.65(s, 2H), 3.06(m, 2H), 2.88-2.96(m, 2H)

25

实施例 19

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮三氟乙酸盐



30

第一步

1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(370 mg, 1mmol), 2-氯

噻吩-3-基硼酸(195 mg, 1.2 mmol), 四三苯基膦化钾(116 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾(276 mg, 2 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 氮气保护下, 搅拌均匀后封口, 140°C, 在微波下反应 20 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 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-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **19a**(285 mg, 黄色油状液体), 收率: 70%。

MS m/z (ESI): 408[M+1]

第二步

10 1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪盐酸盐

将 1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **19a**(285 mg, 0.7 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液, 混合液在室温下搅拌过夜, 反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪盐酸盐 **19b**, 不经分离直接进行下一步反应。

15 第三步

(R)-{3-[1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下, 将 1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪盐酸盐 **19b**(240 mg, 0.22 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(282.8 mg, 2.8 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(233.3 mg, 0.7 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(267 mg, 1.05 mmol), 室温下搅拌反应过夜, 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, 得到标题产物 (R)-{3-[1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **19c**(100 mg, 黄色固体), 收率: 22.9%。

25 MS m/z (ESI): 622[M-1]

第四步

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮三氟乙酸盐

30 将 (R)-[3-[1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **19c**(100 mg, 0.16 mmol)溶液于 3 mL 三氟乙酸和 15 mL 二氯甲烷中, 所得的溶液在室温下搅拌 3 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-3-氨基-1-[1-(2-氯噻吩-3-基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮三氟乙酸盐 **19**(20 mg, 无色油状液体), 收率: 22.5%。

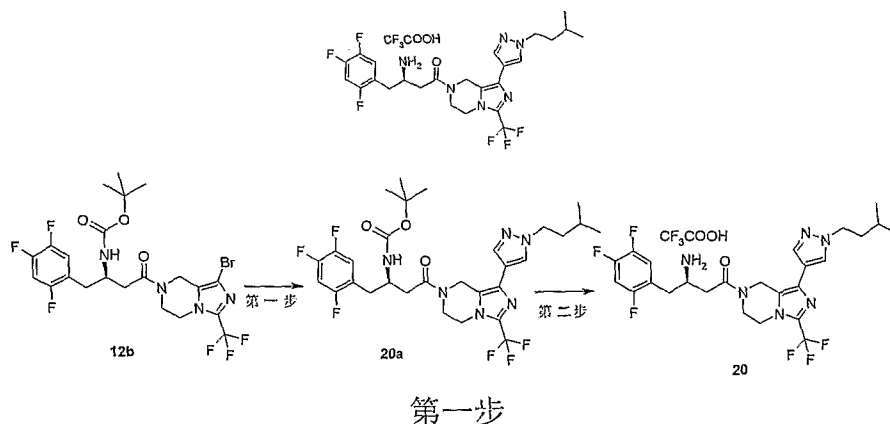
35 MS m/z (ESI): 522[M-1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.43(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.14(m, 2H), 4.78-4.93(m,

4H), 4.14-4.31(m, 2H), 4.01-4.10(m, 2H), 3.53(m, 1H), 2.78-2.84(m, 2H), 2.57-2.65(m, 2H)

实施例 20

- 5 (R)-3-氨基-1-{1-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基}-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮三氟乙酸盐



第一步

- 10 (R)-[3-{1-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(181 mg, 0.31 mmol), 1-异戊基-1H-吡唑-4-基硼酸(62 mg, 0.34 mmol), 四三苯基磷化钨(36 mg, 0.03 mmol), 碳酸钾(85 mg, 0.616 mmol), 2 mL
 15 乙二醇二甲醚和 2 mL 水放入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 140°C, 在微波下反应 15 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 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)-[3-{1-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **20a**(160 mg,
 20 淡黄色固体), 收率: 80%。

MS m/z (ESI): 643[M+1]

第二步

- (R)-3-氨基-1-{1-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基}-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮三氟乙酸盐

25 将(R)-[3-{1-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **20a**(160 mg, 0.25 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三氟乙酸(0.5 mL, 6.67 mmol), 室温下搅拌 6 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-{1-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基}-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮三氟乙酸盐 **20**(100 mg, 黄色固体), 收率: 61%。

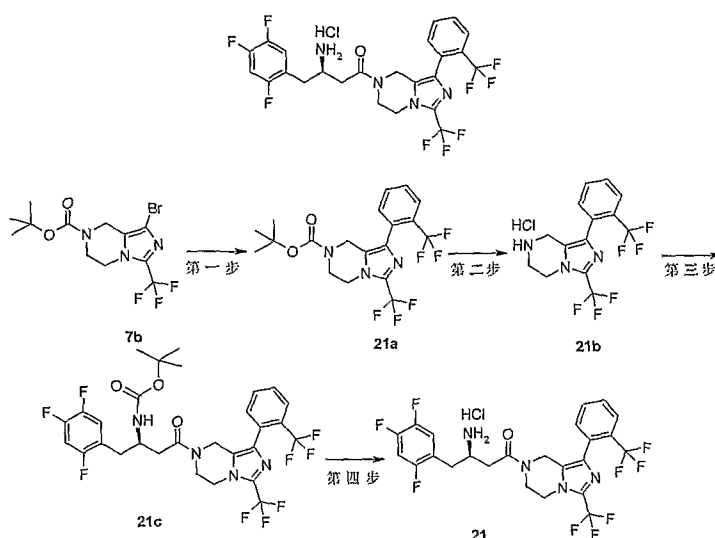
MS m/z (ESI): 543[M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.93(dd, 1H), 7.74(s, 1H), 7.32(m, 2H), 4.89-4.94 (m, 2H), 4.20-4.28(m, 4H), 3.94-4.19(m, 3H), 3.05(t, 2H), 2.94(m, 1H), 2.82(dd, 1H), 1.78(m, 2H), 1.56(m, 1H), 1.29(d, 2H), 0.96(t, 6H)

5

实施例 21

(R)-3-氨基-1-[3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



10

第一步

3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(370 mg, 1 mmol), 2-三氟甲基苯硼酸(209 mg, 1.1 mmol), 四三苯基磷化钡(116 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾(276 mg, 2 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 120°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 用乙酸乙酯萃取反应液(10 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 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 3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **21a**(323 mg, 黄色固体), 收率: 74%。

MS m/z (ESI): 436[M+1]

20

第二步

3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪盐酸盐

将 3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **21a**(323 mg, 0.74 mmol)溶解于 2 mL 甲醇中, 搅拌下滴加 3 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液, 所得的溶液继续搅拌 1 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪盐酸盐 **21b**, 不经分离直接进行下一步反应。

25

第三步

(R)-{3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-[3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌

噻-7-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将 3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **21b**(276 mg, 0.74 mmol) 搅拌下溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(300 mg, 2.97 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(247 mg, 0.74 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(282 mg, 1.11 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, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-{3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-[3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **21c**(420 mg, 黄色固体), 收率: 87%。

MS m/z (ESI): 651[M+1]

10

第四步

(R)-3-氨基-1-[3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-[3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **21c**(420 mg, 0.65 mmol) 溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 搅拌反应 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, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[3-三氟甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **21**(200 mg, 白色固体), 收率: 57%。

MS m/z (ESI): 551[M+1]

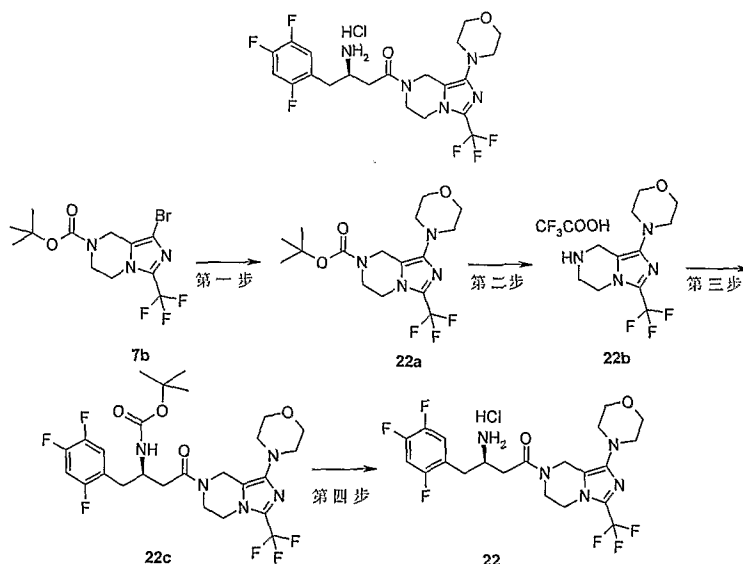
20

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.76(m, 1H), 7.69(m, 2H), 7.36(d, 1H), 7.03(m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.51(s, 1H), 3.88-4.29(m, 5H), 2.30-2.73(m, 4H)

实施例 22

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

25



第一步

1-吗啉-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(200 mg, 0.54mmol), 吗啉(56 mg, 0.65mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨(2.4 mg, 0.0026 mmol), 2-(二叔丁基磷)联苯(3.2 mg, 0.022 mmol), 叔丁醇钠(78 mg, 0.81 mmol), 2 mL 干燥的甲苯放入
5 20 mL 微波反应管中, 100°C, 在微波下反应 70 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, 得到标题产物 1-吗啉-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **22a**(100 mg, 白色固体), 收率: 49%。

MS m/z (ESI): 377[M+1]

10

第二步

1-吗啉-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐

将 1-吗啉-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **22a**(150 mg, 0.40 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加三氟乙酸(2.76 g, 24 mmol), 所得的溶液继续搅拌 2 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物 1-吗啉-4-
15 基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **22b**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

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

氮气氛下, 将 1-吗啉-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪三氟乙酸盐 **22b** 搅拌
20 下溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(0.40 g, 4 mmol)和(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(147 mg, 0.44 mmol), 搅拌 10 分钟后, 加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(152 mg, 0.6 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, 得到标题产物
25 (R)-[3-(1-吗啉-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **22c**(200 mg, 浅黄色油状物), 收率: 84%。

MS m/z (ESI): 592[M+1]

第四步

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

将(R)-[3-(1-吗啉-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三
30 氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **22c**(200 mg, 0.34 mmol)溶解于 4 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 搅拌反应 2 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-吗啉-4-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **22**(42 mg, 黄色固体), 收率: 25%。

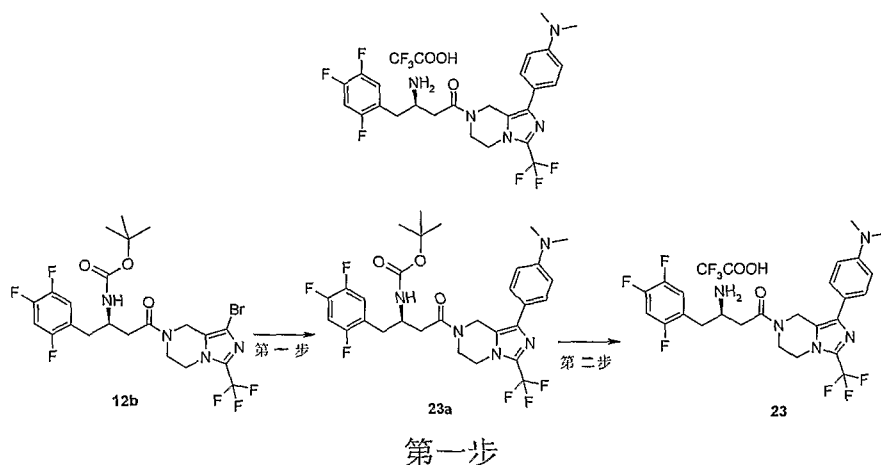
35 MS m/z (ESI): 492[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.28(m, 2H), 4.72-4.83(m, 4H), 3.59-4.24(m, 8H),

2.68-3.03(m, 2H)

实施例 23

(R)-3-氨基-1-[1-(4-二甲氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三
 5 氟苯基)-丁-1-酮三氟乙酸盐



第一步

(R)-{3-[1-(4-二甲氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-
 10 三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-{3-[1-(4-二甲氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-
 丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 4-二甲氨基苯硼酸(62 mg, 0.376
 mmol), 四三苯基磷化钾(39.4 mg, 0.034 mmol), 碳酸钾(94.3 mg, 0.683 mmol), 3 mL
 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 130°C, 在微波
 15 下反应 30 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液
 (15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 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)-{3-[1-(4-二甲氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑
 并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **23a**(150 mg,
 浅黄色固体), 收率: 70%。

20 MS m/z (ESI): 626[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(4-二甲氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三
 氟苯基)-丁-1-酮三氟乙酸盐

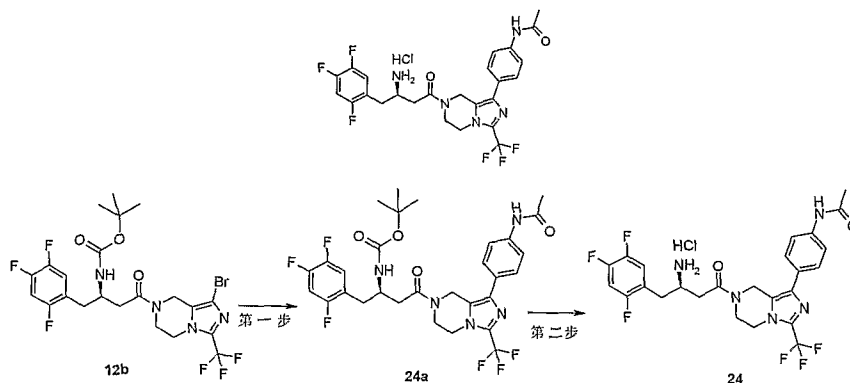
将(R)-{3-[1-(4-二甲氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代
 25 -1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **23a**(150 mg, 0.24 mmol)溶解于 5 mL 二
 氯甲烷中, 搅拌下加入 2 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌 3 小时后反应完毕, 减压浓缩
 反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(4-二甲
 氨基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮三氟乙
 酸盐 **23**(90 mg, 白色固体), 收率: 59%。

30 MS m/z (ESI): 526[M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.55(m, 2H), 7.10-7.40(m, 4H), 7.34(m, 2H), 4.95-5.01(m, 2H), 4.27(m, 2H), 3.81-4.10(m, 3H), 3.63(m, 3H), 3.05(m, 7H)

实施例 24

- 5 (R)-N-[4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基]-乙酰胺盐酸盐



第一步

- 10 (R)-{3-[1-(4-乙酰氨基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(146 mg, 0.25 mmol), 4-乙酰氨基苯硼酸(67 mg, 0.375 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(2.3 mg, 0.005 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(4.8 mg, 0.01 mmol), 磷酸钾(106 mg, 0.5 mmol), 1.5 mL 叔丁醇加入到 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×3), 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)-{3-[1-(4-乙酰氨基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **24a**(100 mg, 白色固体), 收率: 62%。

20 MS m/z (ESI): 640[M+1]

第二步

- (R)-N-[4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基]-乙酰胺盐酸盐

- 25 将(R)-{3-[1-(4-乙酰氨基苯基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **24a**(100 mg, 0.156 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 有白色固体析出, 室温下搅拌 10 分钟后, 补加 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 继续反应 1 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 过滤, 得到标题产物(R)-N-[4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基]-乙酰胺盐酸盐 **24**(62 mg, 浅黄色固体), 收率: 69%。

30

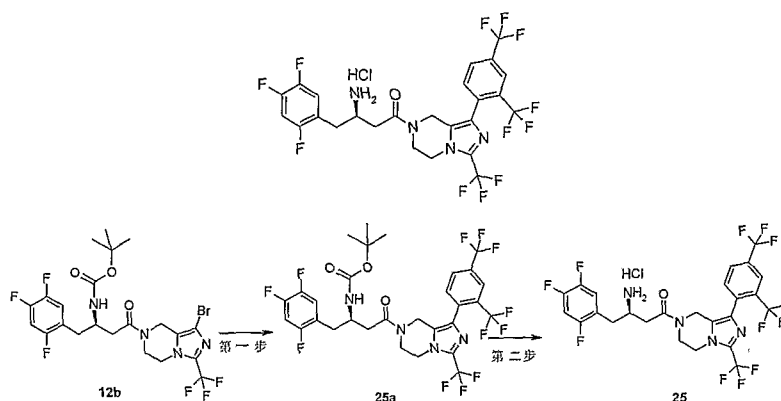
MS m/z (ESI): 540[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.69(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.20(m, 1H), 7.13(m, 1H), 5.04(m, 2H), 4.41(m, 2H), 3.89(s, 1H), 2.86-3.08(m, 4H), 2.14(s, 3H)

5

实施例 25

(R)-3-氨基-1-[1-(2,4-二三氟甲基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



10

第一步

(R)-{3-[1-(2,4-二三氟甲基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

在氩气保护下, 将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2,4-二三氟甲基苯硼酸(97 mg, 0.376 mmol), 四三苯基膦化钯(40 mg, 0.0342 mmol), 碳酸钾(94 mg, 0.684 mmol), 2 mL 乙二醇二甲醚和 2 mL 水放入 10 mL 微波反应管中, 130°C, 在微波下反应 35 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(2,4-二三氟甲基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **25a**(70 mg, 浅黄色固体), 收率: 30%。

20

MS m/z (ESI): 719[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2,4-二三氟甲基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

25

将(R)-{3-[1-(2,4-二三氟甲基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **25a**(70 mg, 0.097 mmol)溶解于 2 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 2 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液, 室温下搅拌 2 小时, 反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2,4-二三氟甲基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **25**(60 mg, 黄色固体),

30

收率: 100%。

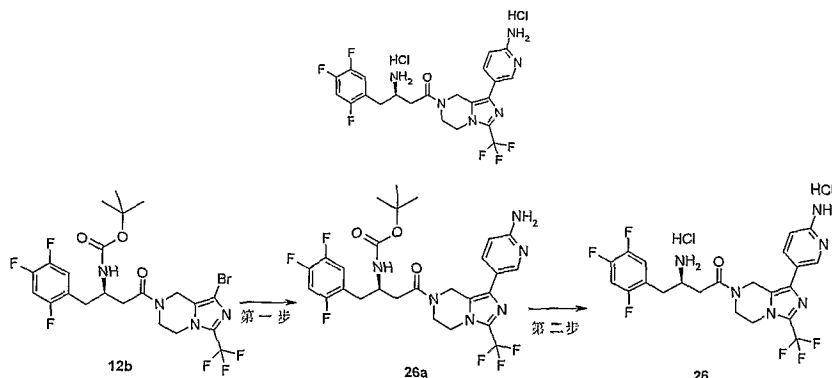
MS m/z (ESI): 619[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.28(s, 4H), 8.17(s, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.52(m, 2H), 4.70(d, 2H), 4.15-4.40 (m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.73(s, 1H), 2.70-3.11(m, 4H)

5

实施例 26

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



10

第一步

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

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(293 mg, 0.5 mmol), 6-氨基吡啶-3-基硼酸(165 mg, 0.75 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(5.8 mg, 0.01 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(9.5 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾(212 mg, 1 mmol), 2 mL 叔丁醇加入到 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×3), 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)-{3-[1-(6-氨基-吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **26a**(130 mg, 浅黄色固体), 收率: 43%。
MS m/z (ESI): 599[M+1]

第二步

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

将(R)-{3-[1-(6-氨基-吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **26a**(130 mg, 0.21 mmol)溶解于 2 mL 二氯甲烷和 2 mL 甲醇的混合溶剂中, 搅拌下加入 10 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌 2 小时, 反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(6-氨基-吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮二

30

盐酸盐 **26**(120 mg, 黄色固体), 收率: 100%。

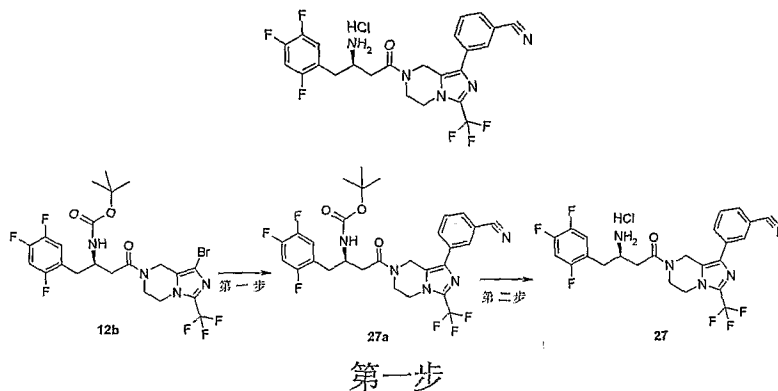
MS m/z (ESI): 499[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.15-8.40(m, 6H), 7.55(m, 2H), 7.18(m, 1H), 4.89-5.05(m, 2H), 3.70-4.40(m, 5H), 2.75-3.20(m, 4H)

5

实施例 27

(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-
苯乙腈盐酸盐



10

(R)-{3-[1-(3-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-[1-(3-溴苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-
15 丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 3-氰基苯硼酸(75.4 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入到 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×4), 合并有机相, 用无
20 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)-{3-[1-(3-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **27a**(187 mg, 白色固体), 收率: 90%。

MS m/z (ESI): 630[M+23]

第二步

25 (R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-
苯乙腈盐酸盐

将(R)-{3-[1-(3-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **27a**(187 mg, 0.308 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 有白色固体析出, 室温下搅拌反应 10 分钟
30 后, 补加 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 过滤, 得到标题产物(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯乙腈盐酸盐 **27**(110 mg, 黄色固体), 收

率: 66%。

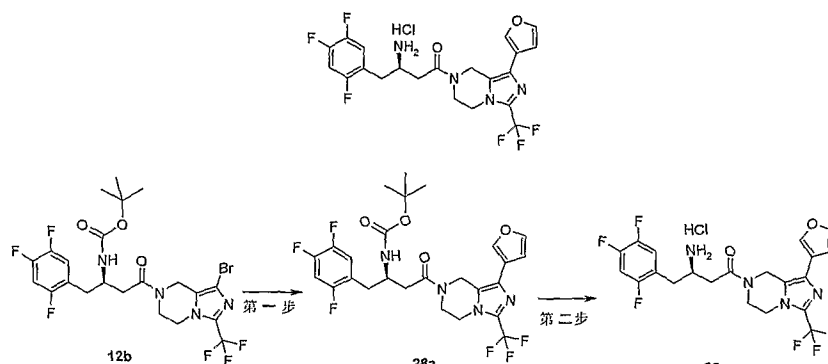
MS m/z (ESI): 508[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.97(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.10-7.40(m, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.28-4.36(m, 2H), 3.92-4.10(m, 3H), 3.09(m, 4H)

