(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105829305 B
(45)授权公告日 2018.11.30

(21)申请号 201480069879.3
(22)申请日 2014.12.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105829305 A
(43)申请公布日 2016.08.03
(30)优先权数据
61/917,466 2013.12.18 US
61/980,091 2014.04.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.06.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2014/067027 2014.12.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/092713 EN 2015.06.25
(73)专利权人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有限公司
地址 英国米德尔塞克斯
专利权人 阿斯特克斯医疗公司
(72)发明人 J.C.贝姆 T.G.戴维斯 A.J.伍尔福德 C.M.格里菲思-琼斯 H.M.G.威廉斯 D.诺顿 G.萨克斯蒂 T.D.海特曼 T.李 J.K.克恩斯 R.S.戴维斯 H.严
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉
(51)Int.Cl.
C07D 417/10(2006.01)
(56)对比文件
WO 2013067036 A1,2013.05.10,
WO 2013067036 A1,2013.05.10,
CN 102762101 A,2012.10.31,
WO 2013122028 A1,2013.08.22,
审查员 严彤

权利要求书21页 说明书434页

(54)发明名称

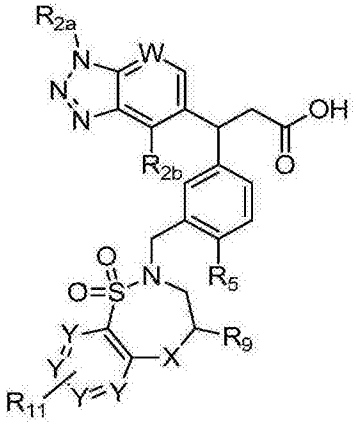
NRF2调节剂

(57)摘要

本发明涉及二芳基类似物、含有它们的药物组合物和它们作为NRF2调节剂的用途。

CN 105829305 B

1.化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物由式(Ib)表示:



(Ib)

其中:

W为N或CR_{2c};

X为CH_2、NR_9或O;

每个Y独立地为N或CH;条件是不多于一个Y为N;

R_{2a}为甲基或乙基;

R_{2b}为氢、-F、甲基或$-CF_3$;

R_{2c}为氢或甲氧基;

R_5为氢、-F、-Cl、甲基、乙基或$-CF_3$;

每个R_9独立地为氢、甲基或乙基;和

R_{11}为氢、卤素、$-CF_3$、-CN、$-C(O)NH_2$、$-C_{1-3}$烷基$-NH_2$、$-C_{1-3}$烷基$-N(C_{1-3}$烷基$)_2$或$-C_{1-3}$烷基$-NH-C(O)-O-C_{1-4}$烷基。

2.权利要求1的化合物,其选自:

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((3-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-((N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

(3R)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

(3S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(4-乙基-3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸；

3-(4-氯-3-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(4-氯-3-((N,3-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-((3-乙酰氨基-N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)-4-氯苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(4-氯-3-((N-甲基环己烷磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

(3R)-3-{4-氯-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

(3S)-3-{4-氯-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

(3R)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸；

(3S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨

基)甲基]苯基}丙酸；

3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(四唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸；

3-(3-((4,4-二氧化-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷-5-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯；

3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂

䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙酸;

3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸;

3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸;

3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基环戊烷磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧

化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-羟基乙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(二甲基氨基)乙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-吗啉代乙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二甲基氨基)丙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-氧代四氢呋喃-3-基酯；

特戊酸((3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酰基)氧基)甲基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(1H-咪唑-1-基)乙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二乙基氨基)丙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸4-(二甲基氨基)丁基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(吡咯烷-1-基)丙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-(二甲基氨基)丙-2-基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-吗啉代丙基酯；

2-(5-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-羟基丙基)-2-甲基苄基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-甲基吡咯烷-3-基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-甲基哌啶-3-基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸吡咯烷-3-基甲基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-甲基哌啶-4-基酯；

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙酸；

3-(3-((N-异丙基苯基磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸；

3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸；

2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸；

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸；

5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸；

5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸；

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸；

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸；

3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸；

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙酸；

3-{4-氯-3-[(N-甲基甲磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-

5-基)丙酸甲基酯;

3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸;

3-{4-氯-3-[(N-乙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸;

3-{4-氯-3-[(N-甲基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸;

3-{4-氯-3-[(N-甲基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸;

3-(4-氯-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸;

3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;和

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸;

或其药学上可接受的盐。

3.权利要求1的化合物,其选自:

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

(3R)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;和

(3S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸。

4.权利要求1的化合物,其选自:

3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(4R)-2-(5-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-(1H-四唑-5-基)乙基)-2-甲基苄基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二

氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸;

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸;

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸;

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸;

3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸;

3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸;

3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸;

3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸;

6-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)己酸;

3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f]

[1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙酸；

5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸；

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)戊酸；

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸；

3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙酸；

3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

6-甲基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)庚酸；

3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-(((R)-8-氨基甲酰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化-4,5-二氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂萘-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化六氢-1H-苯并

[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化八氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(对甲苯基)戊酸；

3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙酸；

3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

5-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸；

5-环戊基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸；

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂

䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-9-氟-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

(S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

(S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((7-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((7-甲氧基-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-7-(三氟甲基)-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-7-(三氟甲氧基)-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸;

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸;

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((8-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)戊酸;

3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮

杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3,4,5-三氟苯基)丙酸;

3-(3-氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-苯基丙酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(邻甲苯基)丙酸;

3-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氯-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氯苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-氨基甲酰基-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(4-乙酰基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

4-(2-羧基-1-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)乙基)-2-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸;

5-(2-羧基-1-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)乙基)-2-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸;

3-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸;

3-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(4-(甲基硫基)苯基)丙酸;

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮

杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸;

3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(2,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯;

3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

3-(2-甲基-1-氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸;

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸;

3-(3-(8-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

3-(3-(8-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^{6}-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]三十五烷-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十烯-25-基}乙酸;

2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ^{6}-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-十

烯-8-基}乙酸；

2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ⁶-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-十一烯-8-基}乙酸；

2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸；

3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；和

(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

或其药学上可接受的盐。

5.药物组合物，其包含权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

6.权利要求1-4任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗COPD的药物中的用途。

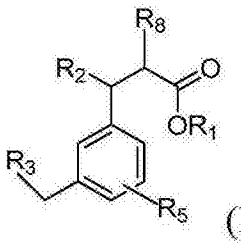
7.权利要求1-4任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。

8.权利要求6或7的用途，其中所述化合物通过口服给药。

9.权利要求6或7的用途，其中所述化合物通过静脉内给药。

10.权利要求6的用途，其中所述化合物通过吸入给药。

11.式(Ia)化合物，



(Ia)

其中：

R_1为氢、CH_2 C(O)N(R_7)$_2$、CH_2-(4-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-酮)、C_{1-3}烷基-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-5}烷基-N(R_7)$_2$、(CH_2)$_n$-吗啉基、(CH_2)$_n$-呋喃基、CH_2-O-C(O)-C_{1-5}烷基、(CH_2)$_n$-咪唑基、(CH_2)$_n$-吡咯烷基、(CH_2)$_n$-哌啶基或2-氧代四氢呋喃-3-基；