5

实施例 28

(R)-3-氨基-1-[1-(呋喃-3-基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



10

第一步

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

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b** (293 mg, 0.5 mmol), 呋喃-3-基硼酸(84 mg, 0.75 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钙(5.8 mg, 0.01 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(8.2 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾(212 mg, 1 mmol), 1.5 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100℃, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×3), 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)-[3-(1-呋喃-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **28a** (200 mg, 浅黄色固体), 收率: 70%。

20

MS m/z (ESI): 573[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-(1-呋喃-3-基-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-[3-(1-呋喃-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **28a** (200 mg, 0.349 mmol) 溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 10 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌 1.5 小时, 反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(呋喃-3-基)-3-三氟甲基-咪唑[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **28** (150 mg, 黄色固体), 收率: 91%。

30

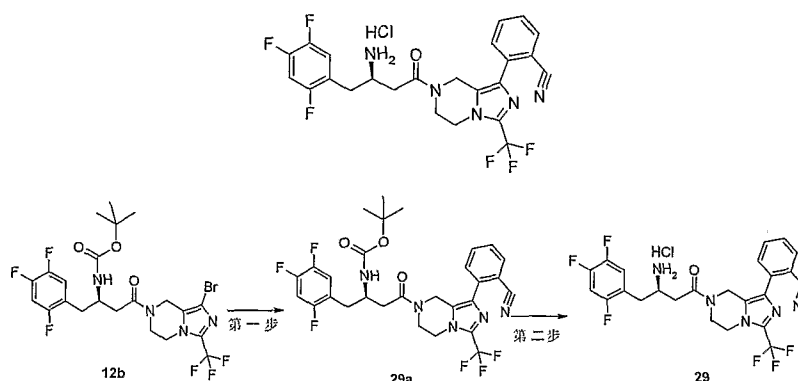
MS m/z (ESI): 473[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 6.96(m, 1H), 6.73(s, 1H), 6.33(m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.95(m, 1H), 4.01(m, 2H), 3.45(m, 2H), 3.14(m, 3H), 2.14(m, 4H)

5

实施例 29

(R)-2-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-
苯乙腈盐酸盐



第一步

10

(R)-{3-[1-(2-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2-氰基苯硼酸(75.4 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钼(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入到 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100℃, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×3), 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)-{3-[1-(2-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **29a**(100 mg, 白色固体), 收率: 51%。

20

MS m/z (ESI): 630[M+23]

第二步

25

(R)-2-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-
苯乙腈盐酸盐

将(R)-{3-[1-(2-氰基苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **29a**(100 mg, 0.165 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 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, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-2-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯乙腈盐酸盐 **29**(40 mg, 黄色固体), 收率: 48%。

30

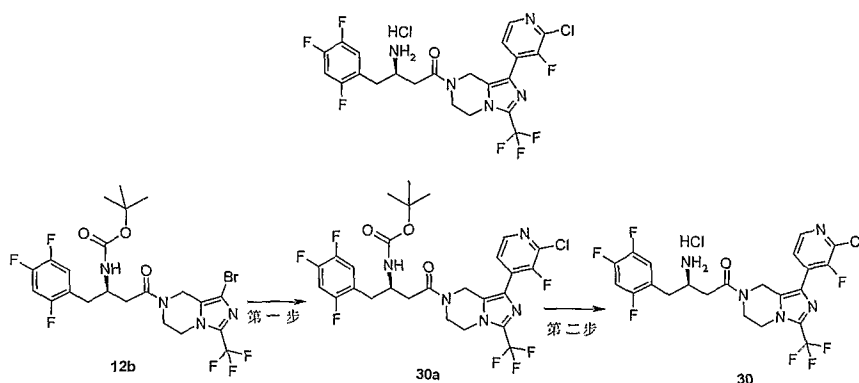
MS m/z (ESI): 508[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.86(m, 2H), 7.76(m, 2H), 7.20-7.33(m, 2H), 4.92 (m, 2H), 4.40(m, 2H), 4.08(m, 2H), 3.85(s, 1H), 2.92-3.07(m, 4H)

5

实施例 30

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



10

第一步

(R)-{3-[1-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2-氯-3-氟吡啶-4-基硼酸(89.8 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钼(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入到 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×4), 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)-{3-[1-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **30a**(120 mg, 浅黄色固体), 收率: 55%。

MS m/z (ESI): 636[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

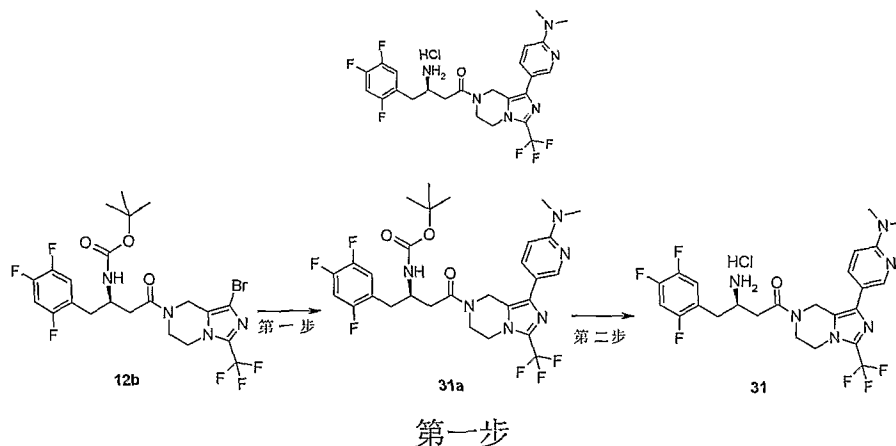
将(R)-{3-[1-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **30a**(120 mg, 0.189 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-

基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **30**(80 mg, 黄色固体), 收率: 80%。

MS m/z (ESI): 536[M+1]

实施例 31

5 (R)-3-氨基-1-[1-(6-二甲氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

10 (R)-{3-[1-(6-二甲氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 6-二甲氨基吡啶-3-基硼酸(85 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-
15 三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入到 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×3), 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)-{3-[1-(6-二甲氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-
20 基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **31a**(115 mg, 浅黄色固体), 收率: 53%。

MS m/z (ESI): 627[M+1]

第二步

25 (R)-3-氨基-1-[1-(6-二甲氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(6-二甲氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **31a**(115 mg, 0.183 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 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, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到
30 标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(6-二甲氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-

基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **31**(70 mg, 黄色固体), 收率: 73%。

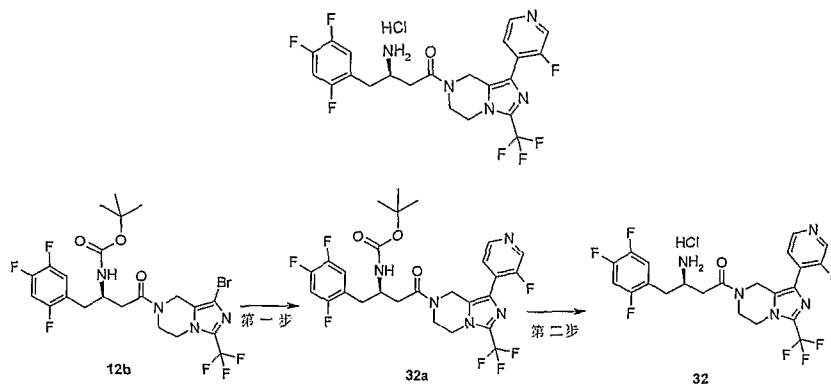
MS m/z (ESI): 527[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.26(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.23(m, 1H), 5.10(m, 2H), 4.34(m, 2H), 4.05(m, 3H), 3.15(m, 3H), 2.04(s, 1H), 1.24(m, 1H)

5

实施例 32

(R)-3-氨基-1-[1-(3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



10

第一步

(R)-{3-[1-(3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-{3-[1-(3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 3-氟吡啶-4-基硼酸(72.3 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 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)-{3-[1-(3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **32a**(125 mg, 浅黄色固体), 收率: 60%。

15

20

MS m/z (ESI): 602[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **32a**(125 mg, 0.21 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 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, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-3-氨基-1-[1-(3-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-

25

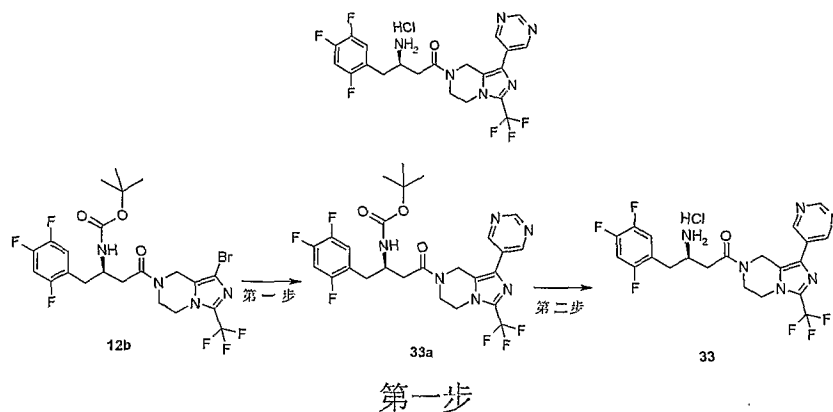
30

基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **32**(80 mg, 黄色固体), 收率: 77%。

MS m/z (ESI): 502[M+1]

实施例 33

- 5 (R)-3-氨基-1-[1-(嘧啶-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



- 10 (R)-[3-(1-嘧啶-5-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342mmol), 嘧啶-5-基硼酸(63.6 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钙(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-(1-嘧啶-5-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **33a**(110 mg, 浅黄色固体), 收率: 55%。

MS m/z (ESI): 585[M+1]

第二步

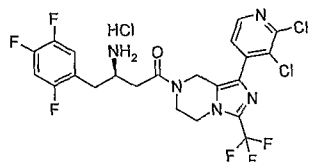
(R)-3-氨基-1-(1-嘧啶-5-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

25 将(R)-[3-(1-嘧啶-5-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **33a**(110 mg, 0.188 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(嘧啶-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **33**(75 mg, 黄色固体), 收率: 82%。

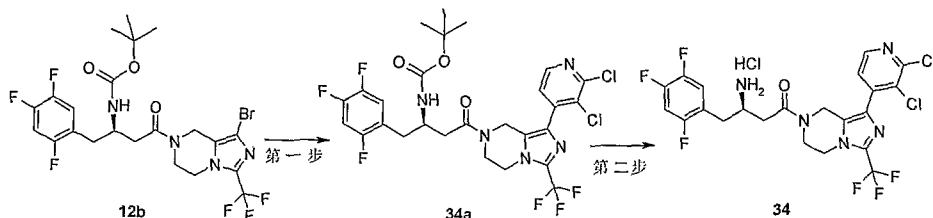
MS m/z (ESI): 485[M+1]

实施例 34

(R)-3-氨基-1-[1-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



5



第一步

(R)-{3-[1-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

10 将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2,3-二氯吡啶-4-基硼酸(98 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完
15 毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **34a**(140 mg, 浅黄色固体), 收率: 63%。
MS m/z (ESI): 652[M+1]

20

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

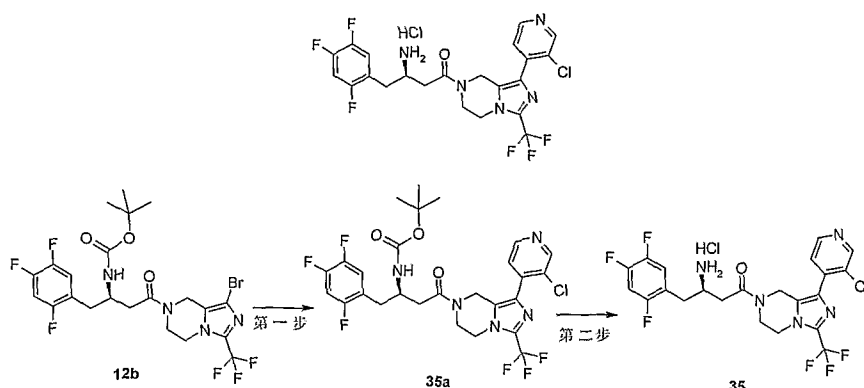
25 将(R)-{3-[1-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **34a**(140 mg, 0.214 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2,3-二氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **34**(90 mg, 黄色固体), 收率: 78%。

MS m/z (ESI): 552[M+1]

30

实施例 35

(R)-3-氨基-1-[1-(3-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-{3-[1-(3-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b** (200 mg, 0.342 mmol), 3-氯吡啶-4-基硼酸 (80.5 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯 (4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾 (145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-{3-[1-(3-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **35a** (130 mg, 浅黄色固体), 收率: 63%。

MS m/z (ESI): 618[M+1]

第二步

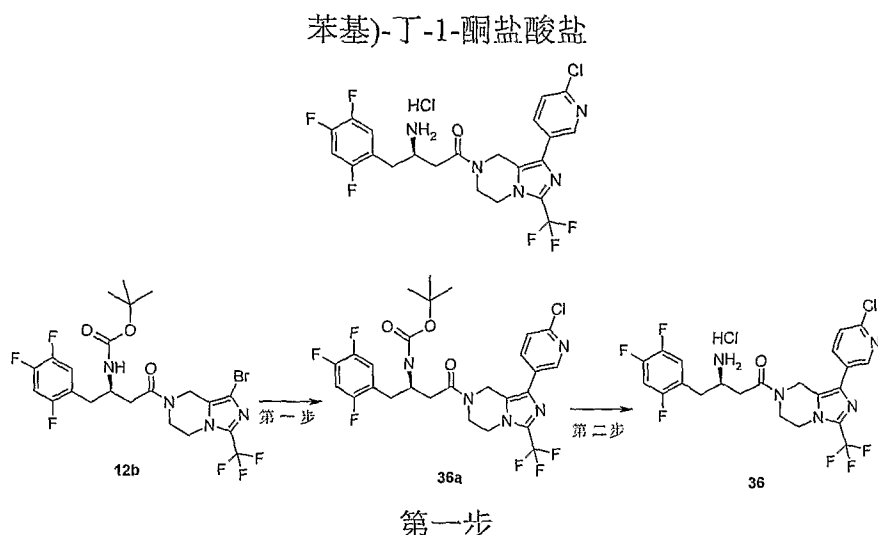
(R)-3-氨基-1-[1-(3-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(3-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **35a** (130 mg, 0.21 mmol) 溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 (R)-3-氨基-1-[1-(3-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **35** (80 mg, 黄色固体), 收率: 72%。

MS m/z (ESI): 518[M+1]

实施例 36

(R)-3-氨基-1-[1-(6-氯吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟



5 (R)-{3-[1-(6-氯吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 6-氯吡啶-3-基硼酸(80.5 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钼(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物

10 (R)-{3-[1-(6-氯吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **36a**(130 mg, 浅黄色固体), 收率: 61%。

MS m/z (ESI): 618[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(6-氯吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

20 将(R)-{3-[1-(6-氯吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **36a**(130 mg, 0.21 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(6-氯吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **36**(100 mg, 黄色固体), 收率: 92%。

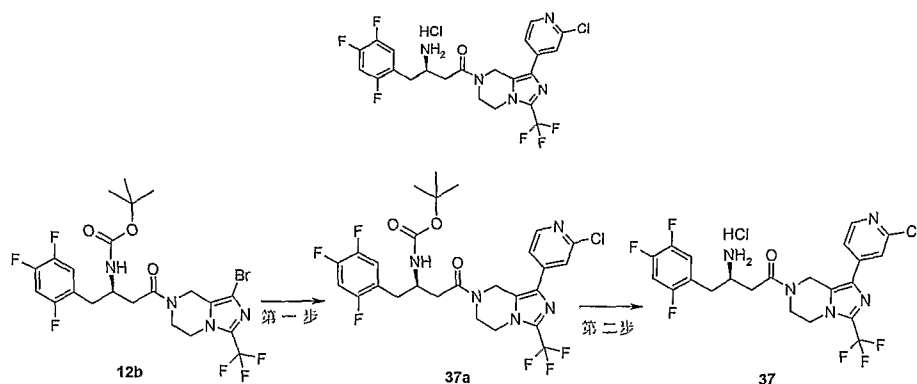
25

MS m/z (ESI): 518[M+1]

实施例 37

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

30



第一步

(R)-{3-[1-(2-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-
5 三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-
丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2-氯吡啶-4-基硼酸(80.5 mg, 0.513
mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙
基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL
10 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反
应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干
燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物
(R)-{3-[1-(6-氨基-吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2-氯吡
啶-4-基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **37a**(145 mg, 浅黄色固体), 收率: 68%。

15 MS m/z (ESI): 618[M+1]

第二步

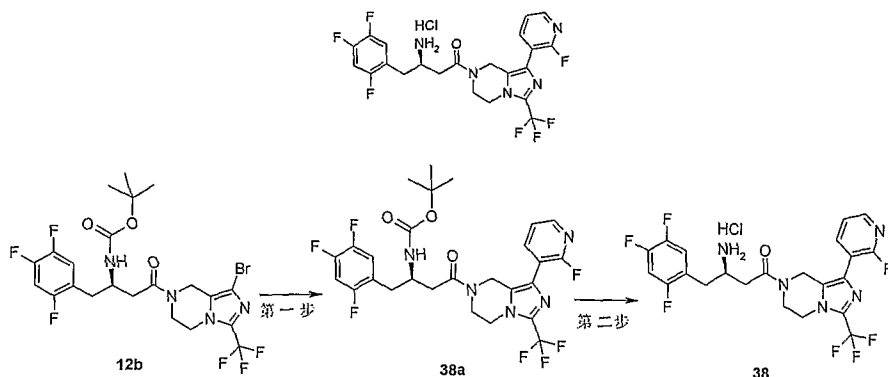
(R)-3-氨基-1-[1-(2-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟
苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(2-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代
20 -1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **37a**(145 mg, 0.239 mmol)溶解于 2 mL 乙
酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反
应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨
基-1-[1-(2-氯吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁
-1-酮盐酸盐 **37**(85 mg, 黄色固体), 收率: 71%。

25 MS m/z (ESI): 518[M+1]

实施例 38

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟
苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-{3-[1-(2-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-
5 三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-
丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2-氟吡啶-3-基硼酸(72.3 mg, 0.513
mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙
基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL
10 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反
应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥,
过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(2-
氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙
基}-氨基甲酸叔丁酯 **38a**(100 mg, 浅黄色固体), 收率: 48%。

15 MS m/z (ESI): 602[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟
苄基)-丁-1-酮盐酸盐

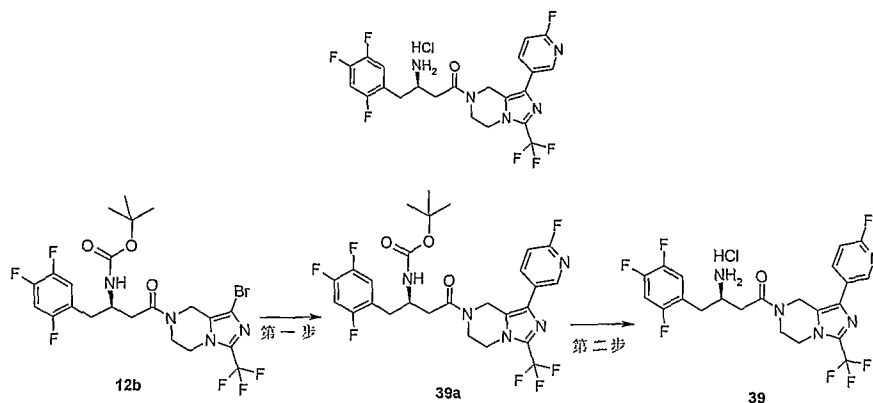
将(R)-{3-[1-(2-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代
20 -1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **38a**(100 mg, 0.166 mmol)溶解于 2 mL 乙
酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反
应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨
基-1-[1-(2-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁
-1-酮盐酸盐 **38**(55 mg, 黄色固体), 收率: 66%。

25 MS m/z (ESI): 502[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.23-8.29(m, 2H), 7.18-7.50(m, 3H), 4.87-4.95(m, 2H),
3.93-4.43(m, 5H), 2.79-3.11(m, 4H)。

实施例 39

30 (R)-3-氨基-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟
苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-{3-[1-(6-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-
5 三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-
丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 6-氟吡啶-3-基硼酸(72.3 mg, 0.513
mmol), 二(二亚苄基丙酮)钼(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙
基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL
10 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反
应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干
燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物
(R)-{3-[1-(6-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三
氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **39a**(150 mg, 浅黄色固体), 收率: 73%。

15 MS m/z (ESI): 602[M+1]

第二步

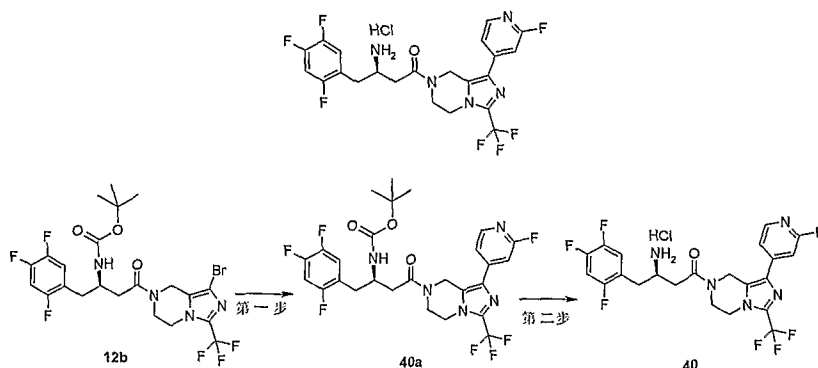
(R)-3-氨基-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟
苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(6-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代
20 -1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **39a**(150 mg, 0.249 mmol)溶解于 2 mL 乙
酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反
应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨
基-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁
-1-酮盐酸盐 **39**(90 mg, 黄色固体), 收率: 72%。

25 MS m/z (ESI): 502[M+1]

实施例 40

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟
苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-{3-[1-(2-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-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)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2-氟吡啶-4-基硼酸(72.3 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物

10

(R)-{3-[1-(2-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **40a**(130 mg, 浅黄色固体), 收率: 63%。

15 MS m/z (ESI): 602[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

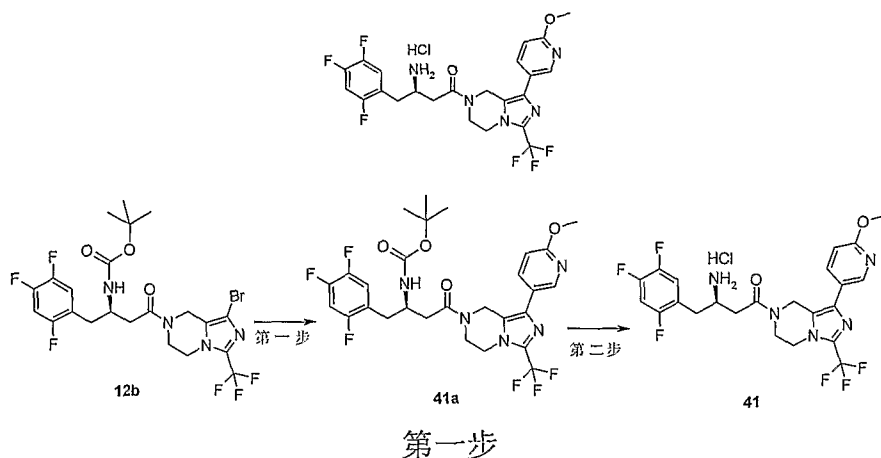
20

将(R)-{3-[1-(2-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **40a**(130 mg, 0.215 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2-氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **40**(80 mg, 黄色固体), 收率: 76%。

25 MS m/z (ESI): 502[M+1]

实施例 41

(R)-3-氨基-1-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



(R)-{3-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(78.5 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钼(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **41a**(155 mg, 浅黄色固体), 收率: 74%。

MS m/z (ESI): 614[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

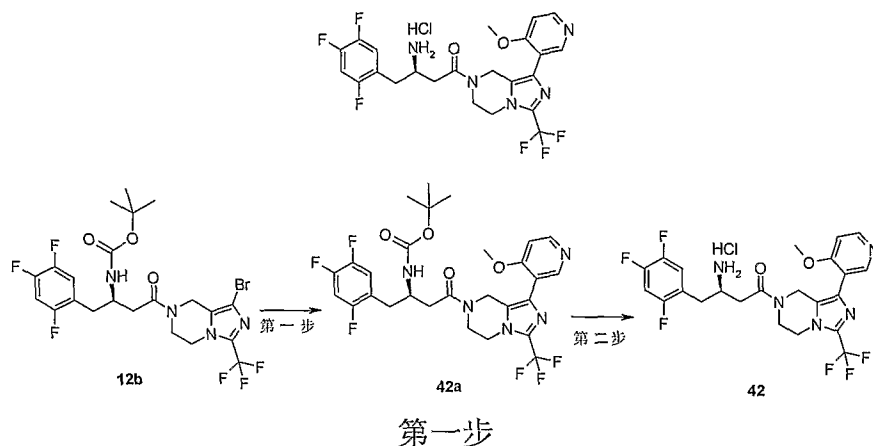
将(R)-{3-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **41a**(155 mg, 0.252 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **41**(100 mg, 黄色固体), 收率: 77%。

MS m/z (ESI): 514[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.50(m, 1H), 8.38(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.23(m, 1H), 5.12(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.18(m, 4H), 3.95(m, 2H), 3.14(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.04(m, 1H), 2.02(m, 1H)

实施例 42

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



(R)-{3-[1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-{3-[1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **12b** (200 mg, 0.342 mmol), 4-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (78.5 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯 (4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾 (145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-{3-[1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **42a** (125 mg, 浅黄色固体), 收率: 60%。
MS m/z (ESI): 614[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

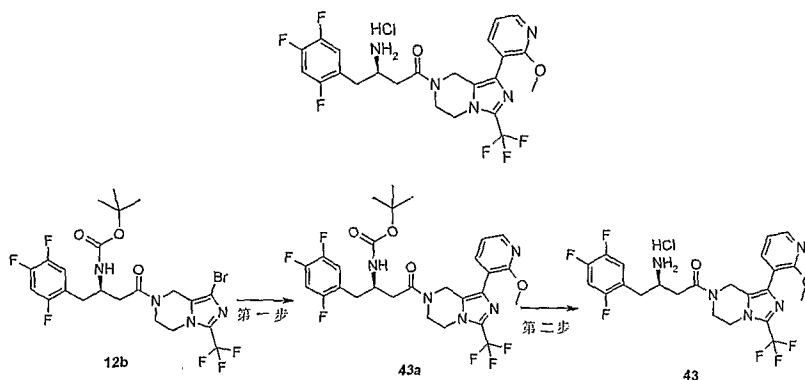
将(R)-{3-[1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **42a** (125 mg, 0.204 mmol) 溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 (R)-3-氨基-1-[1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **42** (70 mg, 黄色固体), 收率: 68%。

MS m/z (ESI): 514[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.86-8.77(m, 2H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.43-7.42(m, 1H), 7.23-7.19(m, 1H), 4.43-4.32(m, 4H), 4.13-3.95(m, 3H), 3.14-2.97(m, 4H)

实施例 43

(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



5

第一步

(R)-{3-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-{3-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸(78.5 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钙(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **43a**(130 mg, 浅黄色固体), 收率: 62%。MS m/z (ESI): 614[M+1]

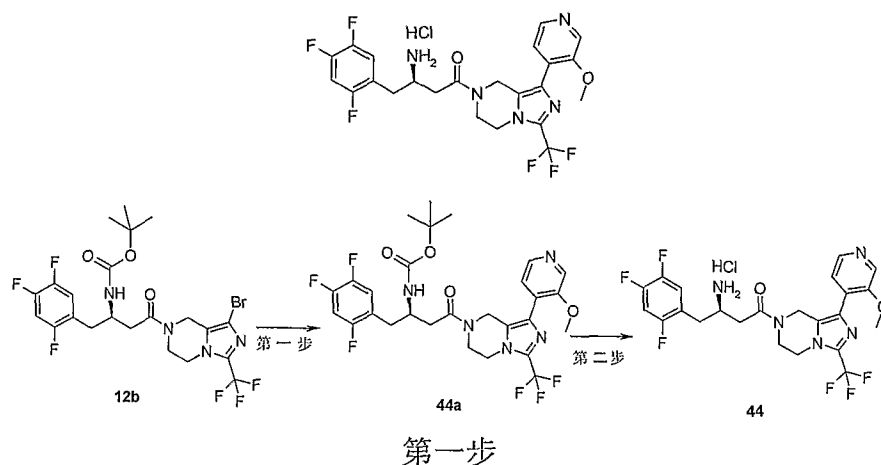
第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **43a**(130 mg, 0.211 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **43**(60 mg, 黄色固体), 收率: 56%。MS m/z (ESI): 514[M+1]

实施例 44

(R)-3-氨基-1-[1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

(R)-{3-[1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代

5

-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 3-甲氧基吡啶-4-基硼酸(78.5 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钼(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完

10

毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **44a**(110 mg, 浅黄色固体), 收率: 52%。

15

MS m/z (ESI): 614[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **44a**(110 mg, 0.179 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **44**(80 mg, 黄色固体), 收率: 86%。

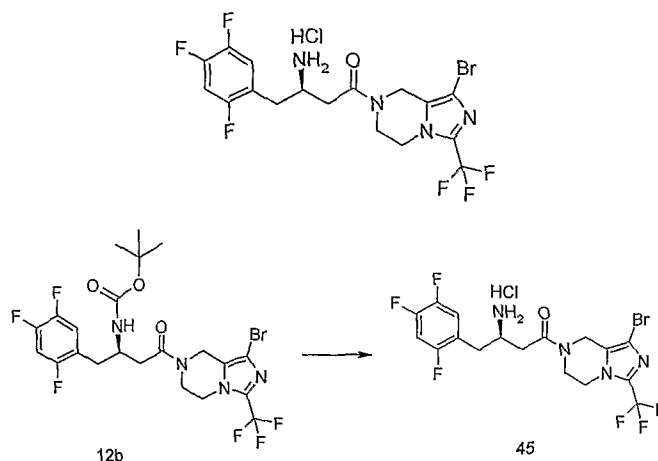
20

25

MS m/z (ESI): 514[M+1]

实施例 45

(R)-3-氨基-1-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐



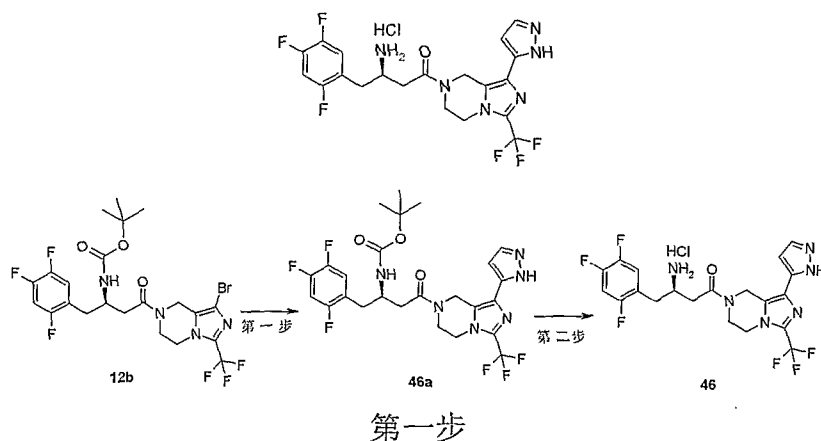
将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(0.38 g, 0.65 mmol)搅拌下溶解于 2 mL 3N 氯化氢的乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **45**(0.25 g, 淡黄色固体), 收率: 73.5%。

MS m/z (ESI): 485.2[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.35(m, 1H), 7.18(m, 1H), 4.71(m, 2H), 4.31(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.02(m, 2H), 3.74(m, 1H), 3.00(m, 2H), 2.78(m, 2H)

实施例 46

(R)-3-氨基-1-[1-(2H-吡唑-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐



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

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2H-吡唑-3-基硼酸(65 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL

微波反应管中，氩气保护下，100℃，在微波下反应 1.5 小时后，反应完毕，向反应液中加入 5 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 (R)-{3-[1-(2H-吡唑-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **46a**(110 mg, 浅黄色固体)，收率：56%。

MS m/z (ESI): 573[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2H-吡唑-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

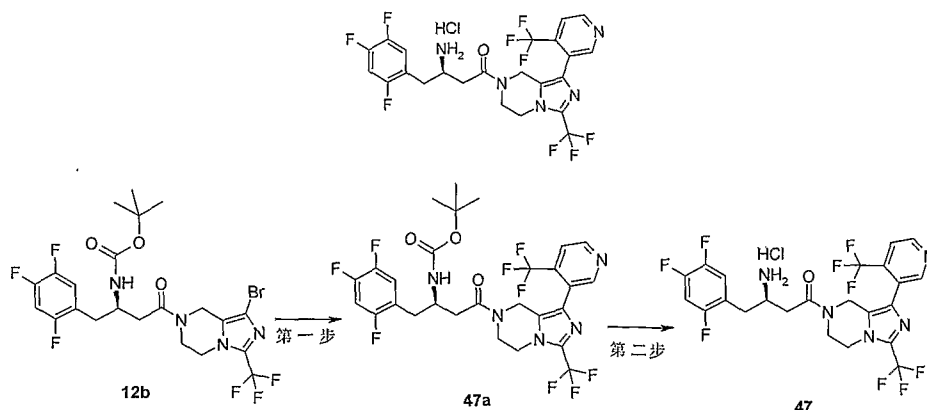
10 将(R)-{3-[1-(1H-吡唑-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **46a**(110 mg, 0.192 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中，加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液，室温搅拌过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2H-吡唑-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **46**(50 mg, 黄色固体)，收率：56%。

MS m/z (ESI): 473[M+1]

实施例 47

(R)-3-氨基-1-[1-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

20



第一步

(R)-{3-[1-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

25

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol)，4-三氟甲基吡啶-3-基硼酸(98 mg, 0.513 mmol)，二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol)，2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol)，磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol)，2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中，氩气保护下，100℃，在微波下反应 1.5 小时后，反应完

30

毕，向反应液中加入 5 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-{3-[1-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **47a**(145 mg, 浅黄色固体)，收率：65%。

5 MS m/z (ESI): 652[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

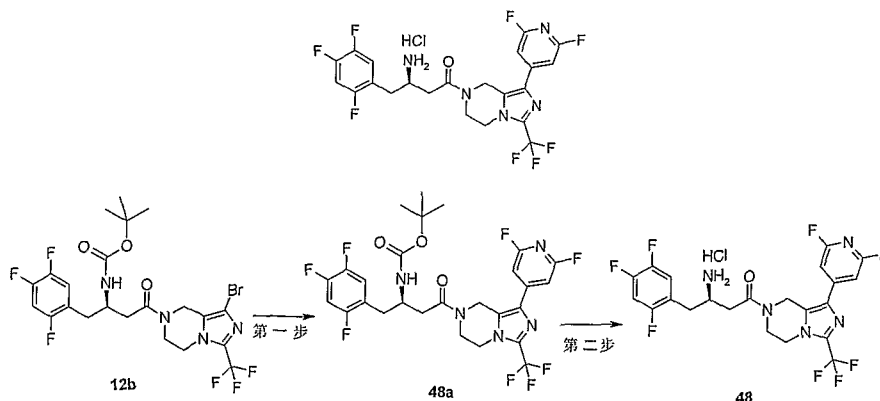
10 将(R)-{3-[1-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **47a**(145 mg, 0.222 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中，加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液，室温搅拌过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **47**(90 mg, 黄色固体)，收率：74%。

15 MS m/z (ESI): 552[M+1]

实施例 48

(R)-3-氨基-1-[1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐

20



第一步

(R)-{3-[1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

25 将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol)，2,6-二氟吡啶-4-基硼酸(81.5 mg, 0.513 mmol)，二(二亚苄基丙酮)钼(4 mg, 0.0068 mmol)，2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol)，磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol)，2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中，氩气保护下，100℃，在微波下反应 1.5 小时后，反应完

30 毕，向反应液中加入 5 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合并有机相，用无水

硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-{3-[1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **48a**(125 mg, 浅黄色固体)，收率：60%。

5 MS m/z (ESI): 620[M+1]

第二步

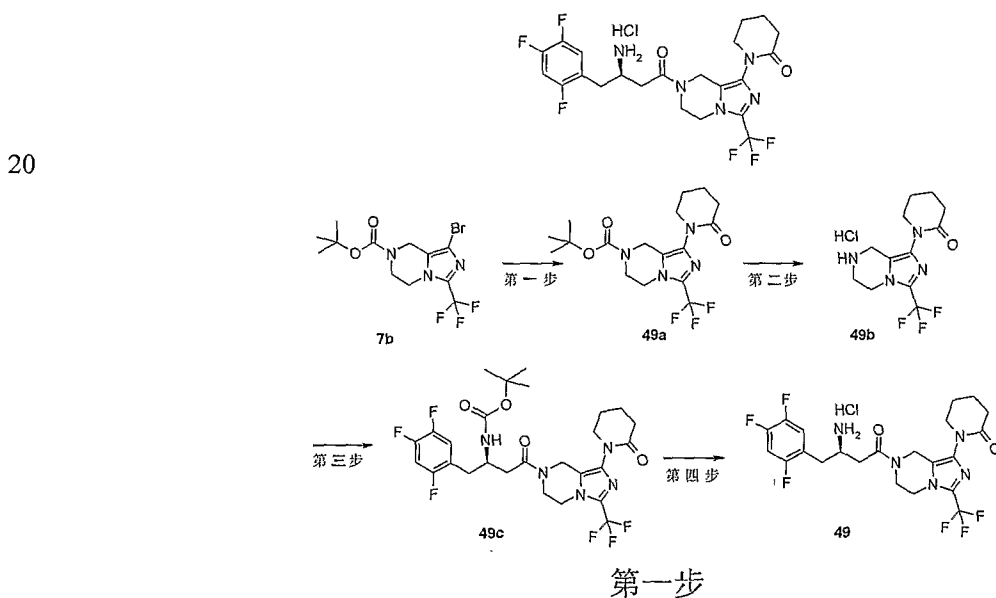
(R)-3-氨基-1-[1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐

10 将(R)-{3-[1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **48a**(125 mg, 0.2 mmol)溶解于2 mL 乙酸乙酯中，加入2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液，室温搅拌过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **48**(85 mg, 黄色固体)，收率：76%。

15 MS m/z (ESI): 520[M+1]

实施例 49

(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-哌啶-2-酮盐酸盐



1-(2-氧代哌啶-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

25 将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(300 mg, 0.81 mmol)，哌啶-2-酮(96 mg, 0.97 mmol)，碘化亚铜(46 mg, 0.24 mmol)，反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(23 mg, 0.16 mmol)，碳酸钾(224 mg, 1.6 mmol)，5 mL 甲苯加入 20 mL 微波反应管中，氩气保护下，135°C，在微波下反应 2 小时后，反应完毕，将反应

液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 1-(2-氧代哌啶-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **49a**(120 mg, 黄色油状物)，收率：38%。

MS m/z (ESI): 389[M+1]

5

第二步

1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-2-酮盐酸盐

将 1-(2-氧代哌啶-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **49a**(120 mg, 0.31 mmol)溶解于 2 mL 2.4N 氯化氢乙酸乙酯溶液中，室温下搅拌 40 分钟后，补加 2 mL 2.4N 氯化氢乙酸乙酯溶液，继续反应 1 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压浓缩反应液，得到黄色油状液体粗品标题产物 1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-2-酮盐酸盐 **49b**，不经分离直接进行下一步反应。

第三步

(R)-{3-[1-(2-氧代哌啶-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

15

氮气氛下，将 1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-2-酮盐酸盐 **49b**(100 mg, 0.31 mmol)搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中，依次加入三乙胺(0.21 mL, 1.54 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(102 mg, 0.31 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(117.6 mg, 0.46 mmol)，室温下搅拌反应过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物(R)-{3-[1-(2-氧代哌啶-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **49c**(105 mg, 无色油状液体)，收率：56.2%。

MS m/z (ESI): 603[M+1]

25

第四步

(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-哌啶-2-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(2-氧代哌啶-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **49c**(105 mg, 0.17 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中，室温下搅拌过夜，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-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-哌啶-2-酮盐酸盐 **49**(44 mg, 白色固体)，收率：50%。

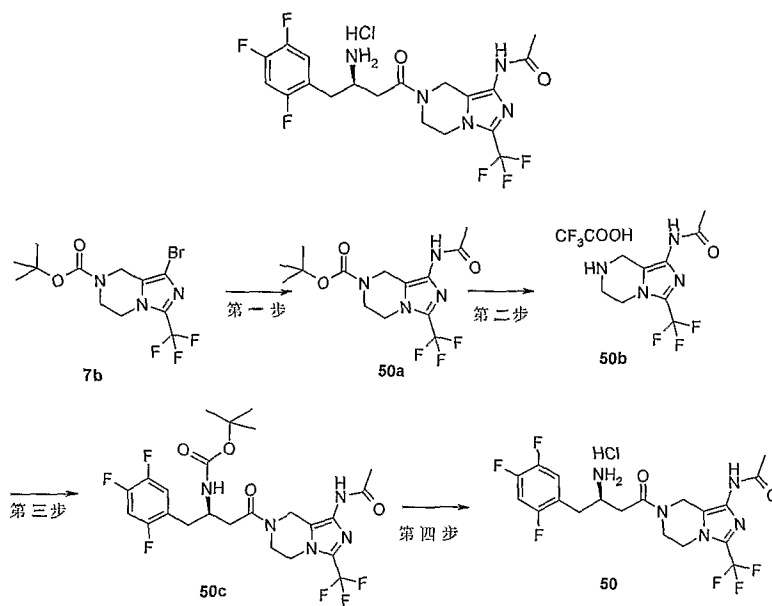
MS m/z (ESI): 503[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.40(m, 1H), 7.26(m, 1H), 4.65(m, 2H), 4.33(m, 1H), 4.25(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.98(m, 2H), 3.81(d, 2H), 3.12(s, 2H), 2.98(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.60(m, 2H), 2.03(m, 4H)。

35

实施例 50

(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-
乙酰胺盐酸盐



第一步

1-乙酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(300 mg, 0.81 mmol),
乙酰胺(57.4 mg, 0.97 mmol), 碘化亚铜(30.85 mg, 0.162 mmol), 反式-N,N'-二甲基
10 环己烷-1,2-二胺(23 mg, 0.16 mmol), 碳酸钾(224 mg, 1.6 mmol), 5 mL 甲苯加入 20
mL 微波反应管中, 氩气保护下, 130°C, 在微波下反应 2 小时后, 反应完毕, 加入
10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×4), 合并有机相, 用 20 mL 饱和氯化钠溶液
洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,
15 得到标题产物 1-乙酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **50a**(200 mg,
白色固体), 收率: 71%。

MS m/z (ESI): 349[M+1]

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.08(s, 1H), 4.68(s, 2H), 4.11(m, 2H), 3.86(m, 2H),
2.13(s, 3H), 1.49(s, 9H)

20

第二步

N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-乙酰胺三氟乙酸盐

将 1-乙酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **50a**(190 mg, 0.545
mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 缓慢滴加三氟乙酸(1.26 mL, 16.36 mmol), 室温搅
拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到黄色油状液体
25 粗品标题产物 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-乙酰胺三氟乙酸盐 **50b**, 不
经分离直接进行下一步反应。

第三步

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

氮气氛围下，将 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-乙酰胺三氟乙酸盐 **50b**(190 mg, 0.545 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中，依次加入三乙胺(0.38 mL, 2.72 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(181.6 mg, 0.545 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(208 mg, 0.818 mmol)，室温下搅拌反应 2 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，加入 10 mL 水，用二氯甲烷萃取(15 mL×4)，合并有机相，用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物(R)-[3-(1-乙酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **50c**(160 mg, 无色油状液体)，收率：52%。

MS m/z (ESI): 564[M+1]

第四步

(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-乙酰胺盐酸盐

将(R)-[3-(1-乙酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **50c**(160 mg, 0.28 mmol) 溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中，室温下搅拌过夜，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-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-乙酰胺盐酸盐 **50**(156 mg, 黄色固体)，收率：95%。

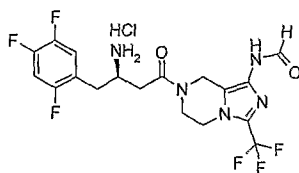
MS m/z (ESI): 464[M+1]

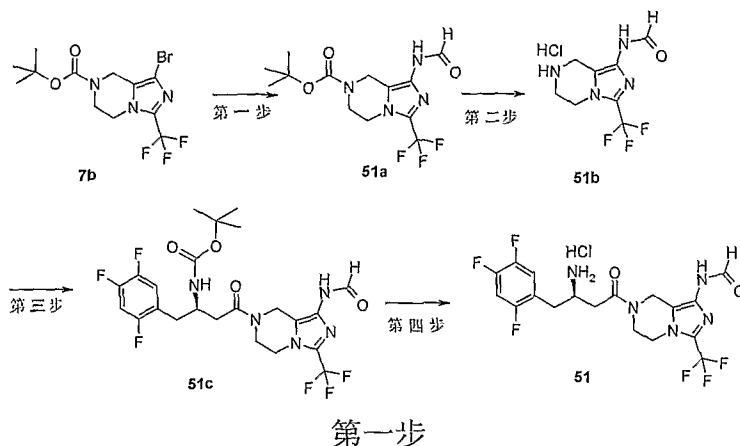
¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.37-7.31(m, 1H), 7.23-7.12(m, 1H), 4.90-4.66(m, 2H), 4.36-4.23(m, 2H), 4.12-3.97(m, 2H), 3.57-3.56(m, 1H), 2.91-2.81(m, 2H), 2.72-2.57(m, 2H), 2.21-2.19(s, 3H)