其中所述吗啉基和哌啶基各自独立是未取代的或被一个或两个C_{1-3}烷基取代；

并且其中所述吡咯烷基、咪唑基和呋喃基各自独立是未取代的或被一个或两个独立选

自C_{1-3}烷基、卤素或O-C_{1-3}烷基的取代基取代；

R_2为苯基，其是未取代的或被一个、两个或三个独立选自以下的取代基取代：CN、F、C(O)NH_2、C(O)CH_3、O-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基、CF_3和O-CF_3；或

R_2为苯并三唑基，其是未取代的或被一个、两个或三个独立选自以下的取代基取代：-O-C_{1-3}烷基、F、Cl、CF_3、OCF_3和C_{1-3}烷基；或

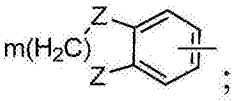
R_2为$(CH_2)_n$-三唑基，其是未取代的或被一个或两个独立选自以下的取代基取代：C_{1-3}烷基和-CH_2-苯基；或

R_2为吡啶基，其是未取代的或被一个、两个或三个独立选自以下的取代基取代：C_{1-3}烷基、F、OCH_3和=O；或

R_2为三唑并吡啶基，其是未取代的或被一个或两个独立选自以下的取代基取代：-O-C_{1-3}烷基、F或C_{1-3}烷基；

R_3为R_4-SO_2-N(R_6)-；

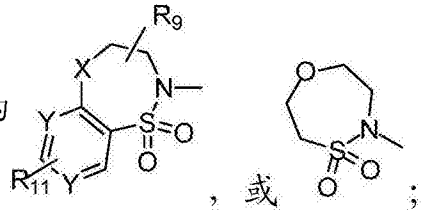
R_4为苯基、C_{5-6}环烷基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、哌啶基、四氢-2H-吡喃基、C_{1-3}烷基或



；

其中R_4各自是未取代的或被一个或两个独立选自以下的取代基取代：C_{1-3}烷基、NH-C(O)-CH_3、O-C_{1-3}烷基、C(O)-CH_3、=O和OH；

或R_3为



；

X为CH_2、NR_6或O；

Y独立地为N或CH；条件是一个Y为CH；

Z独立地为O、CH_2或NR_{10}；

R_5为氢、C_{1-3}烷基、Cl、F或CF_3；

R_6独立地为氢或C_{1-3}烷基；

R_7独立地为氢或C_{1-3}烷基；

R_8为氢或C_{1-3}烷基；

R_9为氢或C_{1-3}烷基；

R_{10}为C(O)-CH_3；

R_{11}为氢或F；

n独立地为0、1、2或3；和

m为1或2；

或其药学上可接受的盐。

12.药物组合物，其包含权利要求11的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

13.权利要求11的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗COPD的药物中的用途。

14.权利要求11的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。

15.权利要求13或14的用途，其中所述化合物通过口服给药。

16.权利要求13或14的用途，其中所述化合物通过静脉内给药。

17.权利要求13的用途，其中所述化合物通过吸入给药。

18.化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为(S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸。

19.药物组合物，其包含权利要求18的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

20.权利要求18的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗COPD的药物中的用途。

21.权利要求18的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。

22.权利要求20或21的用途，其中所述化合物通过口服给药。

23.权利要求20或21的用途，其中所述化合物通过静脉内给药。

24.权利要求20的用途，其中所述化合物通过吸入给药。

25.化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸。

26.药物组合物，其包含权利要求25的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

27.权利要求25的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗COPD的药物中的用途。

28.权利要求25的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。

29.权利要求27或28的用途，其中所述化合物通过口服给药。

30.权利要求27或28的用途，其中所述化合物通过静脉内给药。

31.权利要求27的用途，其中所述化合物通过吸入给药。

32.化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为(R)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸。

33.药物组合物，其包含权利要求32的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

34.权利要求32的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗COPD的药物中的用途。

35.权利要求32的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗心力衰竭的药物中的用途。

36.权利要求34或35的用途,其中所述化合物通过口服给药。

37.权利要求34或35的用途,其中所述化合物通过静脉内给药。

38.权利要求34的用途,其中所述化合物通过吸入给药。

NRF2调节剂

技术领域

[0001] 本发明涉及二芳基类似物、含有它们的药物组合物和它们作为Nrf2调节剂的用途。

背景技术

[0002] Nrf2(NF-E2相关因子2)为含特征性碱性-亮氨酸拉链基序的转录因子帽-n-领(cap-n-collar,CNC)家族的一员。在基础条件下,Nrf2水平受胞质肌动蛋白结合的阻抑物KEAP1(Kelch-样ECH相关的蛋白1)的紧密控制,KEAP1结合Nrf2并通过基于Cul3的E3-泛素连接酶复合物使其靶向用于泛素化和蛋白酶体降解。在氧化应激的条件下,DJ1(PARK7)被激活并且通过阻止Nrf2与KEAP1相互作用来稳定Nrf2蛋白。同样,KEAP1上反应性半胱氨酸的修饰可在KEAP1中导致构象变化,该变化改变Nrf2结合并促进Nrf2稳定。因此,胞质溶胶中Nrf2的水平在正常条件下是低的,但是该系统被设计为通过增加Nrf2活性来迅速应对环境应激。

[0003] 在面临持续氧化应激时不适当低的Nrf2活性表现出为慢性阻塞性肺病(COPD)的潜在病理机制。这可能是Nrf2调节剂与如下二者即正性调节剂例如DJ1的不适当缺少和负性调节剂例如Keap1和Bach1的过剩之间的平衡发生改变的结果。因此,COPD患者肺中Nrf2活性的恢复应当会使所述失衡修复并且缓和有害过程例如结构细胞(包括肺泡上皮细胞和内皮细胞)的凋亡和炎症。这些作用的结果是在COPD肺中增强细胞保护作用、维持肺结构和实现结构修复,从而减慢疾病进展。因此,Nrf2调节剂可治疗COPD(Boutten,A.,等人2011.Trends Mol.Med.17:363-371)和其他呼吸系统疾病,包括哮喘和肺纤维化(Cho,H.Y.,和Kleeberger,S.R.2010.Toxicol.Appl.Pharmacol.244:43-56)。

[0004] 不适当低的Nrf2活性的一个实例是在来自COPD患者的肺巨噬细胞中发现的。与来自对照患者的类似细胞相比,这些细胞具有受损的细菌吞噬作用,并且该作用通过体外添加Nrf2活化剂而得到逆转。因此,除了上面提到的作用,适当的Nrf2活性的恢复也可通过降低肺感染来挽救COPD恶化。这一点通过Nrf2活化剂莱菔硫烷(Sulforaphane)得到证明,莱菔硫烷增加来自暴露于香烟烟雾的小鼠的COPD巨噬细胞和肺泡巨噬细胞的具有胶原结构的巨噬细胞受体(MARCO)的表达,由此在这些细胞中提高活体外和活体内的细菌吞噬作用(铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、非典型流感嗜血杆菌(non-typable Haemophilus influenza))和细菌清除率(Harvey,C.J.,等人2011.Sci.Transl.Med.3:78ra32)。