25

实施例 51

(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-甲酰胺盐酸盐





第一步

1-甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(300 mg, 0.81 mmol),
 5 甲酰胺(43 mg, 0.97 mmol), 碘化亚铜(46 mg, 0.24 mmol), 反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(23 mg, 0.16 mmol), 碳酸钾(224 mg, 1.6 mmol), 5 mL 甲苯加入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 135℃, 在微波下反应 2 小时后, 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, 得到标题产物 1-甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **51a**(190 mg, 白色固体), 收率: 70%。

10 MS m/z (ESI): 335[M+1]

第二步

N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-甲酰胺盐酸盐

将 1-甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **51a**(190 mg, 0.57 mmol)溶解于 4 mL 2.4N 氯化氢乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-甲酰胺盐酸盐 **51b**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

(R)-[3-(1-甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

20 氮气氛下, 将 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-甲酰胺盐酸盐 **51b**(154 mg, 0.57 mmol)搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(0.38 mL, 1.54 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(187 mg, 0.58 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(216 mg, 0.85 mmol), 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-[3-(1-甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **51c**(163 mg, 无色油状液体), 收率: 52%。

25 MS m/z (ESI): 550[M+1]

第四步

(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-

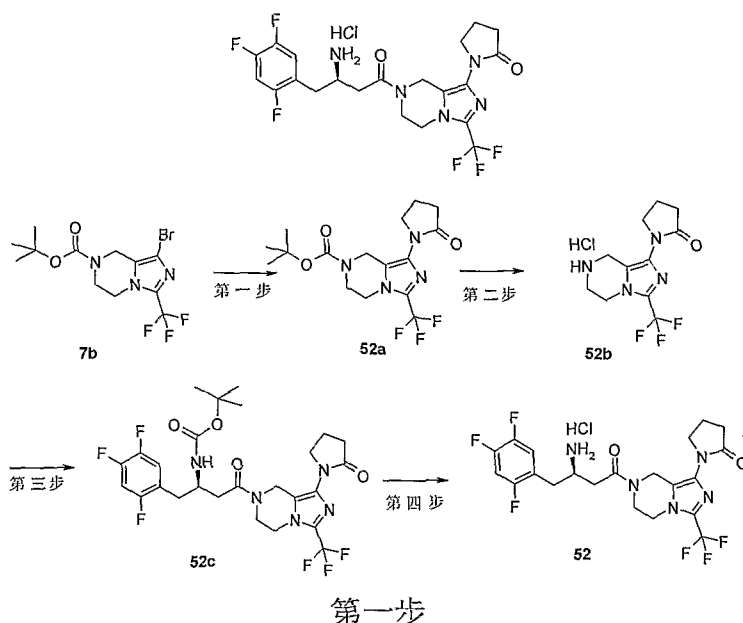
甲酰胺盐酸盐

将(R)-[3-(1-甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **51c** (163 mg, 0.29 mmol) 溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌过夜, 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-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-甲酰胺盐酸盐 **51** (79 mg, 白色固体), 收率: 55%。

MS m/z (ESI): 450[M+1]

实施例 52

- 10 (R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-吡咯烷-2-酮盐酸盐



- 15 1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b** (300 mg, 0.81 mmol), 吡咯烷-2-酮 (82 mg, 0.97 mmol), 碘化亚铜 (46 mg, 0.24 mmol), 反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (23 mg, 0.16 mmol), 碳酸钾 (224 mg, 1.6 mmol), 5 mL 甲苯加入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 135°C, 在微波下反应 2 小时后, 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, 得到标题产物 1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **52a** (180 mg, 白色固体), 收率: 61%。

MS m/z (ESI): 361[M+1]

第二步

- 25 1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐

将 1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **52a** (180 mg, 0.50 mmol) 溶解于 4 mL 2.4N 氯化氢乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌 2

小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压浓缩反应液，得到标题产物 1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐 **52b**，不经分离直接进行下一步反应。

第三步

5 (R)-{3-[1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下，将 1-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐 **52b**(148 mg, 0.5 mmol)搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中，依次加入三乙胺(0.34 mL, 2.48 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(164 mg, 0.5 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(189 mg, 0.74 mmol)，室温下搅拌过夜，薄层色
10 谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物(R)-{3-[1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **52c**(144 mg, 无色油状液体)，收率：50 %。

15 MS m/z (ESI): 576[M+1]

第四步

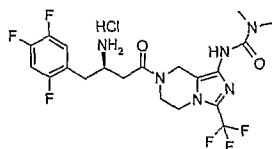
(R)-1-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-吡咯烷-2-酮盐酸盐

将(R)-{3-[1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **52c**(144 mg, 0.25 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中，室温下搅拌过夜，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-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-吡咯烷-2-酮盐酸盐 **52**(69 mg, 白色固体)，收率：55 %。

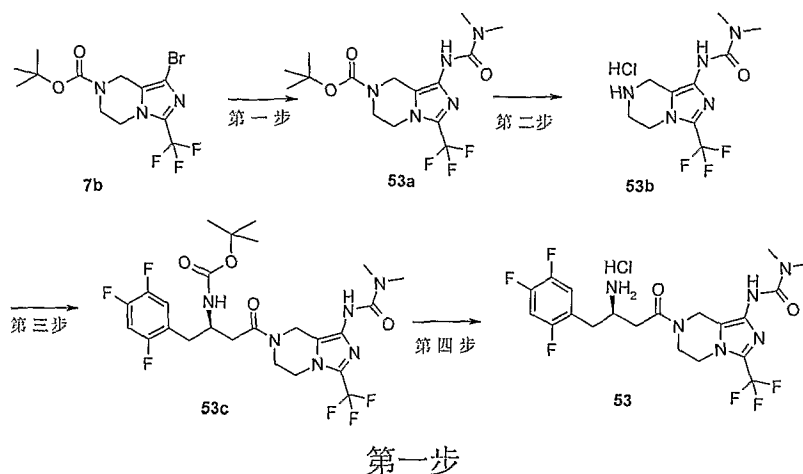
25 MS m/z (ESI): 476[M+1]

实施例 53

(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-1,1-二甲基脲盐酸盐



30



1-(3,3-二甲基-脲基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(500 mg, 1.35 mmol),
 5 1,1-二甲基脲(143 mg, 1.62 mmol), 碘化亚铜(51.3 mg, 0.27 mmol), 反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(39 mg, 0.27 mmol), 碳酸钾(347 mg, 2.71 mmol), 5 mL 二甲苯加入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 135°C, 在微波下反应 2 小时后, 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, 得到标题产物 1-(3,3-二甲基-脲基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **53a**(77 mg, 浅黄色固体), 收率:
 10 15%。

MS m/z (ESI): 378[M+1]

第二步

1,1-二甲基-3-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-脲盐酸盐

将 1-(3,3-二甲基-脲基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **53a**(77 mg,
 15 0.2 mmol)溶解于 5 mL 乙酸乙酯中, 加入 5 mL 2.4N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 1,1-二甲基-3-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-脲盐酸盐 **53b**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

20 (R)-{3-[1-(3,3-二甲基-脲基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下, 将 1,1-二甲基-3-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-脲盐酸盐 **53b**(70 mg, 0.22 mmol)搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(89 mg, 0.88 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(73 mg, 0.22 mmol)
 25 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(84 mg, 0.33 mmol), 室温下搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 (R)-{3-[1-(3,3-二甲基-脲基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **53c**(78 mg, 浅黄色油状液体), 收率: 60%。

MS m/z (ESI): 593[M+1]

第四步

(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-1,1-二甲基脲盐酸盐

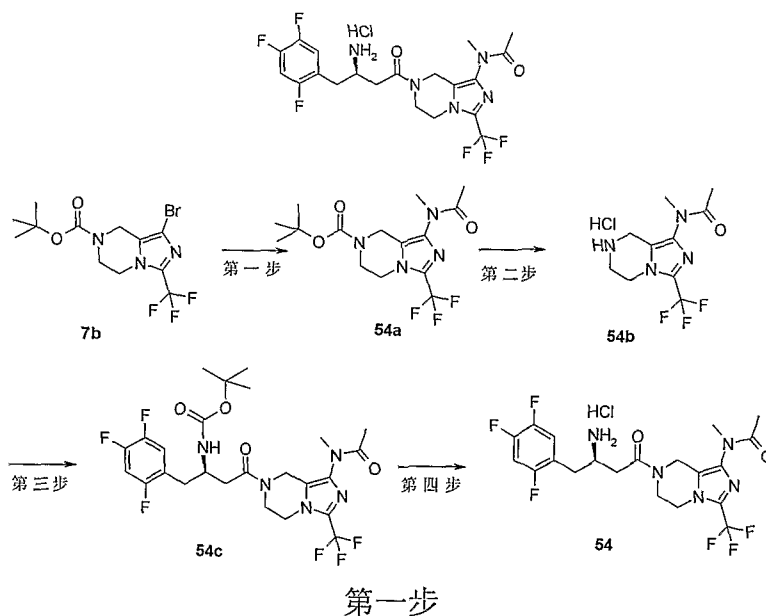
将(R)-{3-[1-(3,3-二甲基-脲基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **53c**(78 mg, 0.13 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-1,1-二甲基脲盐酸盐 **53**(41 mg, 白色固体), 收率: 59%。

10 MS m/z (ESI): 493[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.39(m, 1H), 7.24(m, 1H), 4.76(m, 2H), 4.32(m, 2H), 4.02(m, 4H), 2.85-3.10(m, 9H),

实施例 54

15 (R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-N-甲基乙酰胺盐酸盐



20 1-(乙酰基甲基氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(300 mg, 0.81 mmol), N-甲基-乙酰胺(71 mg, 0.97 mmol), 碘化亚铜(46 mg, 0.24 mmol), 反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(23 mg, 0.16 mmol), 碳酸钾(224 mg, 1.6 mmol), 5 mL 甲苯加入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 135°C, 在微波下反应 2 小时后, 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, 得到标题产物 1-(乙酰基甲基氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **54a**(206 mg, 白色固体), 收率: 70%。

MS m/z (ESI): 363[M+1]

第二步

N-甲基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-乙酰胺盐酸盐

5 将 1-(乙酰基甲基氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **54a**(206 mg, 0.57 mmol)溶解于 4 mL 2.4N 氯化氢乙酸乙酯溶液中, 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, 得到标题产物 N-甲基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-乙酰胺盐酸盐 **54b**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

10 (R)-{3-[1-(乙酰基甲基氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下, 将 N-甲基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-乙酰胺盐酸盐 **54b**(171 mg, 0.57 mmol)搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(0.39 mL, 2.83 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(187 mg, 0.57 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(216 mg, 0.85 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, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-{3-[1-(乙酰基甲基氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **54c**(171 mg, 无色油状液体), 收率: 52%。

MS m/z (ESI): 578[M+1]

20

第四步

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-N-甲基乙酰胺盐酸盐

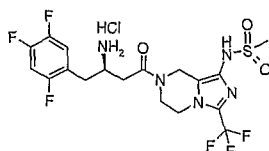
25 将(R)-{3-[1-(乙酰基甲基氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **54c**(171 mg, 0.3 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-N-甲基乙酰胺盐酸盐 **54**(84 mg, 白色固体), 收率: 55%。

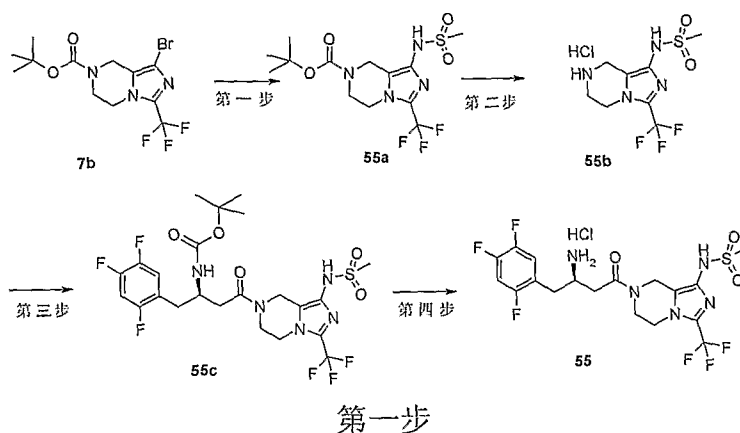
MS m/z (ESI): 478[M+1]

30

实施例 55

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-甲磺酰胺盐酸盐





1-甲磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(300 mg, 0.81 mmol),
 5 甲磺酰胺(92 mg, 0.97 mmol), 碘化亚铜(46 mg, 0.24 mmol), 反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(23 mg, 0.16 mmol), 碳酸钾(224 mg, 1.6 mmol), 5 mL 甲苯加入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 135°C, 在微波下反应 2 小时后, 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, 得到标题产物 1-甲磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **55a**(158 mg, 白色固体), 收率: 75%。

10 MS m/z (ESI): 385[M+1]

第二步

N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-甲磺酰胺盐酸盐

将 1-甲磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **55a**(158 mg, 0.41 mmol)溶解于 4 mL 2.4N 氯化氢乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色
 15 谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-甲磺酰胺盐酸盐 **55b**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

(R)-[3-(1-甲磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

20 氮气氛围下, 将 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-甲磺酰胺盐酸盐 **55b**(131 mg, 0.41 mmol)搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(0.28 mL, 2.03 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(135 mg, 0.41 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(155 mg, 0.61 mmol), 室温下搅拌反应过夜, 薄层色
 25 谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-[3-(1-甲磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **55c**(133 mg, 无色油状液体), 收率: 54%。

MS m/z (ESI): 600[M+1]

第四步

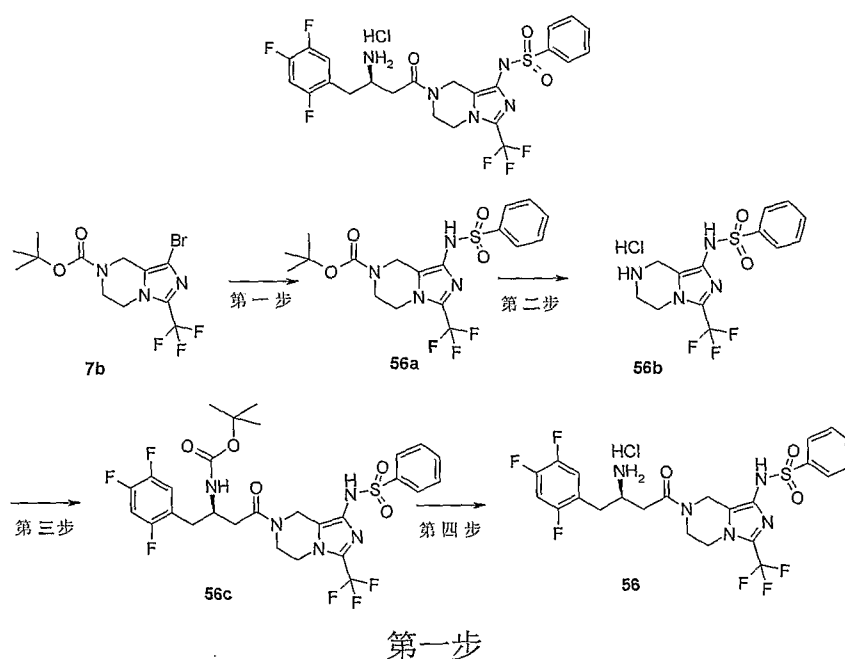
(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-甲磺酰胺盐酸盐

30

将(R)-[3-(1-甲磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **55c**(133 mg, 0.22 mmol)溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 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, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-甲磺酰胺盐酸盐 **55**(71 mg, 白色固体), 收率: 60%。
MS m/z (ESI): 500[M+1]

实施例 56

10 (R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-
苯甲磺酰胺盐酸盐



15 1-苯磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

氮气氛下, 将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(300 mg, 0.81 mmol), 苯磺酰胺(152 mg, 0.97 mmol), 碘化亚铜(46 mg, 0.24 mmol), 反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(23 mg, 0.16 mmol), 碳酸钾(224 mg, 1.6 mmol), 5 mL 甲苯加入封管中, 135°C, 反应 16 小时后, 反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色
20 谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-苯磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **56a**(253 mg, 白色固体), 收率: 70%。

MS m/z (ESI): 447[M+1]

第二步

N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯磺酰胺盐酸盐

25 将 1-苯磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **56a**(253 mg, 0.57 mmol)溶解于 4 mL 2.4N 氯化氢乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌 2 小时, 薄层色

谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯磺酰胺盐酸盐 **56b**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

(R)-[3-(1-苯磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

5

氮气氛下, 将 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯磺酰胺盐酸盐 **56b**(218 mg, 0.57 mmol) 搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(0.39 mL, 2.83 mmol), (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(187 mg, 0.57 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(216 mg, 0.85 mmol), 室温下搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 (R)-[3-(1-苯磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **56c**(146 mg, 无色油状液体), 收率: 52%。

10

MS m/z (ESI): 662[M+1]

第四步

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯磺酰胺盐酸盐

15

将(R)-[3-(1-苯磺酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **56c**(146 mg, 0.22 mmol) 溶解于 5 mL 3.1N 氯化氢甲醇溶液中, 室温下搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯磺酰胺盐酸盐 **56**(73 mg, 白色固体), 收率: 55%。

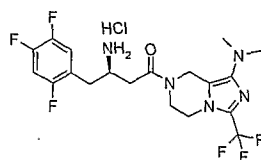
20

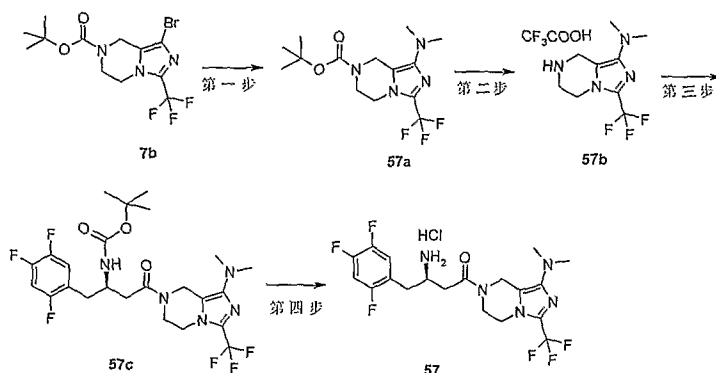
MS m/z (ESI): 562[M+1]

25

实施例 57

(R)-3-氨基-1-(1-二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁-1-酮盐酸盐





第一步

1-二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(200 mg, 0.54 mmol),
 二甲胺(29 mg, 0.65 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(2.4 mg, 0.0026 mmol), 2-(二叔
 5 丁基膦)联苯(3.2 mg, 0.022 mmol), 叔丁醇钠(78 mg, 0.81 mmol), 2 mL 干燥的甲苯
 放入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 70 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, 得到标题产物 1-二甲
 氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **57a**(90 mg, 白色固体), 收率:
 10 50%。

MS m/z (ESI): 335[M+1]

第二步

二甲基-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-胺三氟乙酸盐

将 1-二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **57a**(90 mg,
 15 0.27mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加三氟乙酸(1.84 g, 16mmol), 所得
 的溶液继续搅拌 2 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到标题产物二甲基-(3-三
 氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-胺三氟乙酸盐 **57b**, 不经分离直接进行下一步反
 应。

第三步

20 (R)-[3-(1-二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-
 丙基]-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下, 将二甲基-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-胺三氟乙酸盐 **57b**
 搅拌下溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(0.40 g, 4 mmol)和(R)-3-叔丁氧
 羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(147 mg, 0.44 mmol), 搅拌 10 分钟后, 加入
 25 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(152 mg, 0.6 mmol), 室温下搅拌 2 小时后, 薄层色
 谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产
 物(R)-[3-(1-二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄
 基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **57c**(111 mg, 无色油状液体), 收率: 75%。

MS m/z (ESI): 550[M+1]

30

第四步

(R)-3-氨基-1-(1-(二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮)盐酸盐

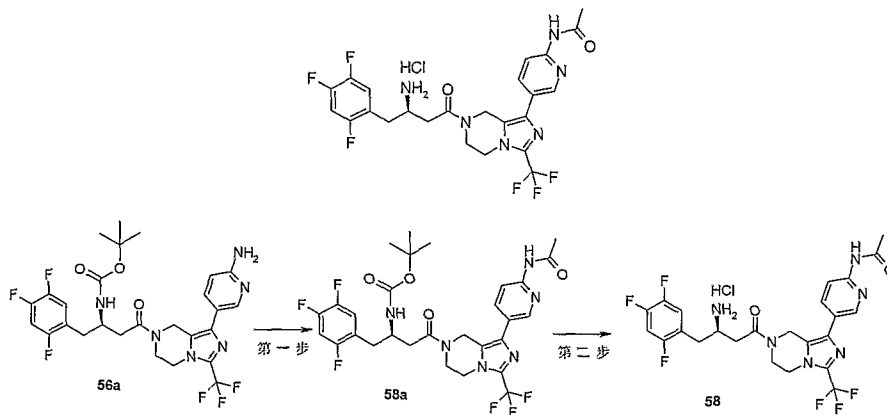
将(R)-[3-(1-(二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **57c** (111 mg, 0.2 mmol) 溶解于 4 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液中, 溶液在搅拌下反应 2 小时后反应完毕, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-(二甲氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁-1-酮)盐酸盐 **57** (27 mg, 白色固体), 收率: 30%。

MS m/z (ESI): 450[M+1]

10

实施例 58

(R)-N-(5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-吡啶-2-基)-乙酰胺盐酸盐



15

第一步

(R)-{3-[1-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-{3-[1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **56a** (155 mg, 0.252 mmol) 溶解于 2 mL 吡啶中, 加入 0.5 mL 乙酸酐, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 得到标题产物(R)-{3-[1-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **58a** (155 mg, 黄色固体), 收率: 97%。

25 MS m/z (ESI): 641[M+1]

第二步

(R)-N-(5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-吡啶-2-基)-乙酰胺盐酸盐

将(R)-{3-[1-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **58a** (155 mg, 0.242 mmol) 溶解于 6 mL 二

30

氯甲烷和 2 mL 甲醇中, 搅拌下加入 5 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温反应 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-N-(5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-吡啶-2-基)-乙酰胺盐酸盐 **58**(125 mg, 黄色固体), 收率: 90%。

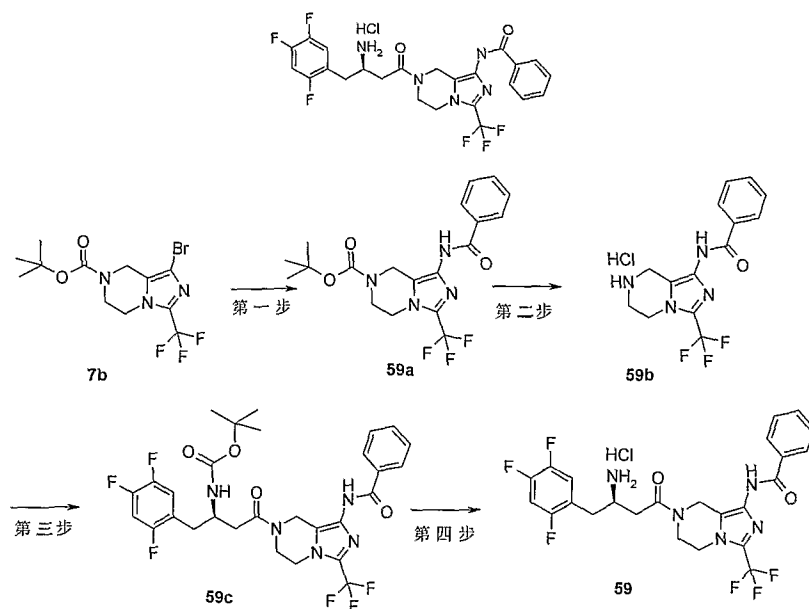
5 MS m/z (ESI): 541[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.70(m, 2H), 7.63(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.24(m, 1H), 5.16(m, 2H), 4.31-4.41(d, 2H), 3.96-4.14(d, 2H), 3.96(s, 1H), 3.02-3.14(m, 4H), 2.38(s, 3H)

10

实施例 59

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-
苯甲酰胺盐酸盐



15

第一步

1-苯甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(300 mg, 0.81mmol), 苯甲酰胺(117.8 mg, 0.97mmol), 碘化亚铜(46.3 mg, 0.24 mmol), 反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(23 mg, 0.16 mmol), 碳酸钾(224 mg, 1.6 mmol), 5 mL 甲苯加入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 135°C, 在微波下反应 2 小时后, 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, 得到标题产物 1-苯甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **59a**(170 mg, 白色固体), 收率: 52%。
MS m/z (ESI): 411[M+1]

25

第二步

N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯甲酰胺盐酸盐

将 1-苯甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **59a**(90 mg, 0.27mmol)溶解于 4 mL 2.1N 氯化氢乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌过夜, 薄层色谱

跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯甲酰胺盐酸盐 **59b**, 不经分离直接进行下一步反应。

第三步

(R)-[3-(1-苯甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

5

氮气氛围下, 将 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯甲酰胺盐酸盐 **59b**(140 mg, 0.4 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(204 mg, 2.02 mmol) 和 (R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(206 mg, 0.81 mmol), 搅拌 10 分钟后, 加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(152 mg, 0.6 mmol), 室温下搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 (R)-[3-(1-苯甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **59c**(170 mg, 白色固体), 收率: 67%。
MS m/z (ESI): 626[M+1]

10

第四步

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐

15

将 (R)-[3-(1-苯甲酰氨基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **59c**(170 mg, 0.27 mmol) 溶解于 5 mL 乙酸乙酯中, 加入 5 mL 2.1N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌过夜, 反应完毕, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 (R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐 **59**(150 mg, 白色固体), 收率: 98%。

20

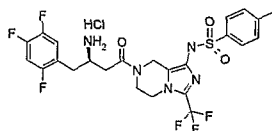
MS m/z (ESI): 526[M+1]

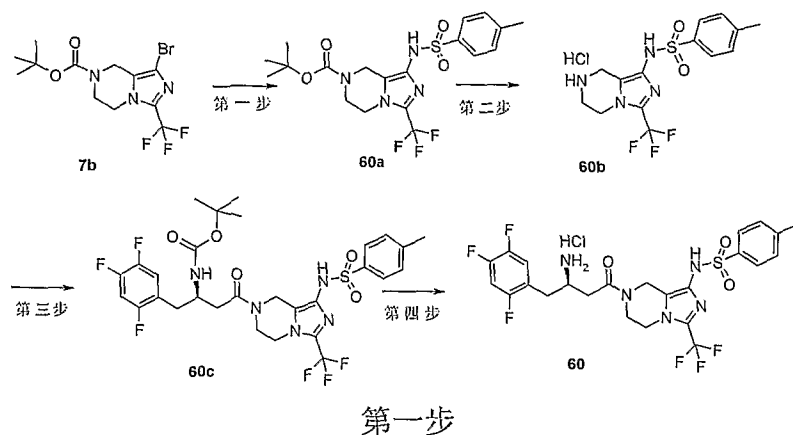
¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.01(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.17(m, 1H), 4.87(m, 2H), 4.27-4.36(m, 2H), 3.94-4.12(m, 3H), 2.85-3.24(m, 4H),

25

实施例 60

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-4-甲基苯甲磺酰胺盐酸盐





第一步

1-(甲苯-4-磺酰氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

氮气氛下，将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b** (370 mg, 1 mmol)，对甲苯磺酰胺 (206 mg, 1.2 mmol)，碘化亚铜 (38 mg, 0.2 mmol)，反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (28 mg, 0.2 mmol)，碳酸钾 (276 mg, 2 mmol)，5 mL 甲苯加入封管中，135°C 下，反应 16 小时后，反应完毕，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 1-(甲苯-4-磺酰氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **60a** (280 mg, 白色固体)，收率：61%。

MS m/z (ESI): 461[M+1]

第二步

4-甲基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯磺酰胺盐酸盐

将 1-(甲苯-4-磺酰氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **60** (280 mg, 0.61 mmol) 溶解于 5 mL 2.1N 氯化氢乙酸乙酯溶液中，室温下搅拌过夜，薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压浓缩反应液，得到标题产物 4-甲基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯磺酰胺盐酸盐 **60b**，不经分离直接进行下一步反应。

第三步

(R)-{3-[1-(甲苯-4-磺酰氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

氮气氛下，将 4-甲基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-苯磺酰胺盐酸盐 **60b** (250 mg, 0.63 mmol) 搅拌下溶解于 10 mL 二氯甲烷中，依次加入三乙胺 (0.2 mL, 1.26 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e** (210 mg, 0.63 mmol) 和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (240 mg, 0.95 mmol)，室温下搅拌 3 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产物 (R)-{3-[1-(甲苯-4-磺酰氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **60c** (100 mg, 无色油状液体)，收率：23.5%。

MS m/z (ESI): 676[M+1]

第四步

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-4-甲基苯甲磺酰胺盐酸盐

将(R)-{3-[1-(甲苯-4-磺酰氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **60c**(100 mg, 0.148 mmol)溶解于 5 mL
 5 2.1N 氯化氢乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌 5 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)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-4-甲基苯甲磺酰胺盐酸盐 **60**(80 mg, 白色固体), 收率: 88%。

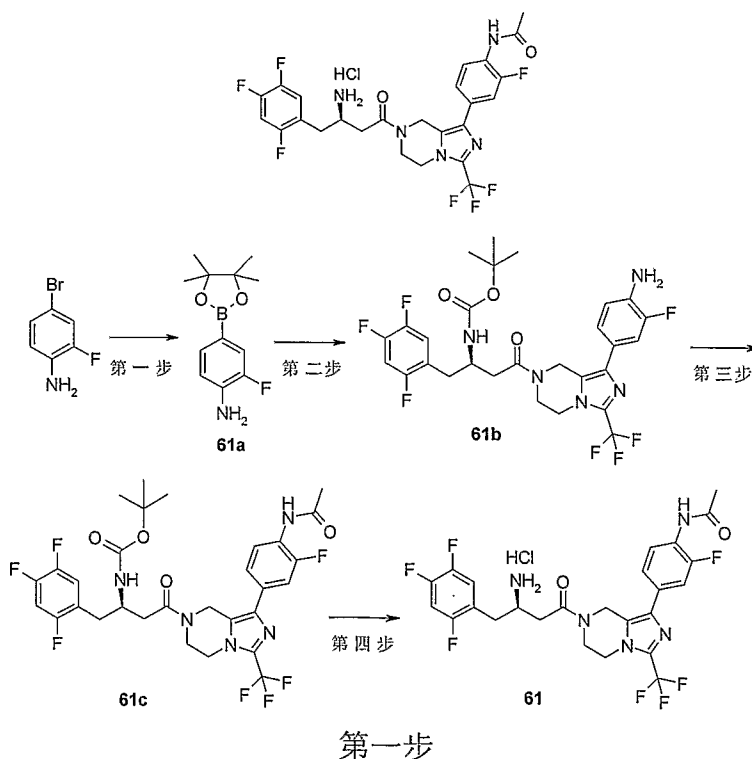
MS m/z (ESI): 576[M+1]

10 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.64(t, 2H), 7.34(d, 2H), 7.18(m, 2H), 4.80(m, 2H), 4.23(d, 2H), 4.03(m, 2H), 3.76(s, 1H), 2.99(s, 2H), 2.80(m, 2H), 2.44(s, 3H)

实施例 61

(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟苯基)-乙酰胺盐酸盐

15



2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯胺

20 氮气氛下, 将 4-溴-2-氟苯胺(570 mg, 3 mmol), 二氯二乙腈钯(23.3 mg, 0.09 mmol), 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(73.9 mg, 0.18 mmol)溶解于 15 mL 甲苯中, 搅拌下加入三乙胺(758 mg, 7.5 mmol)和 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(461 mg, 3.6 mmol), 90°C下搅拌 5 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼

戊环-2-基)苯胺 **61a**(400 mg, 无色油状液体), 收率: 56%。

MS m/z (ESI): 238[M+1]

第二步

(R)-{3-[1-(4-氨基-3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-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)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯胺 **61a**(122 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 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-3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **61b**(120 mg, 浅黄色固体), 收率: 57%。

10

15

MS m/z (ESI): 616[M+1]

第三步

(R)-{3-[1-(4-乙酰氨基-3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

20

将(R)-{3-[1-(4-氨基-3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **61b**(120 mg, 0.19 mmol)溶解于 2 mL 吡啶中, 加入 0.5 mL 乙酸酐, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 得到标题产物(R)-{3-[1-(4-乙酰氨基-3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **61c**(115 mg, 黄色固体), 收率: 93%。

25

MS m/z (ESI): 658[M+1]

第四步

(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟苄基)-乙酰胺盐酸盐

30

将(R)-{3-[1-(4-乙酰氨基-3-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **61c**(115 mg, 0.174 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟苄基)-乙酰胺盐酸盐 **61**(70 mg, 黄色固体), 收率: 72%。

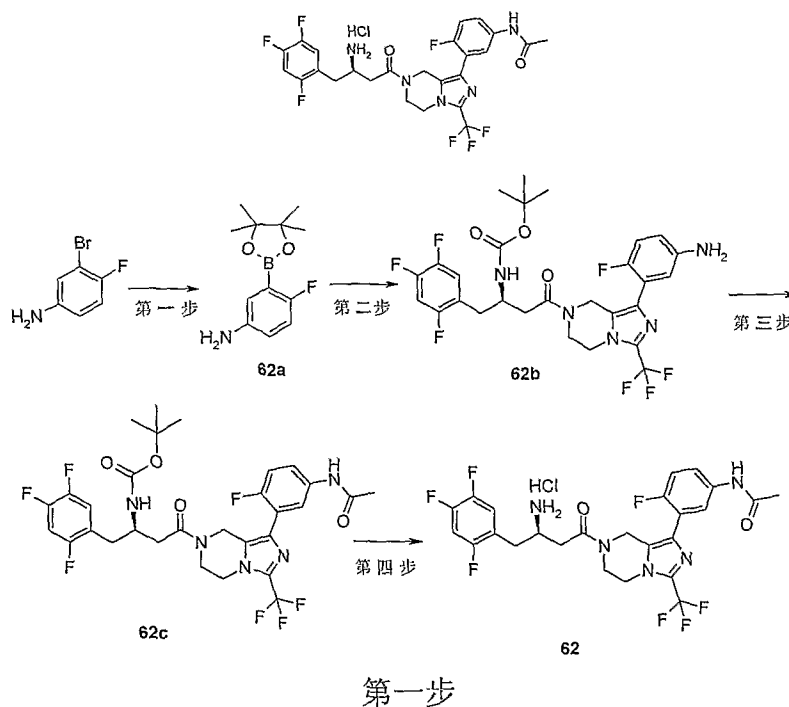
35

MS m/z (ESI): 558[M+1]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.06(m, 1H), 7.40(m, 4H), 5.10(m, 2H), 4.38(m, 2H), 4.05(m, 3H), 3.05(m, 4H), 2.20(s, 3H)

实施例 62

5 (R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟苯基)-乙酰胺盐酸盐



10 4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯胺

氮气氛下, 将 3-溴-4-氟苯胺(570 mg, 3 mmol), 二氯二乙腈钯(23.3 mg, 0.09 mmol), 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(73.9 mg, 0.18 mmol)溶解于 15 mL 甲苯中, 搅拌下加入三乙胺(758 mg, 7.5 mmol)和 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(461 mg, 3.6 mmol), 90°C下搅拌 5 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯胺 **62a**(400 mg, 无色油状液体), 收率: 56%。

MS m/z (ESI): 238[M+1]

第二步

20 (R)-{3-[1-(5-氨基-2-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(200 mg, 0.342 mmol), 4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯胺 **62a**(122 mg, 0.513 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钯(4 mg, 0.0068 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6.52 mg, 0.014 mmol), 磷酸钾(145 mg, 0.684 mmol), 2 mL 叔丁醇加入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 1.5 小时后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取

(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(5-氨基-2-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **62b**(120 mg, 浅黄色固体), 收率: 57%。

5 MS m/z (ESI): 616[M+1]

第三步

(R)-{3-[1-(5-乙酰氨基-2-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

10 将(R)-{3-[1-(5-氨基-2-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **62b**(120 mg, 0.19 mmol)溶解于 2 mL 吡啶中, 加入 0.5 mL 乙酸酐, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 得到标题产物(R)-{3-[1-(5-乙酰氨基-2-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **62c**(115 mg, 黄色固体), 收率: 93%。

15 MS m/z (ESI): 658[M+1]

第四步

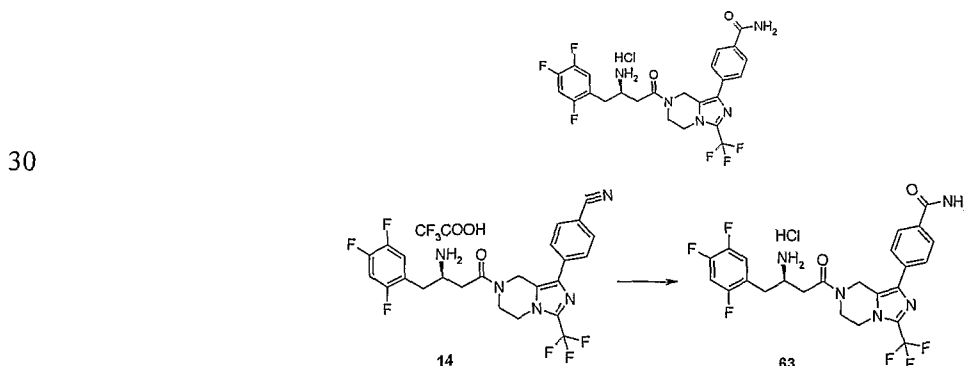
(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟苯基)-乙酰胺盐酸盐

20 将(R)-{3-[1-(5-乙酰氨基-2-氟苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **62c**(115 mg, 0.174 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟苯基)-乙酰胺盐酸盐 **62**(70 mg, 黄色固体), 收率: 72%。

25 MS m/z (ESI): 558[M+1]

实施例 63

(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐



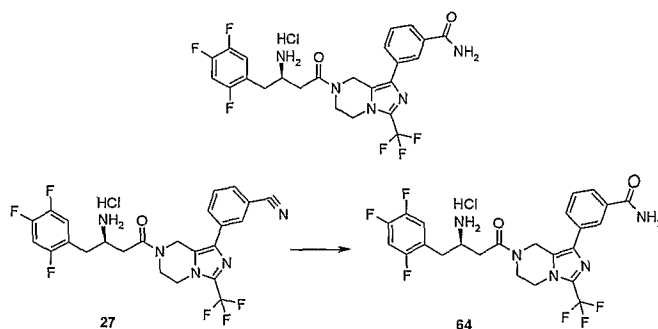
在 25 mL 茄形瓶中加入化合物(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苄腈三氟乙酸盐 **14**(50 mg, 0.08 mmol), 加入 1 mL 三氟乙酸/浓硫酸(v:v=4:1)的混合溶剂, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 反应液用冰浴冷却, 慢慢滴加氨水调 pH 为 8-9, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 向残留物中加入 4 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液, 搅拌 10 分钟后, 减压浓缩, 得到标题产物(R)-4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐 **63**(30 mg, 黄色固体), 收率: 67%。

MS m/z (ESI): 525[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.34(s, 2H), 7.97-8.05(m, 2H), 7.56-7.74(m, 2H), 4.97-5.05(m, 2H), 4.33-4.35(s, 1H), 3.95-3.98(m, 2H), 3.76(m, 1H), 3.17(s, 1H), 2.99-3.16(m, 3H), 1.24(s, 3H)

实施例 64

(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐



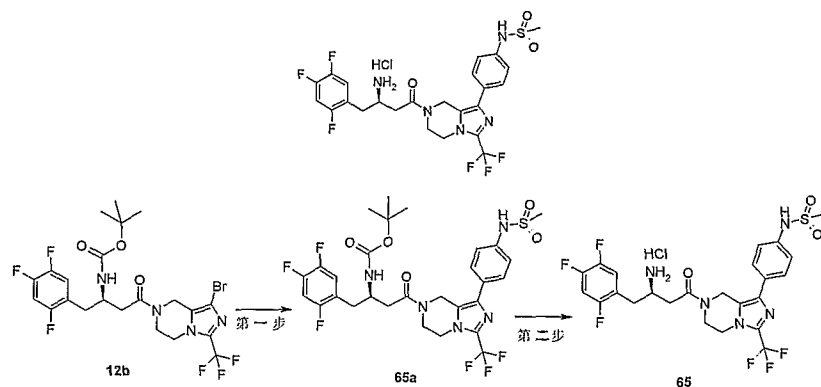
在 25 mL 茄形瓶中加入化合物(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苄腈盐酸盐 **27**(60 mg, 0.11 mmol), 加入 1 mL 三氟乙酸/浓硫酸(v:v=4:1)的混合溶剂, 室温搅拌过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 反应液用冰浴冷却, 慢慢滴加氨水调 pH 为 8-9, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 向残留物中加入 4 mL 4.3N 氯化氢甲醇溶液, 搅拌 10 分钟后, 减压浓缩, 得到标题产物(R)-3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯甲酰胺盐酸盐 **64**(40 mg, 黄色固体), 收率: 65%。

MS m/z (ESI): 525[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.15(d, 1H), 7.84(m, 2H), 7.57(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.19(m, 1H), 5.09(m, 1H), 4.36(d, 2H), 4.06(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.09(m, 2H), 2.91(m, 2H)。

实施例 65

(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基)-甲磺酰胺盐酸盐



5

第一步

(R)-{3-[1-(4-甲磺酰氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b** (150 mg, 0.256 mmol), 4-(甲磺酰氨基)苯硼酸 (83.8 mg, 0.282 mmol), 四三苯基膦化钾 (30 mg, 0.0256 mmol), 碳酸钾 (70.8 mg, 0.512 mmol), 2 mL 乙二醇二甲醚和 2 mL 水放入 10 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 130°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-{3-[1-(4-甲磺酰氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **65a** (120 mg, 白色固体), 收率: 70%。

15

MS m/z (ESI): 676[M+1]

第二步

(R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基)-甲磺酰胺盐酸盐

20

将(R)-{3-[1-(4-甲磺酰氨基-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **65a** (150 mg, 0.222 mmol) 溶解于 5 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 析出白色固体, 室温搅拌 2 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 将反应液过滤, 得到白色固体, 真空干燥, 得到标题产物 (R)-N-(4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基)-甲磺酰胺盐酸盐 **65** (100 mg, 黄色固体), 收率: 73%。

25

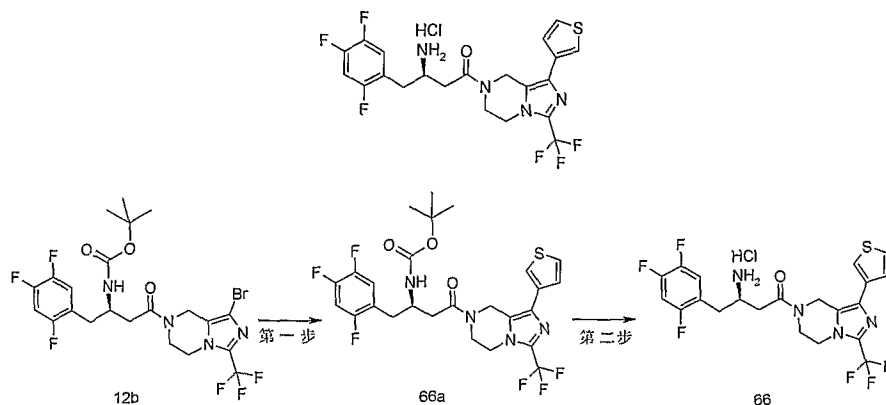
MS m/z (ESI): 576[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.66-7.62(m, 2H), 7.43-7.37(m, 3H), 7.27-7.16(m, 1H), 5.11-4.93(m, 2H), 4.40-4.31(m, 2H), 4.15-3.92(m, 3H), 3.12-2.82(m, 7H)

30

实施例 66

(R)-3-氨基-1-(1-噻吩-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐



5

第一步

(R)-[3-氧代-3-(1-噻吩-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b** (293 mg, 0.5 mmol), 噻吩-3-基硼酸(96 mg, 0.75 mmol), 四三苯基磷化铯(58 mg, 0.05 mmol), 碳酸钾(138 mg, 1 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚和 3 mL 水放入 20 mL 微波反应管中, 氩气保护下, 120°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 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-噻吩-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **66a** (200 mg, 浅黄色固体), 收率: 68%。

MS m/z (ESI): 589[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-(1-噻吩-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐

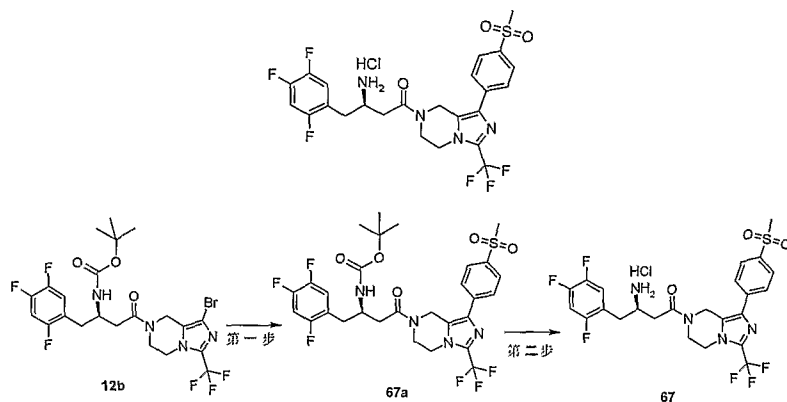
将(R)-[3-氧代-3-(1-噻吩-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **66a** (0.2 g, 0.34 mmol) 放入反应瓶中, 加入 2 mL 乙酸乙酯, 搅拌使其溶解, 再加入 3 mL 2.0N 的氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应 1.5 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 过滤反应液, 收集固体, 真空干燥, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-噻吩-3-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐 **66** (0.13 g, 黄色固体), 收率: 72.9%。

MS m/z (ESI): 489.2[M+1]

实施例 67

(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲磺酰-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟

-苯基)-丁-1-酮盐酸盐



第一步

- 5 (R)-{3-[1-(4-甲磺酰-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(0.3 g, 0.5 mmol), 4-(甲磺酰)苯硼酸(123 mg, 0.6 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(9.53 mg, 0.02 mmol), 二(二亚苄基丙酮)二

10 钯(0.006 g, 0.01 mmol)以及磷酸钾(0.22 g, 1 mmol)搅拌下溶解于 10 mL 正丁醇中, 氩气保护下, 130°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 过滤反应液, 固体用二氯甲烷/甲醇(v:v=10:1)洗涤, 收集洗涤液, 抽干, 得到标题产物(R)-{3-[1-(4-甲磺酰-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **67a**(150 mg, 白色固体), 收率: 44%。

- 15 MS m/z (ESI): 661.2[M+1]

第二步

将(R)-{3-[1-(4-甲磺酰-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **67a**(150 mg, 0.227 mmol)搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷/乙酸乙酯(v:v=1:1)混合溶剂中, 加入 10 mL 2N 氯化氢乙酸乙酯溶

20 液, 反应 1 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 抽干溶剂, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(4-甲磺酰-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **67**(0.12 g, 白色固体), 收率: 88.6%。

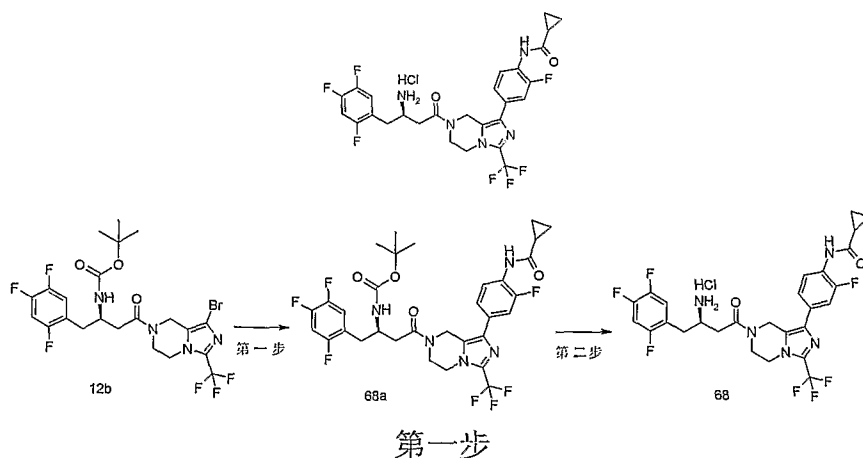
MS m/z (ESI): 561.3[M+1]

- 25 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.01-7.97(m, 2H), 7.88-7.85(m, 2H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.11-7.20(m, 1H), 5.00-5.08(m, 2H), 4.24-4.32(m, 2H), 2.85-3.08(m, 3H), 2.80-3.12(m, 5H), 2.64-2.80(m, 2H)。

实施例 68

(R)-N-[4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基]-2-氟-苯基]-环丙基甲酰胺盐酸盐

30



(R)-[3-{1-[4-(环丙基甲酰氨基)-3-氟-苄基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-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)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(0.292 g, 0.5 mmol), 环丙基甲酰[3-氟-5-(4,4,5-三甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苄基]-胺(123 mg, 0.6 mmol), 二(二亚苄基丙酮)二钼(5.75 mg, 0.01 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(9.53 mg, 0.02 mmol)以及磷酸钾(0.22 g, 1 mmol)放入微波反应管中, 搅拌下溶解于 10 mL 正丁醇中, 氩气保护下, 130°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 过滤反应液, 固体用二氯甲烷/甲醇(v:v=10:1)洗涤, 收集洗涤液, 减压浓缩, 得到标题产物(R)-[3-{1-[4-(环丙基甲酰氨基)-3-氟-苄基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **68a**(150 mg, 白色固体), 收率: 44%。

10

15 MS m/z (ESI): 661.2[M+1]

第二步

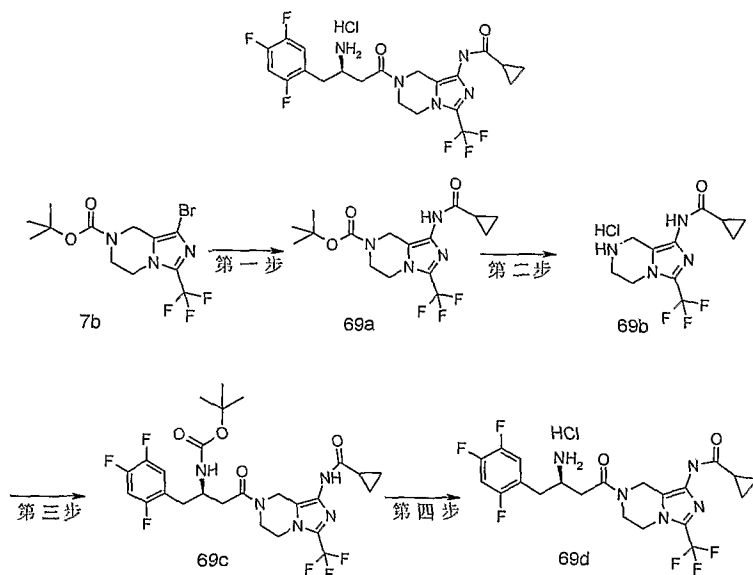
(R)-N-[4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟-苄基]-环丙基甲酰胺盐酸盐

将(R)-[3-{1-[4-(环丙基甲酰氨基)-3-氟-苄基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **68a**(0.1 g, 0.146 mmol)与 4 mL 6.5N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液一同放入反应瓶中, 室温下搅拌反应 4 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-N-[4-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-2-氟-苄基]-环丙基甲酰胺盐酸盐 **68**(0.085 g, 淡黄色固体), 收率: 94%。

25 MS m/z (ESI): 584.1[M+1]。

实施例 69

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-环丙基甲酰胺盐酸盐



第一步

1-(环丙基甲酰胺基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

- 5 将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(0.555 g, 1.5 mmol)与碳酸钾以及 5 mL 甲苯放入到反应管中, 再加入环丙基甲酰胺(0.255 g, 3 mmol), 碘化亚铜(0.057 g, 0.3 mmol)和(1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己基-1,2-二胺(0.042g, 0.3mmol), 氩气保护下, 封管, 于油浴中控制外温 125℃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, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(环丙基甲酰胺基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **69a**(0.25 g, 黄色固体), 收率: 44.6%。

MS m/z (ESI): 375.0[M+1]。

第二步

N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)环丙基甲酰胺盐酸盐

- 15 将 1-(环丙基甲酰胺基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **69a**(0.25 g, 0.67 mmol)放入反应瓶中, 加入 5 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应 4 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)环丙基甲酰胺盐酸盐 **69b**(0.2 g, 黄色固体), 收率: 95.8%。

20 MS m/z (ESI): 275.2[M+1]。

第三步

(R)-{3-[1-(环丙基甲酰胺基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

- 25 将 N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)环丙基甲酰胺盐酸盐 **69b**(0.2 g, 0.67 mmol)放入到反应瓶中, 加入 10 mL 二氯甲烷, 三乙胺(0.30 mL, 1.34 mmol), 室温下搅拌使其溶解, 再加入(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(0.223 g, 0.67 mmol), 以及双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.254 g, 1 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，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-{3-[1-(环丙基甲酰氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **69c**(0.23 g, 白色固体)，收率：58.3%。

5 MS m/z (ESI): 589.9[M+1]。

第四步

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-环丙基甲酰胺盐酸盐

10 将(R)-{3-[1-(环丙基甲酰氨基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **69c**(0.23 g, 0.39 mmol)放入到反应瓶中，加入 5 mL 2.3N 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，原料消失，旋干反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-环丙基甲酰胺盐酸盐 **69**(0.15 g, 白色固体)，收率：73.1%。

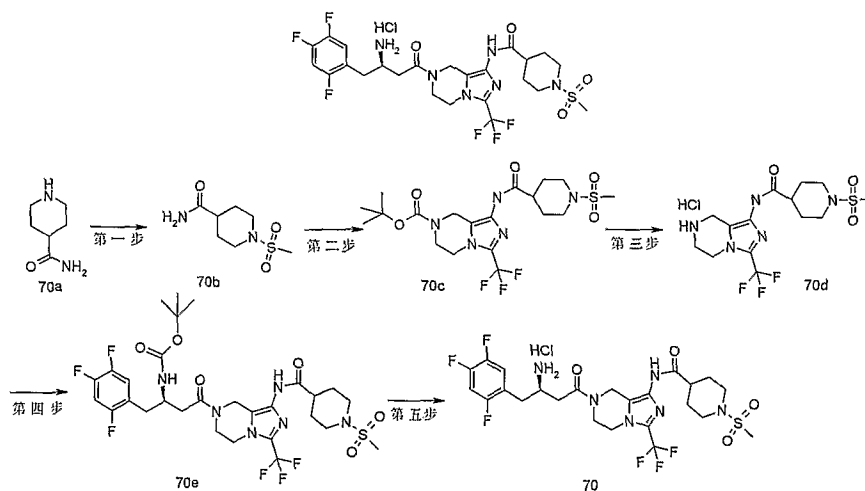
15 MS m/z (ESI): 490.2[M+1]。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.31(m, 1H), 7.16(m, 1H), 4.58(m, 2H), 4.31(t, 1H), 4.21(t, 1H), 3.99(m, 2H), 3.62(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.61(m, 1H), 1.94(s, 1H), 1.83(m, 1H), 1.36(m, 1H), 0.94(m, 4H)

20

实施例 70

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-1-甲磺酰基-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐



25

第一步

1-甲磺酰基-哌啶-4-甲酰胺

将哌啶-4-甲酰胺 **70a**(1.025 g, 8 mmol)溶解于 80mL 干燥的乙腈中，加入碳酸钾(4.42 g, 32 mmol)，于冰浴下将甲磺酰氯(2075 g, 24 mmol)滴入反应液中，冰浴下搅拌反应 2 小时后逐渐升至室温反应 2 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，过

滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 1-甲磺酰基-哌啶-4-甲酰胺 **70b**(1.27 g, 白色固体)，收率：77.0%。

MS m/z (ESI): 207.1[M+1]。

第二步

- 5 1-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-羰基)-氨基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯
- 将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(370 mg, 1 mmol)放入反应管中，依次加入磷酸钾(424 mg, 2 mmol)，5 mL 邻二甲苯，1-甲磺酰基-哌啶-4-甲酰胺 **70b**(412.5 mg, 2 mmol)，碘化亚铜(38 mg, 0.2 mmol)以及(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己基-1,2-二胺(28.4 mg, 0.2 mmol)，氩气保护下封管，于油浴中控温 125°C
- 10 搅拌反应过夜，薄层色谱跟踪反应，原料未反应完，于 140°C 油浴中控温搅拌反应 8 小时，薄层色谱跟踪反应，原料大部分已反应完，旋干反应液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 1-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-羰基)-氨基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **70c**(95 mg, 黄色固体)，收率：19.2%。

MS m/z (ESI): 496.0[M+1]。

- 15 第三步

1-甲磺酰基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐

- 将 1-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-羰基)-氨基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **70c**(190 mg, 0.38 mmol)放入反应瓶中，加入 3 mL 2.3N 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，原料消失，减压浓缩反应液，
- 20 得到标题产物 1-甲磺酰基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 **70d**(150 mg, 黄色固体)，收率：91.5%。

MS m/z (ESI): 396.3[M+1]。

第四步

- (R)-[3-{1-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯
- 25

- 将 1-甲磺酰基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 **70d**(165.6 mg, 0.38 mmol)溶解于 8 mL 二氯甲烷中，再加入 0.2 mL 三乙胺，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酸 **1e**(127.8 mg, 0.38 mmol)以及双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(144.8 mg, 0.57 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)-[3-{1-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **70e**(100 mg, 白色固体)，收率：37.1%。
- 30

MS m/z (ESI): 710.9[M+1]。

- 35 第五步

(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-

基}-1-甲磺酰基-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐

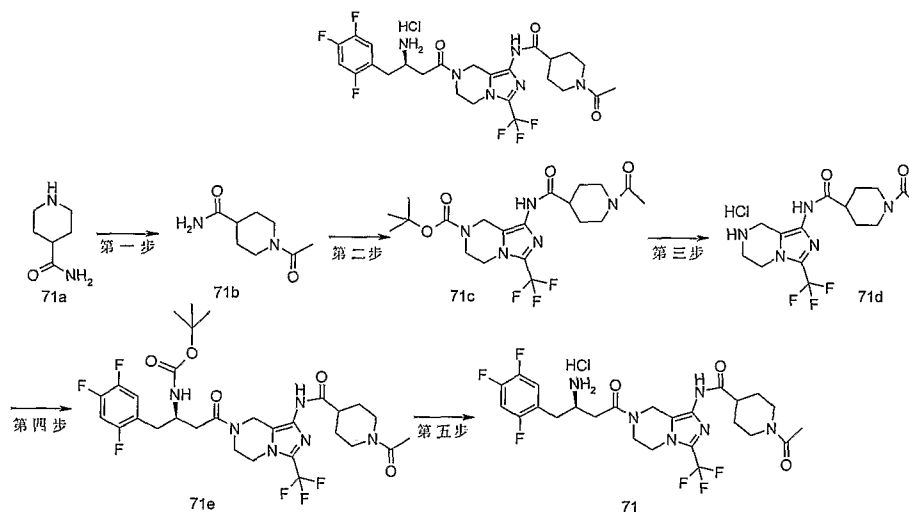
将(R)-[3-{1-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **70e**(100 mg, 0.14 mmol)放入反应瓶中, 加入 4 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应 3 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-1-甲磺酰基-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 **70**(80 mg, 白色固体), 收率: 88.4%。

MS m/z (ESI): 611.2[M+1]。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.36(m, 1H), 7.20(m, 1H), 4.75(m, 2H), 4.23(m, 2H), 4.01(m, 2H), 3.83(m, 3H), 3.02(m, 2H), 2.90(m, 5H), 2.62(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.01(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.30(m, 2H)

实施例 71

(R)-1-乙酰基-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐



第一步

1-乙酰基-哌啶-4-甲酰胺

将哌啶-4-甲酰胺 **71a**(1.025 g, 8 mmol)溶解于干燥的乙腈中, 加入碳酸钾(4.4 g, 32 mmol), 于冰浴下向反应液中滴加乙酰氯(1.9 g, 24 mmol), 冰浴下搅拌反应 2 小时后慢慢升至室温反应 4 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 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-哌啶-4-甲酰胺 **71b**(1.14 g, 白色固体), 收率: 83.8%。

MS m/z (ESI): 171.2[M+1]。

第二步

1-[(1-乙酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯

将 1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **7b**(740 mg, 2 mmol)放入

反应管中，依次加入碳酸钾(550 mg, 4 mmol)，8 mL 邻二甲苯，1-乙酰基-哌啶-4-甲酰胺 **71b**(680 mg, 4 mmol)，碘化亚铜(76 mg, 0.4 mmol)以及(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己基-1,2-二胺(56 mg, 0.4 mmol)，氩气置换后封管，于油浴中控温 145℃ 搅拌反应 6 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
5 纯化所得残余物，得到标题产物 1-[(1-乙酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **71c**(560 mg, 淡黄色油状物)，收率：60.9%。
MS m/z (ESI): 460.3[M+1]。

第三步

1-乙酰基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐

10 将 1-[(1-乙酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-羧酸叔丁酯 **71c**(560 mg, 1.21 mmol)溶解于 5 mL 2.3N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液中，室温下搅拌反应过夜，析出大量黄色固体，薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压浓缩反应液，得到标题产物 1-乙酰基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 **71d**(480 mg, 黄色固体)，收率：100%。
15 MS m/z (ESI): 360.5[M+1]。

第四步

(R)-[3-{1-[(1-乙酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

20 将 1-乙酰基-N-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基)-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 **71d**(200 mg, 0.56 mmol)溶解于 6 mL 二氯甲烷中，再加入三乙胺(112 mg, 0.84 mmol)，(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酸 **1e**(186 mg, 0.56 mmol)以及双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(213 mg, 0.84 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，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，
25 得到标题产物(R)-[3-{1-[(1-乙酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **71e**(270 mg, 淡黄色固体)，收率：71.4%。
MS m/z (ESI): 675.0[M+1]。

第五步

(R)-1-乙酰基-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐

30 将(R)-[3-{1-[(1-乙酰基-哌啶-4-羰基)-胺]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基}-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **71e**(150 mg, 0.22 mmol)放入反应瓶中，加入 5 mL 2.3N 氯化氢的乙酸乙酯溶液，室温下搅拌反应 3 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压浓缩反应液，得到标题产物(R)-1-乙酰基-N-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 **71**(133 mg, 淡黄色固体)，收率：99.3%。
35

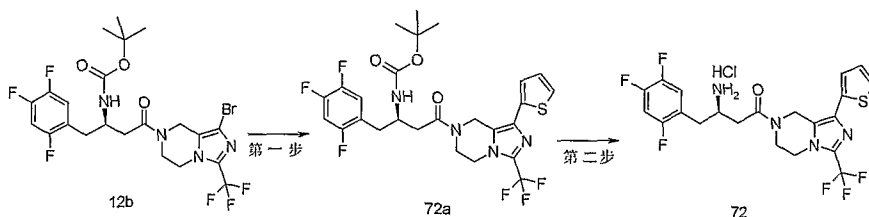
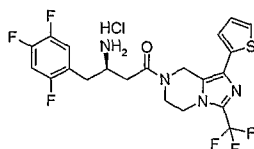
MS m/z (ESI): 575.1[M+1]。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.37(m, 1H), 7.22(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.36(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.05(m, 4H), 3.27(m, 1H), 3.12(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.77(m, 3H), 2.18(s, 3H), 1.94(m, 3H), 1.73(m, 2H)

5

实施例 72

(R)-3-氨基-1-(1-噻吩-2-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁-1-酮盐酸盐



10

第一步

(R)-[3-氧代-3-(1-噻吩-2-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

在氩气保护下, 将化合物(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(0.293 g, 0.5 mmol)与噻吩-2-基硼酸(0.096 g, 0.75 mmol)以及四三苯基膦化钾(0.058 g, 0.05 mmol), 碳酸钾(0.138 g, 1 mmol), 3 mL 乙二醇二甲醚, 3 mL 水一同放入 20 mL 的微波反应管中, 封管, 于 120°C 下微波反应 30 分钟, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 向反应液中加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 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-噻吩-2-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **72a**(0.2 g, 淡黄色固体), 收率: 68%。

20

MS m/z (ESI): 589[M+1]。

第二步

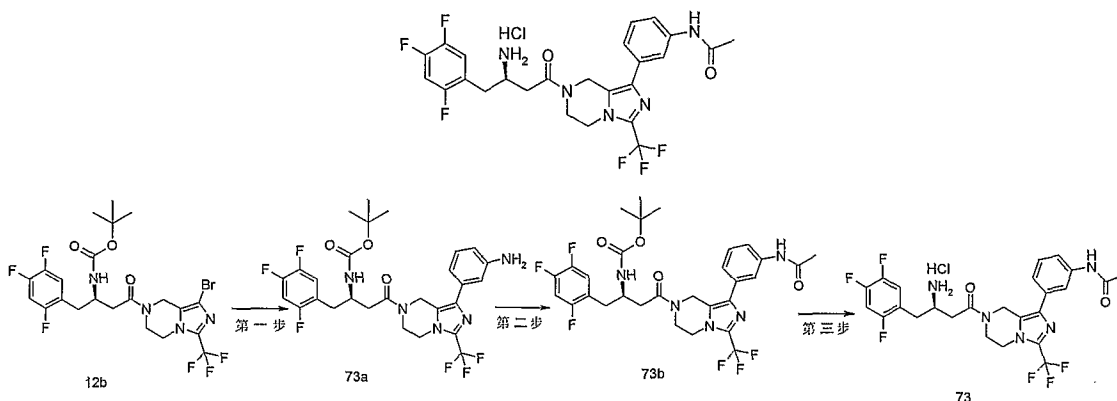
将(R)-[3-氧代-3-(1-噻吩-2-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **72a**(0.2 g, 0.34 mmol)与 2 mL 乙酸乙酯放入到反应瓶中, 再加入 3 mL 2.0 N 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-噻吩-2-基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **72**(0.13 g, 黄色固体), 收率: 72.9%。

30

MS m/z (ESI): 489.2[M+1]。

实施例 73

(R)-N-[3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苄基]-乙酰胺盐酸盐



第一步

(R)-{3-[1-(3-氨基-苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

10 将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(0.3 g, 0.51 mmol), 3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苄胺(0.128 g, 0.76 mmol), 磷酸钾(0.218 g, 1.03 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钼(0.006 g, 0.01 mmol)以及 2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基联苯(0.01 g, 0.02 mmol)放入反应瓶中, 搅拌下溶解于 3 mL 正丁醇中, 氩气保护下, 100°C, 微波下反应
15 30 分钟, 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)-{3-[1-(3-氨基-苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **73a**(0.2 g, 黄色固体), 收率: 65.4%。

第二步

20 (R)-{3-[1-(3-乙酰胺-苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-{3-[1-(3-氨基-苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **73a**(0.2 g, 0.33 mmol)放入反应瓶中, 加入 2 mL 乙酸酐, 搅拌下溶解于 4 mL 吡啶中, 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, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(3-乙酰胺-苄基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **73b**(0.14 g, 白色固体), 收率: 65.4%。
MS m/z (ESI): 662.2[M+23]