[0005] 靶向肺中的Nrf2的治疗潜能不限于COPD。更准确地说,靶向Nrf2途径可治疗其他呈现氧化应激组分的人类肺病和呼吸系统疾病,例如慢性和急性哮喘、继发于环境暴露(包括但不限于臭氧、柴油机废气和职业性暴露)的肺病、纤维化、急性肺感染(例如,病毒(Noah,T.L.等人2014.PLoS ONE 9(6):e98671)、细菌或真菌)、慢性肺感染、α1抗胰蛋白酶病和囊性纤维化(CF,Chen,J.等人2008.PLoS One.2008;3(10):e3367)。

[0006] 靶向所述Nrf2途经的治疗也在肺和呼吸系统外具有多种潜在用途。Nrf2活化剂可

能对其有用的疾病中的多种为自身免疫疾病(银屑病、IBD、MS),这表明Nrf2活化剂可大体上用于自身免疫疾病。

[0007] 在临床上,靶向Nrf2途径的药物(甲基巴多索隆,bardoxolone methyl)已在患有糖尿病性肾病/慢性肾病(CKD)的糖尿病病人中显示效力(Aleksunes,L.M.,等人2010.J.Pharmacol.Exp.Ther.335:2-12),但在患有CKD的最严重阶段的患者中用该药物进行的III期试验已被终止。此外,有证据猜想这样的治疗在败血症-诱导的急性肾损伤、其他急性肾损伤(AKI)(Shelton,L.M.,等人2013.Kidney International.84(6),1090-1095)和肾病或在肾移植过程中观察到的机能障碍中会是有效的。

[0008] 在心脏区域中,目前正在患有肺动脉高压的患者中对甲基巴多索隆进行研究,因此通过其他机制靶向Nrf2的药物也可用在该疾病中。同样,其可用在多种心血管疾病中,包括但不限于动脉粥样硬化、高血压和心力衰竭(Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013(2013),Article ID 104308,10页)。

[0009] 激活Nrf2途经的药物也可用于治疗严重的神经变性疾病包括帕金森氏病(PD)、阿尔兹海默氏病(AD)、肌萎缩侧索硬化(ALS)(Brain Res.2012Mar29;1446:109-18.2011.12.064.Epub 2012Jan 12.)、自闭症(Singh,K.,等人2014.Proc Natl Acad Sci USA 111(43):15550-15555.)和多发性硬化(MS)。多个体内模型已证明,Nrf2KO小鼠与它们相应的野生型相比对神经毒性损伤更敏感。在大脑缺血-再灌注模型中,用Nrf2活化剂叔丁基氢醌(tBHQ)治疗大鼠降低了大鼠中的皮质损伤,并且在Nrf2野生型而非KO小鼠中,在给药tBHQ后皮质谷胱甘肽水平增加(Shih,A.Y.,等人2005.J.Neurosci.25:10321-10335)。Tecfidera™(富马酸二甲酯)(其激活多种靶点,其中包括Nrf2)已被美国批准用于治疗复发-缓解性多发性硬化(MS)。Nrf2的活化也帮助治疗弗里德赖希氏共济失调病例,其中已报道有对氧化应激的敏感性增加和Nrf2活化受损(Paupe V.,et al,2009.PLoS One;4(1):e4253)。

[0010] 有临床前证据证明了Nrf途径在炎症性肠病(IBD、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)和/或结肠癌模型中的特异性保护作用(Khor,T.O.,et al 2008.Cancer Prev.Res.(Phila)1:187-191)。

[0011] 在年龄超过50岁的人中,年龄相关的黄斑变性(AMD)是失明的常见原因。吸烟是非新生血管型(干型)AMD发展的主要危险因子,并且可能也是新生血管型(湿型)AMD的主要危险因子。在体外和临床前物种中的发现支持这样的观点,即Nrf2途径牵涉在视网膜上皮细胞的抗氧化应答和眼损伤临床前模型的炎症的调节中(Schimel,等人,2011.Am.J.Pathol.178:2032-2043)。Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)为进行性致盲疾病,特征在于角膜内皮细胞凋亡。这是一种老年病并且增加的氧化应激与低水平的Nrf2表达和/或功能相关(Bitar,M.S.,等人2012.Invest Ophthalmol.Vis.Sci.August 24,2012vol.53no.9 5806-5813)。此外,Nrf2活化剂可用于葡萄膜炎或其他炎症性眼部病症。

[0012] 非酒精性脂肪肝(NASH)为肝脏中的脂肪沉积、炎症和损伤疾病,其发生在很少饮酒或不饮酒的患者中。在临床前模型中,当用蛋氨酸-和胆碱-不足的膳食激发时,在缺少Nrf2的KO小鼠中,NASH的发展被大大加速(Chowdhry S.,等人2010.Free Rad.Biol.&Med.48:357-371)。在进食胆碱-不足的L-氨基酸-限定的膳食的大鼠中,给药Nrf2活化剂奥替普拉和NK-252显著削弱组织性异常特别是肝纤维化的进展(Shimozono R.等人

2012.Molecular Pharmacology.84:62-70)。可顺应Nrf2调节的其他肝病为毒素-诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚-诱导的肝病)、病毒性肝炎和肝硬化(Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013(2013),ArticleID 763257,第9页)。

[0013] 近来的研究也已开始阐明ROS在皮肤疾病例如银屑病中的作用。在银屑病患者中进行的研究显示了血清丙二醛和一氧化氮终产物的增加和红细胞-超氧化物歧化酶活性、过氧化氢酶活性和总抗氧化剂状态的降低,它们在每种情况下都与疾病的严重指数相关(Dipali P.K.,等人Indian J ClinBiochem.20100ctober;25(4):388-392)。同样,Nrf2调节剂可用于治疗皮炎/辐射的局部作用(Schäfer,M.等人2010.Genes&Devl.24:1045-1058),以及用于由于辐射暴露导致的免疫抑制(Kim JH et al,J.Clin.Invest.2014Feb3;124(2):730-41)。

[0014] 还有数据表明,Nrf2活化剂在先兆子痫中可为有益的,所述先兆子痫为2-5%妊娠人群中发生的疾病并且牵涉高血压和蛋白尿(Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger Volume 196,Issue 5,2014年9月,第268-277页)。

[0015] 临床前数据已表明,具有Nrf2活化活性的化合物在逆转高海拔-诱导的损害方面比不具有Nrf2活性的化合物更好,使用的是急性高山病的动物和细胞模型(Lisk C.et al,2013,Free Radic Biol Med.Oct 2013;63:264-273.)。

发明内容

[0016] 在本发明的一个方面,其提供式(I)化合物,其药学上可接受的盐和含有它们的药物组合物。

[0017] 在第二个方面,本发明提供式(I)化合物作为Nrf2调节剂的用途。

[0018] 在另一个方面,本发明提供式(I)化合物用于治疗和预防与Nrf2失衡相关的病症的用途。

[0019] 在另一个方面,本发明提供治疗呼吸系统和非呼吸系统障碍的方法,包括COPD、哮喘、纤维化、慢性和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、α1抗胰蛋白酶病、囊性纤维化、自身免疫疾病、糖尿病性肾病、慢性肾病、败血症-诱导的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾病或在肾移植过程中观察到的机能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、帕金森氏病(PD)、阿尔兹海默氏病(AD)、自闭症、弗里德赖希氏共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、炎症性肠病、结肠癌、新生血管型(干型)AMD和新生血管型(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病症、非酒精性脂肪肝(NASH)、毒素-诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚-诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、由于辐射暴露导致的免疫抑制、先兆子痫和高原病,所述方法包括向有此需要的人给药式(I)化合物。