第三步

30 (R)-N-[3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-

基}-苯基]-乙酰胺盐酸盐

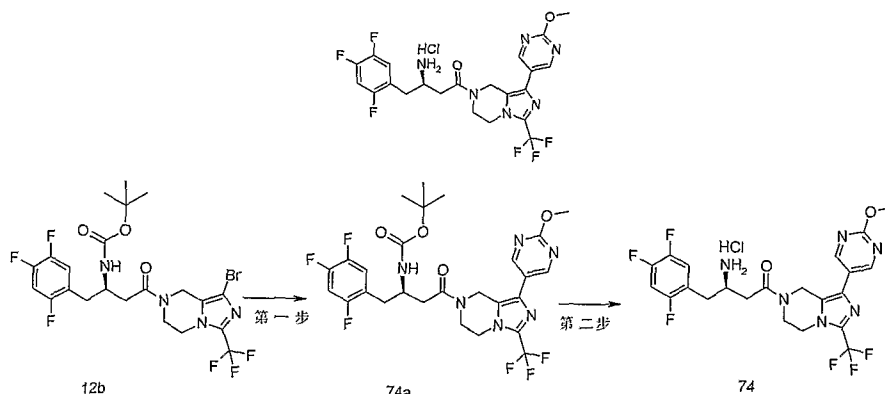
将(R)-{3-[1-(3-乙酰胺-苯基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **73b**(0.14 g, 0.11 mmol)溶解于 2 mL 甲醇中, 向反应液中加入 7 mL 氯化氢的甲醇溶液, 室温下搅拌反应 5 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 真空干燥, 得到标题产物(R)-N-[3-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-苯基]-乙酰胺盐酸盐 **73**(0.12 g, 黄色固体), 收率: 96.5%。

MS m/z (ESI): 540.2[M+1]

10

实施例 74

(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐



15

第一步

(R)-{3-[1-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(0.293 g, 0.5 mmol), 2-甲氧基嘧啶-5-基硼酸(118 mg, 0.75 mmol), 二(二亚苄基丙酮)钼(5.8 mg, 0.01 mmol), 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(9.5 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾(0.212 g, 1 mmol)搅拌下溶解于 2.5 mL 正丁醇中, 氩气保护下, 100°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 有大量固体析出, 冷却后加入 15 mL 正己烷, 过滤, 除去滤液, 固体用二氯甲烷/甲醇(v:v=10:1)混合液溶解, 再次过滤, 除去残渣, 滤液减压浓缩, 得到标题产物(R)-{3-[1-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **74a**(220 mg, 黄褐色固体), 收率: 71.7%。

25

MS m/z (ESI): 615.1[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐

30

将(R)-{3-[1-(2-甲氧基-咪唑-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **74a**(220 mg, 0.36 mmol)搅拌下溶解于3 mL 乙酸乙酯中, 加入 5 mL 2.7N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下反应 1 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 蒸干溶剂, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-[1-(2-甲氧基-咪唑-5-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **74**(80 mg, 淡黄色固体), 收率: 41.6%。

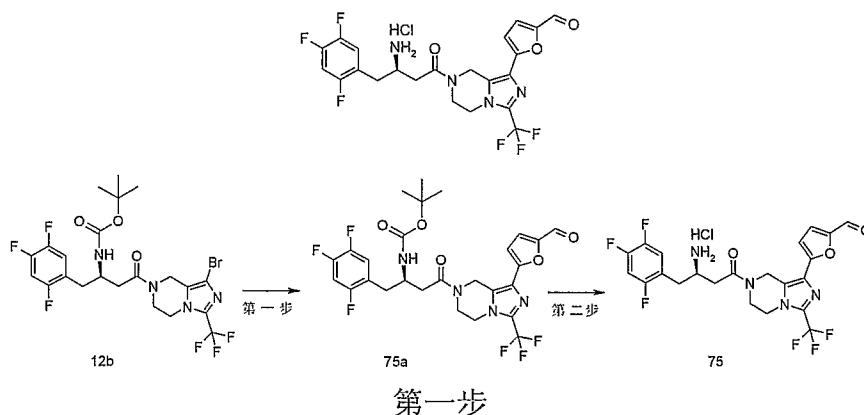
MS m/z (ESI): 515.2[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.92(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.23(m, 1H), 5.06(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.13(m, 3H), 4.00(m, 2H), 3.47(s, 2H), 2.98(m, 3H),

10

实施例 75

(R)-5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-呋喃-2-甲醛盐酸盐



15

(R)-{3-[1-(5-甲酰基-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(0.123 g, 0.21 mmol), 5-甲酰基呋喃-2-基硼酸(35.3 mg, 0.252 mmol), 四(三苯基磷)钼(12.1 mg, 0.01 mmol), 四丁基溴化胺(13.5 mg, 0.042 mmol), 碳酸钾(87.12 mg, 0.63 mmol), 搅拌下溶解于 1.5 mL 1,4-二氧六环和 0.75 mL 水的混合溶剂中, 氩气氛下, 100°C, 在微波下反应 30 分钟后, 反应完毕, 蒸干溶剂, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物(R)-{3-[1-(5-甲酰基-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **75a**(65 mg, 黄色固体), 收率: 51.6%。

25

MS m/z (ESI): 623.1[M+23]

第二步

(R)-5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-呋喃-2-甲醛盐酸盐

30

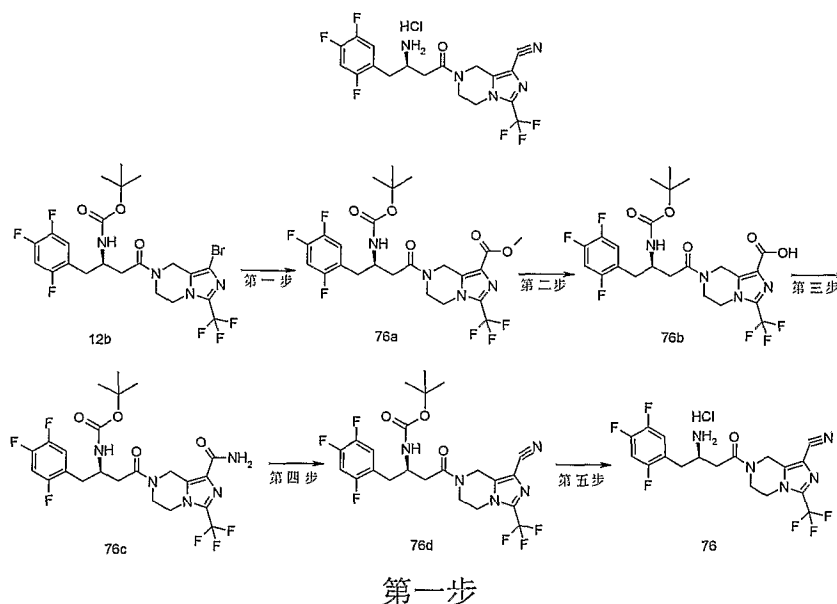
将(R)-{3-[1-(5-甲酰基-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代

-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **75a**(65 mg, 0.11 mmol)搅拌下溶解于 1 mL 乙酸乙酯中, 加入 1 mL 2.7N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 室温下反应 4 小时, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 蒸干溶剂, 用硅胶柱色谱法纯化, 得到标题产物 (R)-5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-咪唑-2-甲醛盐酸盐 **75**(80 mg, 淡黄色固体), 收率: 41.6%。
MS m/z (ESI): 515.2[M+1]

实施例 76

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-腈盐酸盐

10



第一步

(R)-7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-羧酸甲酯

15

将八羰基二钴(3.5 g, 10.23 mmol), 氯乙酸乙酯(0.62 g, 5.12 mmol), 碳酸钾(1.41 g, 10.23 mmol)以及 10mL 甲醇放入反应瓶中, 室温下搅拌反应 5 分钟, 加入 (R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(2.0 g, 3.41 mmol), 于油浴中控温 60°C 反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 (R)-7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-羧酸甲酯 **76a**(1.1 g, 白色固体), 收率: 57.3%。

MS m/z (ESI): 565.0[M+1]

第二步

(R)-7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-羧酸

将 (R)-7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]

5 哌嗪-1-羧酸甲酯 **76a**(1.0 g, 1.77 mmol)溶解于 10 mL 甲醇中, 加入 4 N 的氢氧化钠溶液 13.25 mL, 室温下搅拌反应 30 分钟, 反应结束, 加入 2 N 的盐酸溶液调 pH 值为 4-5, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 收集有机相, 用 20 mL 饱和食盐水洗一次, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-羧酸 **76b**(0.78 g, 淡黄色固体), 收率: 80.1%。
MS m/z (ESI): 573.1[M+23]

第三步

10 (R)-[3-(1-氨基酰基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将(R)-7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-羧酸 **76b**(0.3 g, 0.54 mmol), 碳酸胺(0.156 g, 1.62 mmol), 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.412 g, 1.62 mmol)放入反应瓶中, 加入 30 mL 四氢呋喃以及 0.5 mL 三乙胺, 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, 15 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-(1-氨基酰基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **76c**(284 mg, 白色固体), 收率: 95.0%。
MS m/z (ESI): 549.9[M+1]

第四步

20 (R)-[3-(1-氰基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

氮气保护下, 将(R)-[3-(1-氨基酰基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **76c**(0.35 g, 0.636 mmol), 咪唑(0.091 g, 1.34 mmol)放入到干燥的反应瓶中, 加入 10 mL 吡啶溶解, 用干冰-丙酮浴冷至 25 -35°C, 保持-35°C向反应液中滴加三氯氧磷(0.4 g, 2.6 mmol), 加毕, 控温-35°C反应 1 小时, 后升至室温反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 旋干反应液中的吡啶, 加入 5 mL 饱和氯化钠溶液溶解, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×4), 合并有机相, 依次用饱和硫酸铜溶液洗(5 mL×2), 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液洗, 5 mL 饱和氯化钠溶液洗, 收集有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱 30 色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-(1-氰基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **76d**(0.12 g, 白色固体), 收率: 35.5%。
MS m/z (ESI): 554.0[M+23]

第五步

35 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-脲盐酸盐

将(R)-[3-(1-氰基-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **76d**(0.12 g, 0.23 mmol)搅拌下溶解于 4 mL 2.0N 氯化氢乙酸乙酯溶液中, 室温下搅拌反应 4 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-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-腈盐酸盐 **76**(0.06 g, 白色固体), 收率: 56.7%。

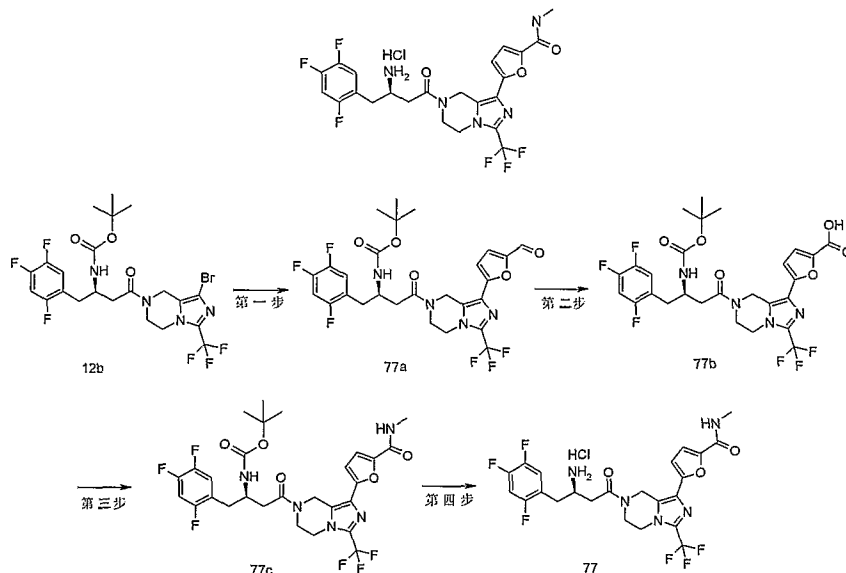
MS m/z (ESI): 432.1[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.43-7.39(m, 1H), 7.30-7.26(m, 1H), 5.01(m, 2H), 4.36-4.28(m, 2H), 4.12-4.09(m, 1H), 4.02-3.94(m, 2H), 3.12-3.10(m, 2H), 3.03-2.99(m, 1H), 2.88-2.81(m, 1H)

实施例 77

(R)-5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苄基)丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-N-甲基呋喃-2-甲酰胺盐酸盐

15



第一步

(R)-{3-[1-(5-醛基-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

20

将(R)-[3-(1-溴-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **12b**(1.308 g, 2.23 mmol), 5-醛基呋喃-2-基硼酸(0.469 g, 3.35 mmol), 四三苯基磷化钡(0.127 g, 0.11 mmol), 四丁基溴化胺(0.145 g, 0.45 mmol)以及碳酸钾(0.925 g, 6.69 mmol)放入微波反应管中, 再加入 7 mL 二甲醚和 3.5 mL 水, 氩气置换后封管, 140°C, 微波下反应 70 分钟, 薄层色谱跟踪反应, 有少量原料未反应, 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-(5-醛基-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **77a**(0.8 g, 黄色固体), 收率: 59.7%。

25

MS m/z (ESI): 623.0[M+23]

第二步

(R)-5-{7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-呋喃-2-羧酸

- 5 将(R)-{3-[1-(5-醛基-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **77a**(0.85 g, 1.42 mmol)搅拌下溶解于 30 mL 四氢呋喃和 15 mL 水的混合溶液中, 然后依次加入二水合磷酸二氢钠(0.663 g, 4.25 mmol), 亚氯酸钠(0.384 g, 4.25 mmol)以及 2-甲基-2-丁烯(0.298 g, 4.25 mmol), 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 有少量原料未反应, 减压浓缩反应液,
- 10 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-5-{7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-呋喃-2-羧酸 **77b**(0.13 g, 黄色油状固体), 收率: 14.9%。

MS m/z (ESI): 615.2[M-1]

第三步

- 15 (R)-{3-[1-(5-甲基氨甲酰-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

- 将 5-{7-[3-叔丁氧酰胺-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-呋喃-2-羧酸 **77b**(0.13 g, 0.21 mmol)搅拌下溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 依次加入一甲胺盐酸盐(0.029 g, 0.42 mmol), 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(0.107 g, 0.42 mmol)以及三乙胺(0.064 g, 0.63 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, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-{3-[1-(5-甲基氨甲酰-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **77c**(0.05 g, 白色固体), 收率: 37.9%。

- 25 MS m/z (ESI): 652.2[M+23]

第四步

(R)-5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-N-甲基呋喃-2-甲酰胺盐酸盐

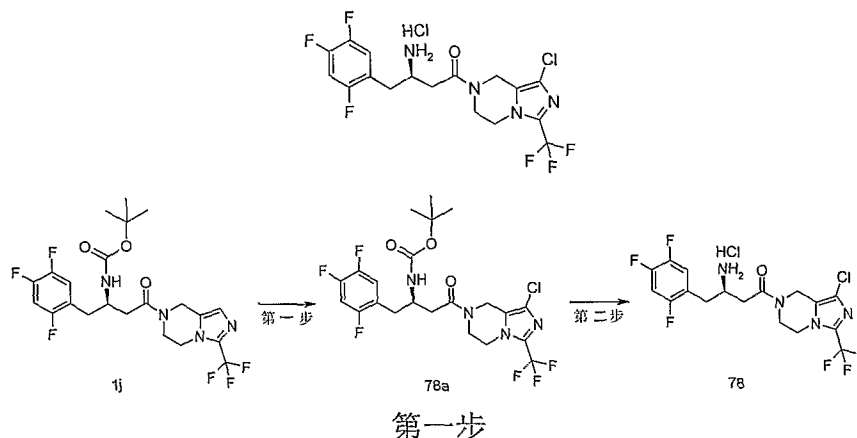
- 30 将(R)-{3-[1-(5-甲基氨甲酰-呋喃-2-基)-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基}-氨基甲酸叔丁酯 **77c**(0.05 g, 0.08 mmol)搅拌下溶解于 3mL 乙酸乙酯中, 再加入 2 mL 3N 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温下搅拌反应过夜, 薄层色谱跟踪反应, 原料消失, 过滤, 固体用乙酸乙酯洗(2 mL×3), 收集固体, 真空干燥, 得到标题产物(R)-5-{7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基]-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-1-基}-N-甲基呋喃-2-甲酰胺盐酸盐 **77**(0.036 g, 黄色固体), 收率: 80.0%。

MS m/z (ESI): 530.2[M+1]

实施例 78

(R)-3-氨基-1-(1-氯-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐

5



(R)-[3-(1-氯-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

10 将(R)-[3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1j**(0.11 g, 0.217 mmol)搅拌下溶解于 15 mL 无水乙醇中, 加入 1-氯-四氢吡咯-2,5-二酮(0.058 g, 0.435 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, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-[3-(1-氯-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **78a**(0.06 g, 白色固体), 收率: 51.3%。

15 MS m/z (ESI): 540.8[M+1]

第二步

(R)-3-氨基-1-(1-氯-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐

20 将(R)-[3-(1-氯-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 **78a**(55 mg, 0.1 mmol)放入反应瓶中, 加入 6 mL 乙酸乙酯, 搅拌使其溶解, 再加入 3 mL 3N 氯化氢乙酸乙酯溶液, 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, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-3-氨基-1-(1-氯-3-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]哌嗪-7-基)-4-(2,4,5-三氟-苄基)-丁-1-酮盐酸盐 **78**(40 mg, 淡黄色固体), 收率: 85.1%。

25 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.37(m, 1H), 7.23(m, 1H), 4.76(m, 2H), 4.30(m, 2H), 3.93(m, 3H), 3.10(m, 2H), 2.85(m, 2H), 2.00(s, 2H)。

30 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:

- 10 a. 白色 96 孔板(BMG)
- b. Tris 缓冲液: 制备 100mL 2mM 的 Tris 缓冲液, 将 0.0242g Tris 溶解于约 90mL dH₂O 中, 用 HCl 和 NaOH 调节 pH 到 8.00, 最后加 dH₂O 至 100mL。
- c. DPPIV 酶(CalBiochem Catalog no.317630), 溶解于 Tris 缓冲液中至 2mM。
- d. DPPIV-GloTM 底物(Promega Catalog no.G8350), 溶解于 dH₂O 中至 1mM。
- 15 e. DPPIV-Glo.缓冲液(Promega Catalog no.G8350)
- f. 荧光素检测试剂(Promega Catalog no.G8350)
- g. DMSO
- h. dH₂O

操作:

- 20 按以下操作顺序进行:
 1. 解冻 DPPIV-Glo.使用前缓冲并平衡到室温。
 2. 使用前缓冲冻存的荧光素检测试剂。
 3. 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。
 4. 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
 - 25 分钟内溶解。
 5. 用 DMSO 溶解所测化合物至最终操作浓度的 50 倍。
 6. 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 LDMSO。
 7. 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。
 - 30 8. 在反面对照和测试样的每个试管中加入 2 μ LDPPIV 酶。
 9. 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。
 10. 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
 - 35 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

5 B: 空白对照

N: 反面对照

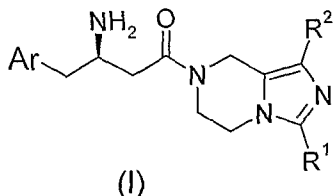
IC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ (DPPIV)(μ M)
MK-0431	0.023
1	0.14
2	0.15
3	0.07
4	0.037
5	0.023
6	0.004
7	0.23
8	0.2
9	0.42
10	0.22
11	0.8
12	0.1
13	0.38
14	0.16
15	0.47
16	0.019
17	0.027
18	0.009
19	0.06
20	0.06
21	0.52
22	0.18
23	0.13
24	0.011

25	0.87
26	0.027
27	0.015
28	0.015
29	0.076
38	0.197
42	0.147
45	0.039
49	0.73
50	0.12
55	0.133
59	0.304
60	0.054
63	0.19
64	0.089
65	0.051
66	0.051
67	0.061
68	0.06
69	1.46
70	0.11
71	0.046
72	0.011
76	0.011
77	0.025
78	0.036

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^7 所取代;

R^1 选自氢原子、烷基、三氟甲基、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、杂芳基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;

10 R^2 选自氢原子、卤素、氰基、氨基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 或 $-NC(O)NR^3R^4$, 其中环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基进一步被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NC(O)NR^3R^4$ 、 $-COR^5$ 或 $-SO_2R^6$ 的取代基所取代;

15 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $-SO_2R^6$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、芳基、杂环烷基、 $-COR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^3R^4$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

20 或者, R^3 和 R^4 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 元杂环上进一步被一个或多个选自卤素、烷基、芳基、杂芳基、羟基、氰基、烷氧基、羟烷基、杂环烷基或 $-NR^3R^4$ 的取代基所取代;

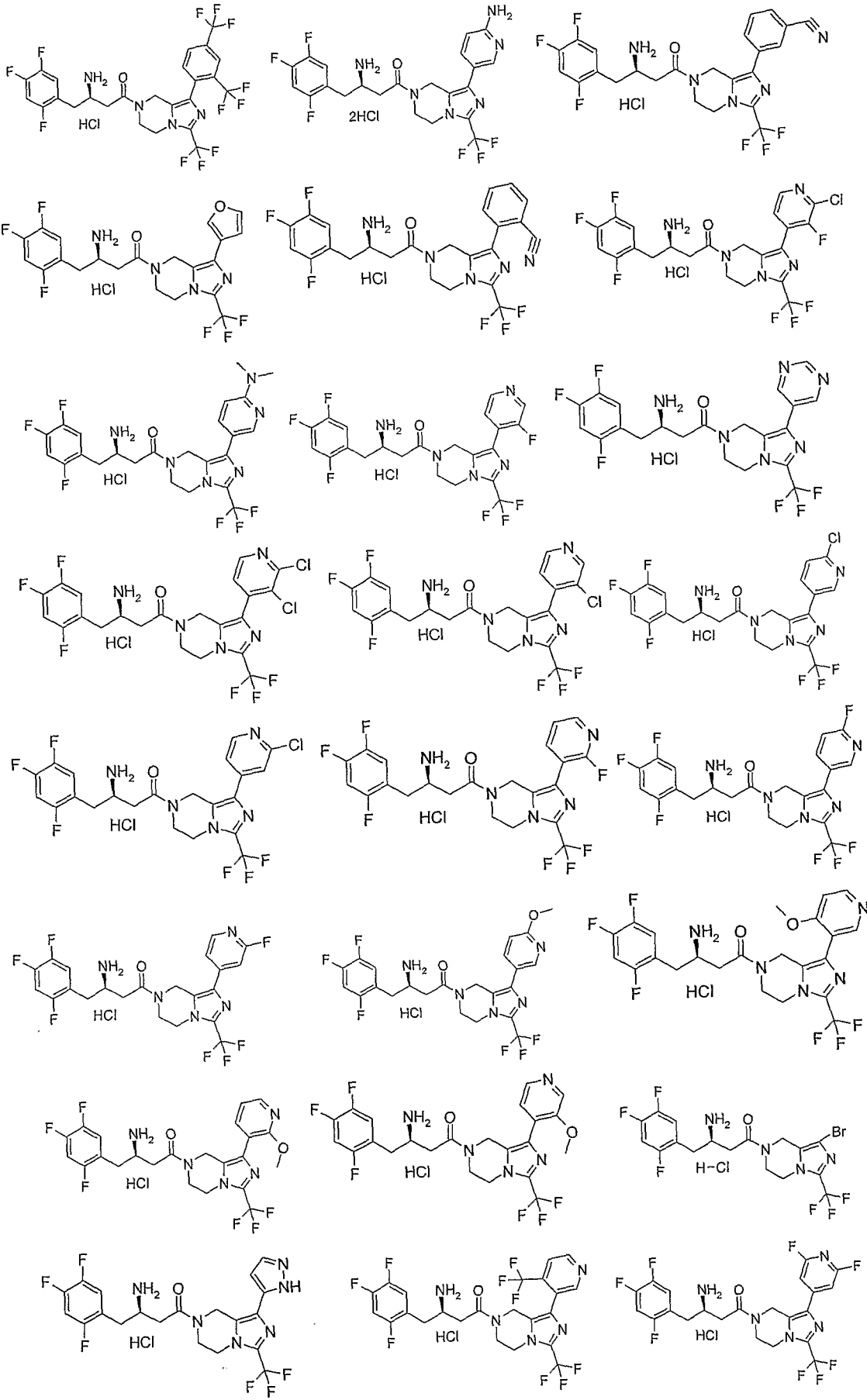
R^5 选自氢原子或烷基;