[0020] 在另一个方面,本发明提供式(I)化合物治疗呼吸系统和非呼吸系统障碍的用途,包括COPD、哮喘、纤维化、慢性和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、α1抗胰蛋白酶病、囊性纤维化、自身免疫疾病、糖尿病性肾病、慢性肾病、败血症-诱导的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾病或在肾移植过程中观察到的机能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、帕金森氏病(PD)、阿尔兹海默氏病(AD)、自闭症、弗里德赖希氏共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、炎症性肠病、结肠癌、新生血

管型(干型)AMD和新生血管型(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或炎症性眼病症、非酒精性脂肪肝(NASH)、毒素-诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚-诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、由于辐射暴露导致的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0021] 在另一个方面本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗呼吸系统和非呼吸系统障碍的药物中的用途,所述障碍包括COPD、哮喘、纤维化、慢性和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、α1抗胰蛋白酶病、囊性纤维化、自身免疫疾病、糖尿病性肾病、慢性肾病、败血症-诱导的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾病或在肾移植过程中观察到的机能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、帕金森氏病(PD)、阿尔兹海默氏病(AD)、自闭症、弗里德赖希氏共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、炎症性肠病、结肠癌、新生血管型(干型)AMD和新生血管型(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病症、非酒精性脂肪肝(NASH)、毒素-诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚-诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、由于辐射暴露导致的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0022] 在另一个方面,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于医学治疗。

[0023] 在另一个方面,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗呼吸系统和非呼吸系统障碍,包括COPD、哮喘、纤维化、慢性和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、α1抗胰蛋白酶病、囊性纤维化、自身免疫疾病、糖尿病性肾病、慢性肾病、败血症-诱导的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾病或在肾移植过程中观察到的机能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、帕金森氏病(PD)、阿尔兹海默氏病(AD)、自闭症、弗里德赖希氏共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、炎症性肠病、结肠癌、新生血管型(干型)AMD和新生血管型(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病症、非酒精性脂肪肝(NASH)、毒素-诱导的肝病(例如,对乙酰氨基酚-诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、由于辐射暴露导致的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0024] 在另一个方面,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗COPD。

[0025] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可用于与一种或多种其他药物组合,所述其他药物可用于预防或治疗例如过敏性疾病、炎性疾病、自身免疫疾病;抗原免疫疗法、抗组胺药、皮质类固醇(例如,丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布地奈德、环索奈德、糠酸莫米松、曲安西龙、氟尼缩松)、NSAID、白三烯调节剂(例如,孟鲁司特、扎鲁司特、普仑司特)、iNO抑制剂、类胰蛋白酶抑制剂、IKK2抑制剂、p38抑制剂、Syk抑制剂、蛋白酶抑制剂例如弹性蛋白酶抑制剂、整联蛋白拮抗剂(例如,β-2整联蛋白拮抗剂)、腺苷A2a激动剂、递质释放抑制剂例如色甘酸钠、5-脂氧合酶抑制剂(zyflo)、DP1拮抗剂、DP2拮抗剂、PI3Kδ抑制剂、ITK抑制剂、LP(溶血磷脂酸)抑制剂或FLAP(5-脂氧合酶活化蛋白)抑制剂(例如,3-(3-(叔丁基硫基)-1-(4-(6-乙氧基吡啶-3-基)苄基)-5-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-2,2-二甲基丙酸钠)、支气管扩张药(例如,毒蕈碱拮抗剂、β-2激动剂)、甲氨蝶呤和类似的药物;单克隆抗体疗法例如抗-IgE、抗-TNF、抗-IL-5、抗-IL-6、抗-IL-12、抗-

IL-1和类似药物;细胞因子受体疗法例如依那西普和类似药物;抗原非特异性免疫疗法(例如,干扰素或其他细胞因子/趋化因子、趋化因子受体调节剂例如CCR3、CCR4或CXCR2拮抗剂,其他细胞因子/趋化因子激动剂或拮抗剂,TLR激动剂和类似药物)。

[0026] 所述化合物也可用于与有助于移植的药物组合,包括环孢菌素、他克莫司、麦考酚酸莫酯、泼尼松、硫唑嘌呤、西罗莫司、达珠单抗、巴利昔单抗或OKT3。

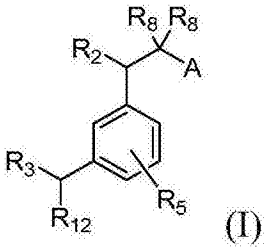
[0027] 它们也可用于与用于糖尿病的药物组合:二甲双胍(双胍类)、氯茴苯酸、磺酰脲类、DPP-4抑制剂、噻唑烷二酮类、A-葡糖苷酶抑制剂、Amylin模拟物、肠降血糖素、胰岛素。

[0028] 所述化合物可用于与抗高血压药物组合,例如利尿药、ACE抑制剂、ARBS、钙通道阻断剂和β阻断剂。

[0029] 本发明的其他方面和优点进一步在下面本发明优选实施方案的详细描述中描述。

[0030] 发明详述

[0031] 本发明提供式(I)化合物:

[0032] 

(I)

[0033] 其中:

[0034] A为-C(O)OR_1或四唑基;

[0035] R_1为氢、$-CH_2C(O)N(R_7)_2$、$-CH_2-$(4-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-酮)、$-C_{2-3}$烷基-OH、C_{1-3}烷基、$-C_{2-5}$烷基$-N(R_7)_2$、$-(CH_2)_n$-吗啉基、$-(CH_2)_n$-呋喃基、$-CH_2-O-C(O)-C_{1-5}$烷基、$-(CH_2)_n$-咪唑基、$-(CH_2)_n$-吡咯烷基、$-(CH_2)_n$-哌啶基或2-氧代四氢呋喃-3-基;其中所述吗啉基和哌啶基可被一个或两个C_{1-3}烷基取代;和所述吡咯烷基、咪唑基和呋喃基可被一个或两个取代独立选自C_{1-3}烷基、卤素和$-O-C_{1-3}$烷基的基团取代;

[0036] R_2为:

[0037] $-(CH_2)_n$-苯基,其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代:-CN、-F、-Cl、$-C(O)N(R_7)_2$、-C(O)OH、$-C(O)CH_3$、$-O-C_{1-3}$烷基、$-S-C_{1-3}$烷基、C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基$-N(R_7)_2$、$-CF_3$和$-OCF_3$;

[0038] 苯并三唑基,其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代:$-O-C_{1-3}$烷基、-F、-Cl、$-CF_3$、$-OCF_3$、C_{1-3}烷基和$-C_{2-3}$烷基$-NH-C(O)-O-C_{1-4}$烷基,或可被R_{13}取代并且任选地被一个或两个额外的独立选自以下的基团取代:$-O-C_{1-3}$烷基、-F、-Cl、$-CF_3$、$-OCF_3$和C_{1-3}烷基;

[0039] $-(CH_2)_n$-三唑基,其可被一个或两个独立选自以下的基团取代:C_{1-3}烷基和$-CH_2-$苯基;

[0040] $-C_{3-6}$环烷基-三唑基,其可被一个或两个独立选自以下的基团取代:C_{1-3}烷基和$-CH_2-$苯基;

[0041] $-(CH_2)_n$-咪唑基,其可被一个或两个独立选自以下的基团取代:C_{1-3}烷基和$-CH_2-$苯基;

[0042] $-(CH_2)_n$-吡唑基,其可被一个或两个独立选自以下的基团取代:C_{1-3}烷基和$-CH_2-$苯基;

[0043] 二氢茚基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-F、-OCH_3和=O；

[0044] 异二氢吲哚基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-F、-OCH_3和=O；

[0045] -$(CH_2)_n$-吡啶基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-F、-OCH_3和=O；

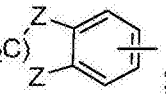
[0046] 三唑并吡啶基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基、-F和C_{1-3}烷基；

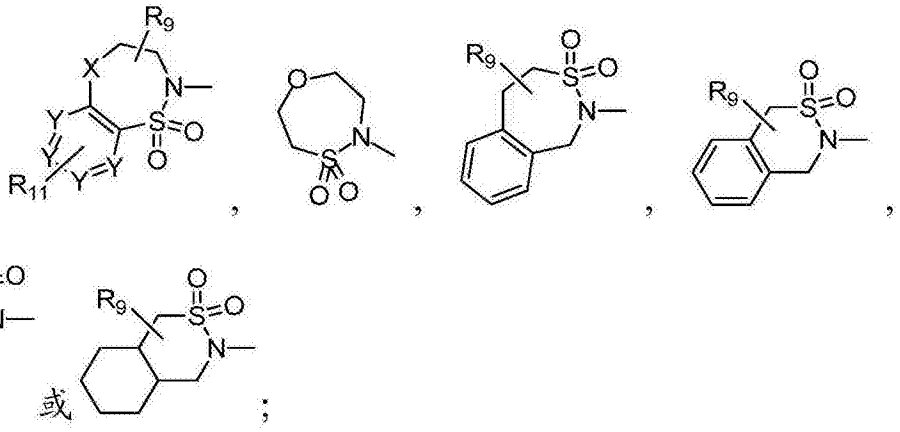
[0047] 四唑并吡啶基，其可被-O-C_{1-3}烷基、-F或C_{1-3}烷基取代；

[0048] 1,2,3,4-四氢异喹啉基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基、-F、-Cl、-CF_3、-OCF_3和C_{1-3}烷基；

[0049] C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}环烷基、-C_{1-3}烷基-O-C_{1-3}烷基或-C_{1-3}烷基-C(O)$N(R_{14})_2$；

[0050] R_3为R_4-SO_2-N(R_6)-；

[0051] R_4为苯基、C_{5-6}环烷基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基、四氢-2H-吡喃基、C_{1-3}烷基或  ；它们各自可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-NH-C(O)-CH_3、-O-C_{1-3}烷基、-C(O)-CH_3、=O和OH；

[0052] 或者R_3为  ；

[0053] X为CH_2、NR_9或O；

[0054] 每个Y独立地为N或CH；条件是不多于一个Y为N；

[0055] 每个Z独立地为O、CH_2或NR_{10}；

[0056] R_5为氢、-F、-Cl、C_{1-3}烷基或-CF_3；

[0057] R_6为氢、C_{1-3}烷基或-C_{2-3}烷基-OH；

[0058] 每个R_7独立地为氢或C_{1-3}烷基；

[0059] 每个R_8独立地为氢、-NH_2或C_{1-3}烷基，条件是至少一个R_8为氢或C_{1-3}烷基；

[0060] 每个R_9独立地为氢或C_{1-3}烷基；

[0061] 或者R_9和R_{13}一起表示-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_5$-；

[0062] R_{10}为-C(O)-CH_3；

[0063] R_{11}为氢、卤素、-CF_3、-CN、-C(O)$N(R_7)_2$、-C_{1-3}烷基-$N(R_7)_2$或-C_{1-3}烷基-NH-C(O)-O-C_{1-4}烷基；

[0064] R_{12}为氢；

[0065] 或者R_5和R_{12}一起表示-CH_2CH_2-；

[0066] 每个R_{14}独立地为氢、C_{1-3}烷基或者-CH_2-苯基；

[0067] 每个n独立地为0、1、2或3；和

[0068] m为1或2；

[0069] 或其药学上可接受的盐。

[0070] “烷基”是指具有指定碳成员原子数的单价饱和的烃链。例如，C_{1-4}烷基是指具有1至4个碳成员原子的烷基。烷基可为直链的或支链的。代表性支链烷基具有一个、两个或三个支链。烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)和丁基(正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)。

[0071] “环烷基”是指具有指定碳原子数的单价饱和或不饱和烃环。例如，C_{3-6}环烷基是指具有3至6个碳原子的环烷基基团。不饱和环烷基在所述环内具有一个或多个碳-碳双键。环烷基不是芳族的。环烷基包括但不限于环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基。

[0072] 当在本申请中使用时，术语'卤素'和'卤代'分别包括氟、氯、溴和碘，和氟代、氯代、溴代和碘代。

[0073] 当提到基团时，"取代的"是指在所述基团中与成员原子相连的一个或多个氢原子被选自所定义的取代基组的取代基替换。应当理解的是，术语"取代的"包括隐含的前提条件，即所述取代符合被取代原子和所述取代基容许的化合价，并且所述取代得到稳定化合物(即，该化合物不会自发地经历转化例如通过重排、环化或消除，并且该化合物足够稳健地经受自反应混合物中分离出来)。当提到基团可含有一个或多个取代基时，在该基团内的一个或多个(视需要)成员原子可被取代。此外，该在基团内的单个成员原子可被多于一个的取代基取代，条件是这样的取代符合所述原子允许的化合价。适当的取代基如本申请就每个取代的或任选取代的基团所定义。

[0074] 术语“独立地”是指当多于一个取代基选自多个可能取代基时，这些取代基可相同或不同。换言之，每个取代基分别选自整个所述可能取代基组。

[0075] 本发明还包括式(I)化合物的各种异构体及其混合物。“异构体”是指具有相同组成和分子量但具有不同物理和/或化学性质的化合物。结构差异可能在于构造(几何异构体)或存在于旋转偏振光的平面的能力(立体异构体)。式(I)化合物含有一个或多个不对称中心(也称作手性中心)，并因此按单独的对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式或它们的混合物存在。所有的这样的异构形式都包括在本发明的范围内，包括它们的混合物。

[0076] 手性中心也可存在于取代基例如烷基中。当存在于式(I)中或存在于本申请所述的任意化学结构中的手性中心的立体化学未具体说明时，该结构意在涵盖任意立体异构体及其所有混合物。因此，含有一个或多个手性中心的式(I)化合物可作为外消旋混合物、富含对映异构体的混合物或作为对应异构纯的单个立体异构体使用。

[0077] 含有一个或多个不对称中心的式(I)化合物的单个立体异构体可通过本领域技术人员已知的方法来拆分。例如，这样的拆分可通过如下方式进行：(1)形成非对映异构体盐、复合物或其它衍生物；(2)选择性地与立体异构体特异性试剂反应，例如酶性氧化反应或还