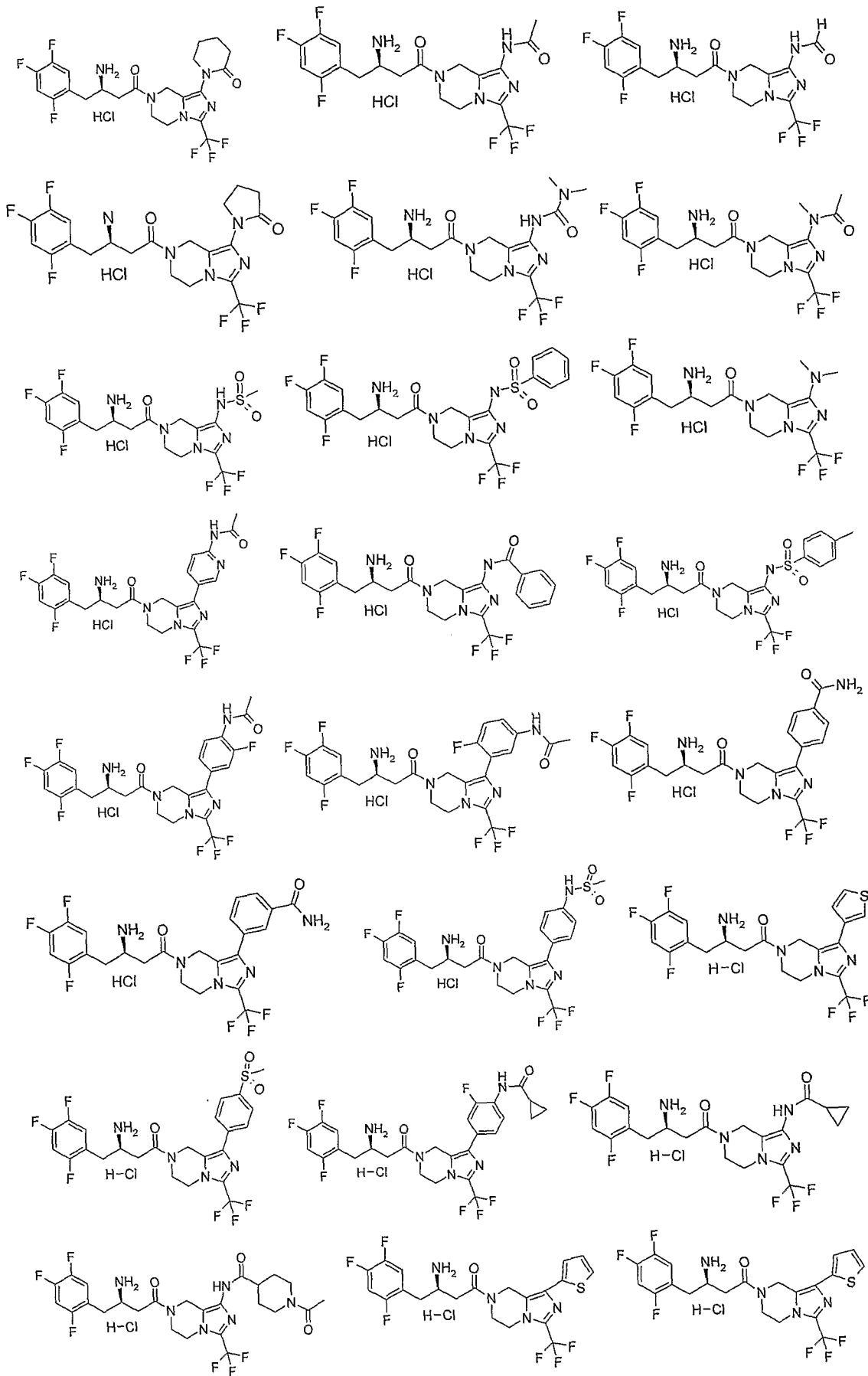
R^6 选自烷基或芳基, 其中芳基进一步被一个或多个烷基取代。

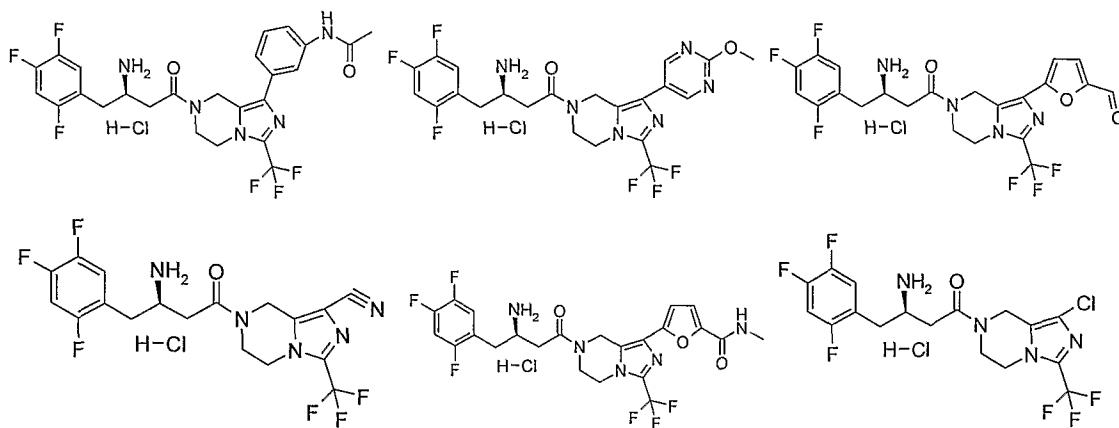
25 R^7 选自卤素、氰基、羟基、烷基或者烷氧基, 其中烷基或者烷氧基是未取代的或者进一步被一个或多个卤素取代。

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 R^1 为三氟甲基。

30 3. 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:

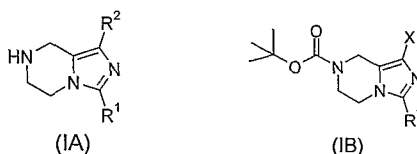






4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述的盐为所述化合物
5 与选自以下的酸形成的盐: 磷酸盐、苹果酸、乳酸、马来酸、盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸或三氟乙酸。

5. 通式化合物(IA)或通式化合物(IB), 所述化合物为合成根据权利要求 1 所述的通式(I)化合物的中间体:



10

其中:

X 选自卤素;

R^1 选自氢原子、烷基、三氟甲基、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、杂芳基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;

15

R^2 选自氢原子、卤素、氰基、氨基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 或 $-NC(O)NR^3R^4$, 其中环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基进一步被一个或多个选自卤素、氨基、氰基、硝基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、杂芳基、三卤代烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(O)R^4$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NC(O)NR^3R^4$ 、 $-COR^5$ 或 $-SO_2R^6$ 的取代基所取代;

20

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 $-SO_2R^6$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷氧基、烷基、芳基、杂环烷基、 $-COR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^3R^4$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

25

或者, R^3 和 R^4 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 元杂环上进一步被一个或多个选自卤素、烷基、芳基、杂芳基、羟基、氰基、烷氧基、羟烷基、杂环烷基或 $-NR^3R^4$ 的取代基所取代;

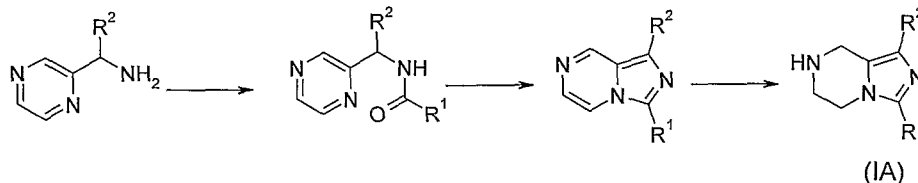
R⁵ 选氢原子或烷基；

R⁶ 选自烷基或芳基，其中芳基进一步被一个或多个烷基取代。

6. 根据权利要求 5 所述的通式化合物(IA)或通式化合物(IB)，其中 R¹ 是三氟甲基。

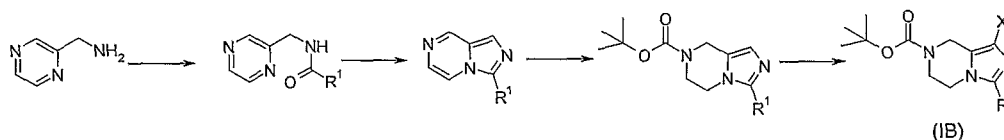
5

7. 根据权利要求 5 所述的通式化合物(IA)的制备方法，该方法包括：



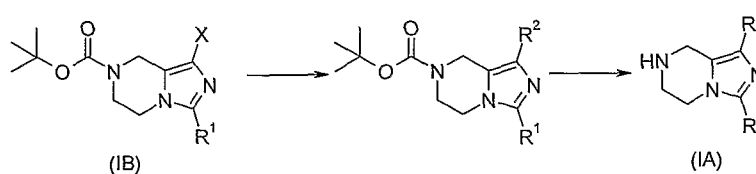
10 将原料 R² 取代的吡嗪 2-甲胺与酸酐进行反应，生成的酰胺产物与三氯氧磷在室温下混合搅拌后，加入五氧化二磷，生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环，然后在 Pd/C 催化下，氢化还原生成通式化合物(IA)。

8. 根据权利要求 5 所述的通式化合物(IB)的制备方法，该方法包括：



15 将原料吡嗪 2-甲胺与酸酐进行反应，生成的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，生成咪唑并[1,5-a]吡嗪环，然后在 Pd/C 催化下，氢气还原后与二碳酸二叔丁酯反应，生成叔丁氧基羰基保护的咪唑并[1,5-a]吡嗪产物，然后在 N-卤代琥珀酰亚胺条件下反应，得到通式化合物(IB)。

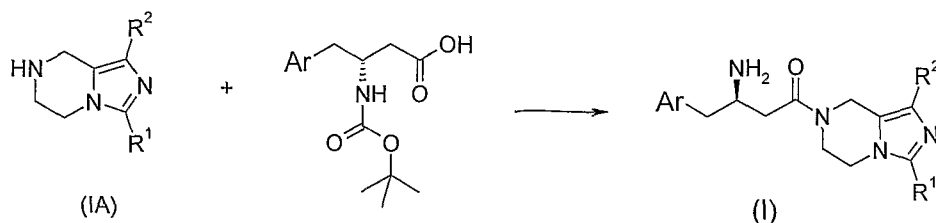
20 9. 根据权利要求 5 所述的通式化合物(IA)的制备方法，该方法包括：



将通式化合物(IB)在钯类试剂催化下，与硼酸或硼酸酯在微波下反应，进行 Suzuki 偶联，或与取代胺类在催化条件下进行 Buchwald 偶联，得到产物在酸性条件下脱掉氨基的保护基，得到通式化合物(IA)。

25

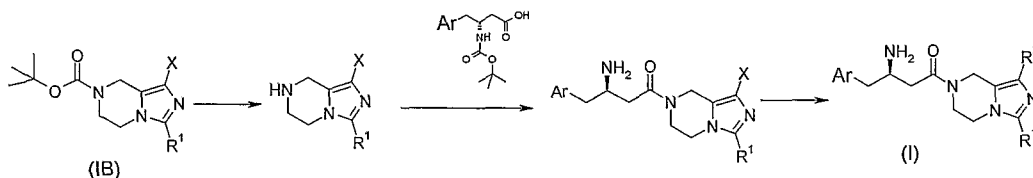
10. 根据权利要求 1 所述的通式(I)化合物的制备方法，该方法包括：



根据权利要求 5 所述的通式化合物(IA)与 3-叔丁氧基羰基氨基-4-芳基-丁酸在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯的条件下进行缩合,得到的产物在酸性条件下脱掉氨基保护基,得到通式化合物(I)。

5

11. 根据权利要求 1 所述的通式(I)化合物的制备方法,该方法包括:



10

根据权利要求 5 所述的通式化合物(IB)脱保护基后与 3-叔丁氧基羰基氨基-4-芳基-丁酸在缩合试剂双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯的条件下进行反应,得到的缩合产物在钯类试剂催化下,进一步与硼酸或硼酸酯在微波下反应,进行 Suzuki 偶联,得到通式化合物(I);缩合产物也可以与取代胺类在催化条件下,进行 Buchwald 偶联,得到通式化合物(I);缩合产物也可以在油浴中,以八羰基二钴和氯乙酸乙酯作为催化剂,在一氧化碳气氛下与醇反应,得到的取代羧酸酯化合物进一步水解成羧酸,与碳酸铵反应生成的酰胺,进一步脱水生成 R² 为氨基的通式化合物(I)。

15

12. 根据权利要求 10~11 中任一项所述的制备方法,其中还包括将得到的通式(I)化合物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。

20

13. 根据权利要求 12 所述的制备方法,其中所述的酸选自磷酸盐、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。

25

14. 一种药用组合物,其含有治疗有效剂量的根据权利要求 1~4 中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。

15. 根据权利要求 1 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。

30

16. 一种抑制二肽基肽酶 IV 催化活性的方法,其中包括将所述的二肽基肽酶 IV 与权利要求 1~4 中任何一项所述的化合物或盐接触。

17. 根据权利要求 14 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/CN2008/001795

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <p style="text-align: center;">See extra sheet</p> 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) <p style="text-align: center;">IPC: C07D487/04, A61K31/4985</p> 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) <p style="text-align: center;">CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ, REG, CAPLUS, CASREACT, dipeptidyl peptidas, diabetes, substructure search according to formulae (I), (IA) and (IB), and schemes</p>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1524082A (MERCK & CO INC.) 25 Aug. 2004 (25.08.2004), see compounds of formulae (Ia) and (Ic), scheme 6	1-4, 6, 10, 14-15, 17
X	WO2004058266A (MERCK & CO INC.) 15 Jul. 2004 (15.07.2004), see compounds of formula (Ia), schemes 11 and 13	1-4, 6, 9-15, 17
Y		8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “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) “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 “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 “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 “&” document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 15 Jan. 2009 (15.01.2009)	Date of mailing of the international search report 12 Feb. 2009 (12.02.2009)	
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 XU Chi Telephone No. (86-10)62086336	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001795

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DHAR, T. G. MURALI, et al., "Synthesis and SAR of p38 α MAP kinase inhibitors based on heterobicyclic scaffolds", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15 Sep. 2007, Vol. 17, No. 18, pages 5019-5024, especially scheme 2	5, 7
Y		8
X	WO03076427A (PFIZER INC.) 18 Sep. 2003 (18.09.2003), see preparations 129-135, 174 and 189	5
X	CN1484640A (HOFFMANN-LA ROCHE AG) 24 Mar. 2004 (24.03.2004), see step 1 of example 3	5
X	JP7-101959A (SANKYO CO LTD.) 18 Apr. 1995 (18.04.1995), see reference example 25	5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001795

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.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention set forth in claim 16 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy.
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:

See extra sheet for details.

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/CN2008/001795

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
		ZA200309294A	29.09.2004
		HU0401104A2	28.09.2004
WO2004058266A	15.07.2004	AU2003297219A1	22.07.2004
		EP1583534A1	12.10.2005
		US2006052382A1	09.03.2006
		JP2006513265T	20.04.2006
WO03076427A	18.09.2003	US2004029859A1	12.02.2004
		AU2003209594A1	22.09.2003
		EP1483257A1	08.12.2004
		BRPI0308407A	11.01.2005
		TW200305420A	01.11.2003
		US6936619B2	30.08.2005
		MXPA04008939A	01.01.2005
		JP2005532275T	27.10.2005
		EP1483257B1	13.09.2006
		DE60308332E	26.10.2006
CN1484640A	24.03.2004	US2003069230A1	10.04.2003
		BRPI0116662A	23.09.2003
		EP1363899A1	26.11.2003
		KR20030063490A	28.07.2003
		AU2002234586A1	16.07.2002
		JP2004519454T	02.07.2004
JP7-101959A	18.04.1995	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001795

Explanations for Box No. III

This application contains the following four inventions:

- 1) claims 1-4 relate to compounds of formula (I), claims 5-6 (part) relate to compounds of formula (IA) as intermediates of compounds of formula (I), claims 10-13 relate to methods for preparing compounds of formula (I), claim 14 relates to a pharmaceutical composition containing the same, claim 15 relates to a use of the compounds according to claim 1, and claim 17 relates to a use of the pharmaceutical composition according to claim 14;
- 2) claims 5-6 (part) relate to compounds of formula (IB), claim 9 relates to a method for preparing compounds of formula (IA) from compounds of formula (IB);
- 3) claim 7 relates to another method for preparing compounds of formula (IA);
- 4) claim 8 relates to a method for preparing compounds of formula (IB).

The inventions listed as above are not so linked as to form a single inventive concept under PCT Rule 13, thus unity of the inventions is lacking. The reason is as following: compounds of formula (I) is not manufactured directly from compounds of formula (IB), thus unity is lacking between intermediates of formula (IB) and the final products of formula (I). Furthermore, the inventions of the preparation of intermediates, the final products and the preparation of the final products don't include the same or corresponding special technical features, thus unity of these inventions is lacking.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07D487/04 (2006.01) i
A61K31/4985 (2006.01) i
A61P 3/10 (2006.01) i
A61P3/04 (2006.01) i

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: C07D487/04, A61K31/4985		
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))		
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ, REG, CAPLUS, CASREACT, 二肽基肽酶, dipeptidyl peptidas, 糖尿病, diabetes, 根据式(I)、(IA)、(IB)及流程进行了子结构检索		
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
X	CN1524082A (MERCK & CO INC.) 25.8 月 2004 (25.08.2004), 参见式 Ia 和 Ic 化合物, 流程 6	1-4, 6, 10, 14-15, 17
X	WO2004058266A (MERCK & CO INC.) 15.7 月 2004 (15.07.2004), 参见式 Ia 化合物, 流程 11 和 13	1-4, 6, 9-15, 17
Y		8
X	DHAR, T. G. MURALI 等, "Synthesis and SAR of p38 α MAP kinase inhibitors based on heterobicyclic scaffolds", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15.9 月 2007, 第 17 卷, 第 18 期: 5019-5024 页, 尤其是流程 2	5, 7
Y		8
X	WO03076427A (PFIZER INC.) 18.9 月 2003 (18.09.2003), 参见制备例 129-135、174 和 189	5
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		"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
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		"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
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		"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
"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		"&" 同族专利的文件
"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		
国际检索实际完成的日期 15.1 月 2009 (15.01.2009)		国际检索报告邮寄日期 12.2 月 2009 (12.02.2009)
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 徐赤 电话号码: (86-10) 62086336

C(续). 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
X	CN1484640A (弗·哈夫曼-拉罗切有限公司) 24.3 月 2004 (24.03.2004), 参见实施例 3 步骤 1	5
X	JP7-101959A (三共株式会社) 18.4 月 1995 (18.04.1995), 参见参考例 25	5

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: 16
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 16 涉及对人体或动物体进行治疗的治疗方法。

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:

详情参见附加页

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/CN2008/001795

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
		ZA200309294A	29.09.2004
		HU0401104A2	28.09.2004
WO2004058266A	15.07.2004	AU2003297219A1	22.07.2004
		EP1583534A1	12.10.2005
		US2006052382A1	09.03.2006
WO03076427A	18.09.2003	JP2006513265T	20.04.2006
		US2004029859A1	12.02.2004
		AU2003209594A1	22.09.2003
		EP1483257A1	08.12.2004
		BRPI0308407A	11.01.2005
		TW200305420A	01.11.2003
		US6936619B2	30.08.2005
		MXPA04008939A	01.01.2005
		JP2005532275T	27.10.2005
		EP1483257B1	13.09.2006
CN1484640A	24.03.2004	DE60308332E	26.10.2006
		US2003069230A1	10.04.2003
		BRPI0116662A	23.09.2003
		EP1363899A1	26.11.2003
		KR20030063490A	28.07.2003
		AU2002234586A1	16.07.2002
JP7-101959A	18.04.1995	JP2004519454T	02.07.2004
		无	

对第 III 栏的说明:

本申请包括了以下 4 组发明:

- 1) 权利要求 1-4 涉及通式(I)化合物, 权利要求 5-6 (部分)涉及通式(I)化合物的中间体通式(IA)化合物, 权利要求 10-13 涉及通式(I)化合物的制备方法, 权利要求 14 涉及包含通式(I)化合物的药用组合物, 权利要求 15 涉及权利要求 1 所述化合物的用途, 权利要求 17 涉及权利要求 14 所述药用组合物的用途;
- 2) 权利要求 5-6 (部分)涉及通式(II)化合物, 权利要求 9 涉及由通式(II)化合物制备通式(IA)化合物的方法;
- 3) 权利要求 7 涉及通式(IA)化合物的另一种制备方法;
- 4) 权利要求 8 涉及通式(II)化合物的制备方法。

上述列出的发明不具有 PCT 细则 13.1 所规定的相互关联的一个总的发明构思, 由此不具备单一性。理由如下: 通式(I)化合物不是直接从通式(II)化合物中制造出来的, 因此中间体通式(II)化合物与最终产品通式(I)化合物之间不具备单一性; 同时, 中间体化合物的制备方法与最终产品、以及最终产品的制备方法之间也不具备相同或相应的特定技术特征, 不具备单一性。

A. 主题的分类

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

C07D487/04 (2006.01) i

A61K31/4985 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) i

A61P3/04 (2006.01) i