原反应;或(3)在手性环境中通过气相-液相或液相色谱法,例如,在手性负载物例如结合手性配体的硅胶上或在手性溶剂的存在下。本领域技术人员理解的是,当通过上述分离操作将所需的立体异构体转变成另一种化学实体时,还进一步需要释放所需形式的步骤。可选择地,具体的立体异构体可通过非对称合成使用光学活性的试剂、底物、催化剂或溶剂来合成或通过不对称转化将一种对映异构体转变成其它对映异构体。

[0078] 本申请使用的"药学上可接受的"是指这样的化合物、物质、组合物和剂型,它们在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触,无过度的毒性、刺激或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0079] 技术人员理解的是,可以制备式(I)化合物的药学上可接受的盐。这些药学上可接受的盐可在所述化合物的最终分离和纯化过程中原位制备或分别用适当的碱或酸单独处理游离酸或游离碱形式的经纯化的化合物。

[0080] 在一些实施方案中,式(I)化合物可含有酸性官能团并因此能够通过用适当的碱处理形成药学上可接受的碱加成盐。这样的碱的实例包括a)钠、钾、锂、钙、镁、铝和锌的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐;和b)伯胺、仲胺和叔胺,包括脂肪族胺、芳族胺、脂肪族二胺和羟基烷基胺例如甲胺、乙胺、2-羟基乙胺、二乙胺、三乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和环己基胺。

[0081] 在一些实施方案中,式(I)化合物可含有碱性官能团并因此能够通过用适当的酸处理形成药学上可接受的酸加成盐。适当的酸包括药学上可接受的无机酸和有机酸。代表性的药学上可接受的酸包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磺酸、磷酸、乙酸、羟基乙酸、苯基乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、马来酸、丙烯酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、丙二酸、酒石酸、枸橼酸、水杨酸、苯甲酸、鞣酸、甲酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、甲基磺酸、对甲苯磺酸、油酸、月桂酸等等。

[0082] 本申请使用的术语"式(I)化合物"或"所述式(I)化合物"是指一种或多种式(I)化合物。所述式(I)化合物可以固体或液体形式存在。在固态时,其可以结晶或非结晶形式存在或以它们的混合物形式存在。本领域技术人员理解的是,药学上可接受的溶剂化物可从结晶化合物形成,其中溶剂分子在结晶过程中结合在晶格中。溶剂化物可包括非水溶剂例如但不限于乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺或乙酸乙酯,或者它们可包括水作为溶剂,所述溶剂结合在晶格中。当水为结合在晶格中的溶剂时,这样的溶剂化物通常被称作"水合物"。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量水的组合物。本发明包括所有这些溶剂化物。

[0083] 技术人员还理解的是,按结晶形式存在的本发明的一些化合物,包括其各种溶剂化物,可按多晶型形式(即,以不同结晶结构出现的能力)存在。这些不同的结晶形式通常被称作"多晶型物"。本发明包括所有这样的多晶型物。多晶型物具有相同的化学组成,但是在结晶固态的堆积、几何排列和其他描述性性质方面不同。因此,多晶型物可具有不同的物理性质例如形状、密度、硬度、变形性、稳定性和溶出性质。多晶型物通常具有不同的熔点、IR光谱和粉末X-射线衍射图谱,这些可用于鉴别。技术人员理解的是,不同的多晶型物可例如通过改变或调整制备所述化合物中使用的反应条件或试剂来生产。例如,温度、压力或溶剂的变化可导致多晶型物。此外,一种多晶型物在某些条件下可自发地转变成另一种多晶型物。

[0084] 本发明还包括同位素标记的化合物，其与式(I)及其附属式中所示的化合物相同，差别在于一个或多个原子被所具有的原子量或原子数与天然通常发现的原子量或原子数不同的原子替换。可结合到本发明化合物及其药学上可接受的盐中的同位素的实例包括氢的同位素、碳的同位素、氮的同位素、氧的同位素、磷的同位素、硫的同位素、氟的同位素、碘的同位素和氯的同位素，例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。

[0085] 含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物和所述化合物的药学上可接受的盐在本发明的范围内。本发明的同位素标记的化合物，例如其中结合了放射性同位素例如^{3}H，^{14}C的那些化合物用在药物和/或底物组织分布测定中。氚代的即^{3}H和碳-14即^{14}C同位素由于其易制备和易检测性是特别优选的。^{11}C和^{18}F同位素在PET(正电子发射断层成像)中是特别有用的，^{125}I同位素在SPECT(单光子发射计算机断层成像)中是特别有用的，它们全部都用在脑成像中。此外，用较重的同位素例如氘即^{2}H取代可获得一些治疗优势，这是由于较高的代谢稳定性例如体内半衰期增加或剂量需求减小，因此在一些情况下是优选的。同位素标记的本发明的式(I)化合物及其附属化合物通常可通过实施下面方案和/或实施例中描述的操作来制备，其中用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

[0086] 代表性实施方案

[0087] 在一个实施方案中：

[0088] A为$-C(O)OR_1$或四唑基；

[0089] R_1为氢、$-CH_2C(O)N(R_7)_2$、$-CH_2-$(4-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-酮)、$-C_{2-3}$烷基-OH、C_{1-3}烷基、$-C_{2-5}$烷基$-N(R_7)_2$、$-(CH_2)_n$-吗啉基、$-(CH_2)_n$-呋喃基、$-CH_2-O-C(O)-C_{1-5}$烷基、$-(CH_2)_n$-咪唑基、$-(CH_2)_n$-吡咯烷基、$-(CH_2)_n$-哌啶基或2-氧代四氢呋喃-3-基；其中所述吗啉基和哌啶基可被一个或两个C_{1-3}烷基取代；和所述吡咯烷基、咪唑基和呋喃基可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、卤素和$-O-C_{1-3}$烷基；

[0090] R_2为：

[0091] $-(CH_2)_n$-苯基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：-CN、-F、-Cl、$-C(O)N(R_7)_2$、$-C(O)OH$、$-C(O)CH_3$、$-O-C_{1-3}$烷基、$-S-C_{1-3}$烷基、C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基$-N(R_7)_2$、$-CF_3$和$-OCF_3$；

[0092] 苯并三唑基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：$-O-C_{1-3}$烷基、-F、-Cl、$-CF_3$、$-OCF_3$、C_{1-3}烷基和$-C_{2-3}$烷基$-NH-C(O)-O-C_{1-4}$烷基，或者可被R_{13}取代并且任选地被一个或两个额外的独立选自以下的基团取代：$-O-C_{1-3}$烷基、-F、-Cl、$-CF_3$、$-OCF_3$和C_{1-3}烷基；

[0093] $-(CH_2)_n$-三唑基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基和$-CH_2-$苯基；

[0094] $-C_{3-6}$环烷基-三唑基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基和$-CH_2-$苯基；

[0095] $-(CH_2)_n$-咪唑基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基和$-CH_2-$苯基；

[0096] $-(CH_2)_n$-吡唑基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基和$-CH_2-$苯基；

[0097] 二氢茚基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-F、-OCH_3和=O；

[0098] 异二氢吲哚基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-F、-OCH_3和=O；

[0099] -$(CH_2)_n$-吡啶基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-F、-OCH_3和=O；

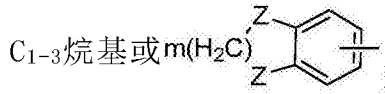
[0100] 三唑并吡啶基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基、-F和C_{1-3}烷基；

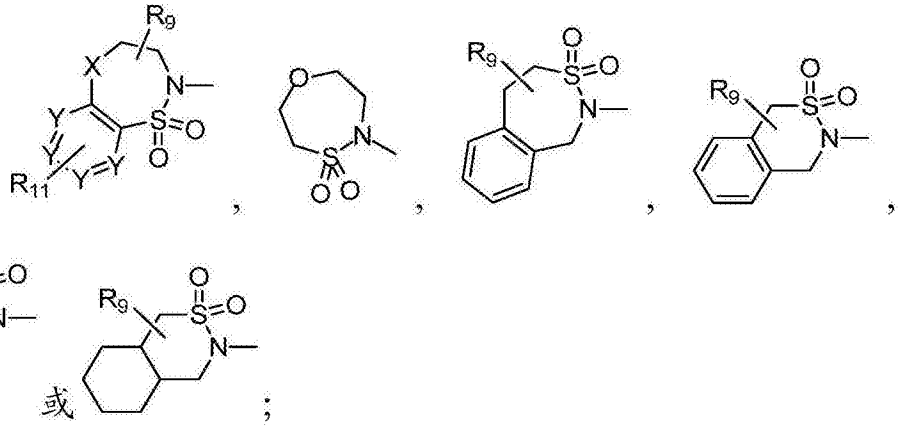
[0101] 四唑并吡啶基，其可被-O-C_{1-3}烷基、-F或C_{1-3}烷基取代；

[0102] 1,2,3,4-四氢异喹啉基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基、-F、-Cl、-CF_3、-OCF_3和C_{1-3}烷基；

[0103] C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$-C_{3-6}环烷基、-C_{1-3}烷基-O-C_{1-3}烷基或-C_{1-3}烷基-C(O)N$(R_{14})_2$；

[0104] R_3为R_4-SO_2-N(R_6)-；

[0105] R_4为苯基、C_{5-6}环烷基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、C_{1-3}烷基或  ；它们中的每一个可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-NH-C(O)-CH_3、-O-C_{1-3}烷基、-C(O)-CH_3、=O和OH；

[0106] 或者R_3为  ；

[0107] X为CH_2、NR_9或O；

[0108] 每个Y独立地为N或CH；条件是不多于一个Y为N；

[0109] 每个Z独立地为O、CH_2或NR_{10}；

[0110] R_5为氢、-F、-Cl、C_{1-3}烷基或-CF_3；

[0111] R_6为氢、C_{1-3}烷基或-C_{2-3}烷基-OH；

[0112] 每个R_7独立地为氢或C_{1-3}烷基；

[0113] 每个R_8独立地为氢、-NH_2或C_{1-3}烷基，条件是至少一个R_8为氢或C_{1-3}烷基；

[0114] 每个R_9独立地为氢或C_{1-3}烷基；

[0115] 或者R_9和R_{13}一起表示-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_5$-；

[0116] R_{10}为-C(O)-CH_3；

[0117] R_{11}为氢、卤素、-CF_3、-CN、-C(O)N$(R_7)_2$、-C_{1-3}烷基-N$(R_7)_2$或-C_{1-3}烷基-NH-C(O)-O-C_{1-4}烷基；

[0118] R_{12}为氢；

[0119] 或者R_5和R_{12}一起表示-CH_2CH_2-；

[0120] 每个R_{14}独立地为氢、C_{1-3}烷基或-CH_2-苯基；

[0121] 每个n独立地为0、1、2或3；和

[0122] m为1或2；

[0123] 在另一个实施方案中，A为-C(O)OR_1。

[0124] 在另一个实施方案中，R_1为氢、-C_{1-5}烷基-N(R_7)$_2$、-(CH_2)$_n$-吗啉基、-(CH_2)$_n$-咪唑基、-(CH_2)$_n$-吡咯烷基或-(CH_2)$_n$-哌啶基。在具体的实施方案中，R_1为氢。

[0125] 在另一个实施方案中，R_2为：

[0126] 苯基，其被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基和-O-C_{1-3}烷基；

[0127] 苯并三唑基，其被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷基；或

[0128] -(CH_2)$_2$-三唑基，其被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基或-CH_2-苯基；

[0129] 在另一个实施方案中，R_2为：

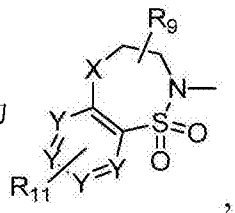
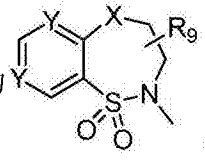
[0130] 苯基，其取代有-CN、-F、-Cl、C_{1-3}烷基或-O-C_{1-3}烷基；

[0131] 苯并三唑基，其取代有-O-C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷基；或

[0132] -(CH_2)$_2$-三唑基，其取代有C_{1-3}烷基或-CH_2-苯基；

[0133] 在另一个实施方案中，R_2为苯并三唑基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基、-F、-Cl、-CF_3、-OCF_3和C_{1-3}烷基。在另一个实施方案中，R_2为苯并三唑基，其被一个或两个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷基。在另一个实施方案中，R_2为苯并三唑基，其被一个或两个基团取代，所述基团各自独立地为甲基、乙基或甲氧基。在另一个实施方案中，R_2为苯并三唑基，其被一个或两个基团取代，所述基团各自独立地为C_{1-3}烷基。在另一个实施方案中，R_2为苯并三唑基，其被一个或两个基团取代，所述基团各自独立地为甲基或乙基。

[0134] 在另一个实施方案中，X为CH_2、N(CH_3)或O。在另一个实施方案中，X为CH_2或O。在具体的实施方案中，X为CH_2。在另一个具体实施方案中，X为N(CH_3)。在另一个具体实施方案中，X为O。

[0135] 在另一个实施方案中，R_3为  其中X为CH_2、N(CH_3)或O，和每个Y独立地为N或CH，条件是不多于一个Y为N。在另一个实施方案中，R_3为  其中X为CH_2或O，和每个Y独立地为N或CH，条件是一个Y为CH。

[0136] 在具体的实施方案中，R_5为氢、-F、-Cl、甲基、乙基或-CF_3。在另一个实施方案中，R_5

为氢、-Cl、C_{1-3}烷基或-CF_3。在具体的实施方案中，R_5为-Cl、甲基或-CF_3。在另一个实施方案中，R_5为氢或C_{1-3}烷基。在具体的实施方案中，R_5为甲基。在另一个具体实施方案中，R_5为-CF_3。在另一个具体实施方案中，R_5为-Cl。

[0137] 在另一个实施方案中，R_6为C_{1-3}烷基。在具体的实施方案中，R_6为甲基，乙基或正丙基。在另一个实施方案中，R_6为-C_{2-3}烷基-OH。在具体的实施方案中，R_6为2-羟基乙基。

[0138] 在另一个实施方案中，每个R_7独立地为C_{1-3}烷基。

[0139] 在另一个实施方案中，每个R_8独立地为氢或C_{1-3}烷基。在具体的实施方案中，每个R_8为氢。在另一个具体实施方案中，每个R_8为甲基。在另一个实施方案中，一个R_8为氢，和另一个R_8为氢、-NH_2或C_{1-3}烷基。在具体的实施方案中，一个R_8为氢，和另一个R_8为氢、-NH_2或甲基。在另一个具体实施方案中，一个R_8为氢和另一个R_8为-NH_2。在另一个具体实施方案中，一个R_8为氢和另一个R_8为甲基。

[0140] 在另一个实施方案中，R_9为C_{1-3}烷基。在另一个实施方案中，R_9为甲基或乙基。在具体的实施方案中，R_9为乙基。

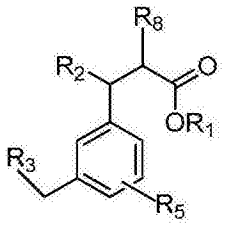
[0141] 在另一个实施方案中，R_9和R_{13}一起表示-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_5$-。

[0142] 在另一个实施方案中，R_{12}为氢。

[0143] 在另一个实施方案中，R_5和R_{12}一起表示-CH_2CH_2-。

[0144] 在另一个实施方案中，每个n独立地为2或3。在另一个实施方案中，每个n为2。在另一个实施方案中，每个n为0。

[0145] 在另一个实施方案中，本发明提供式(Ia)化合物：

[0146] 

(Ia)

[0147] 其中：

[0148] R_1为氢、-$CH_2C(O)N(R_7)_2$、-CH_2-(4-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-酮)、-C_{1-3}烷基-OH、C_{1-3}烷基、-C_{1-5}烷基-$N(R_7)_2$、-$(CH_2)_n$-吗啉基、-$(CH_2)_n$-呋喃基、-CH_2-O-C(O)-C_{1-5}烷基、-$(CH_2)_n$-咪唑基、-$(CH_2)_n$-吡咯烷基、-$(CH_2)_n$-哌啶基或2-氧代四氢呋喃-3-基；其中所述吗啉基和哌啶基可被一个或两个C_{1-3}烷基取代；并且所述吡咯烷基、咪唑基和呋喃基可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、卤素和-O-C_{1-3}烷基；

[0149] R_2为：

[0150] 苯基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：-CN、-F、-C(O)NH_2、-C(O)CH_3、-O-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基、-CF_3和-OCF_3；

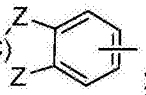
[0151] 苯并三唑基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基、-F、-Cl、-CF_3、-OCF_3和C_{1-3}烷基；

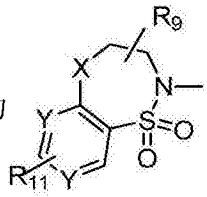
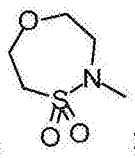
[0152] -$(CH_2)_n$-三唑基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基和-CH_2-苯基；

[0153] 吡啶基，其可被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-F、-OCH_3和=O；

[0154] 或者三唑并吡啶基，其可被一个或两个独立选自以下的基团取代：-O-C_{1-3}烷基、-F和C_{1-3}烷基；

[0155] R_3为R_4-SO_2-N(R_6)-；

[0156] R_4为苯基、C_{5-6}环烷基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、哌啶基、四氢-2H-吡喃基、C_{1-3}烷基或  ；它们中的每一个可被一个或两个独立选自以下的基团取代：C_{1-3}烷基、-NH-C(O)-CH_3、-O-C_{1-3}烷基、-C(O)-CH_3、=O和OH；

[0157] 或者R_3为  或  ；

[0158] X为CH_2、NR_6或O；

[0159] 每个Y独立地为N或CH；条件是一个Y为CH；

[0160] 每个Z独立地为O、CH_2或NR_{10}；

[0161] R_5为氢、C_{1-3}烷基、-Cl、-F或-CF_3；

[0162] R_6为氢或C_{1-3}烷基；

[0163] 每个R_7独立地为氢或C_{1-3}烷基；

[0164] R_8为氢或C_{1-3}烷基；

[0165] R_9为氢或C_{1-3}烷基；

[0166] R_{10}为-C(O)-CH_3；

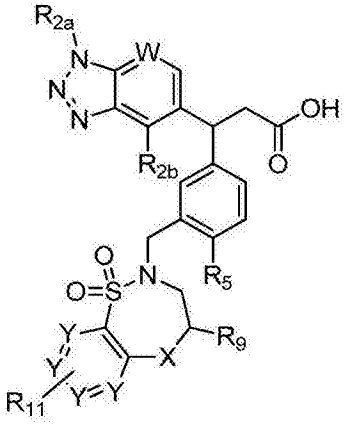
[0167] R_{11}为氢或-F；

[0168] 每个n独立地为0、1、2或3；和

[0169] m为1或2；

[0170] 或其药学上可接受的盐。

[0171] 在另一个实施方案中，本发明提供式(Ib)化合物：

[0172] 

(Ib)

[0173] 其中：

[0174] W为N或CR_{2c}；

[0175] X为CH_2、NR_9或O；

[0176] 每个Y独立地为N或CH；条件是不多于一个Y为N；

[0177] R_{2a}为甲基或乙基；

[0178] R_{2b}为氢、-F、甲基或-CF_3；

[0179] R_{2c}为氢或甲氧基；

[0180] R_5为氢、-F、-Cl、甲基、乙基或-CF_3；

[0181] 每个R_9独立地为氢、甲基或乙基；和

[0182] R_{11}为氢、卤素、-CF_3、-CN、-C(O)NH_2、-C_{1-3}烷基-NH_2、-C_{1-3}烷基-N(C_{1-3}烷基)$_2$或-C_{1-3}烷基-NH-C(O)-O-C_{1-4}烷基；

[0183] 或其药学上可接受的盐。

[0184] 应理解的是，本发明涵盖本申请上文描述的所述实施方案的所有组合和具体组。

[0185] 本发明化合物的具体实例包括以下化合物：

[0186] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0187] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0188] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0189] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((3-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0190] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0191] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0192] 3-(3-((N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0193] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0194] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0195] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0196] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0197] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0198] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0199] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲

基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0200] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0201] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0202] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0203] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0204] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0205] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0206] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0207] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0208] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0209] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0210] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0211] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0212] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0213] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0214] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0215] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0216] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂

萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0217] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0218] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0219] (3R)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0220] (3S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0221] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0222] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0223] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0224] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0225] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0226] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0227] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0228] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0229] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0230] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0231] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0232] 3-(4-乙基-3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸；

[0233] 3-(4-氯-3-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0234] 3-(4-氯-3-((N,3-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0235] 3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0236] 3-(3-((3-乙酰氨基-N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)-4-氯苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0237] 3-(4-氯-3-((N-甲基环己烷磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0238] 3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0239] (3R)-3-{4-氯-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

[0240] (3S)-3-{4-氯-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

[0241] (3R)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸；

[0242] (3S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸；

[0243] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0244] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(四唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸；

[0245] 3-(3-((4,4-二氧化-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷-5-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0246] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0247] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0248] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0249] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0250] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-

基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0251] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0252] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸；

[0253] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0254] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸；

[0255] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0256] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0257] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯；

[0258] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0259] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0260] 3-(3-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0261] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0262] 3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0263] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙酸；

[0264] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0265] 3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0266] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0267] 3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0268] 3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-

3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0269] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸；

[0270] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0271] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸；

[0272] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0273] 3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0274] 3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0275] 3-(3-((((环戊基氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0276] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基环戊烷磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸；

[0277] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基酯；

[0278] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基酯；

[0279] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-羟基乙基酯；

[0280] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯；

[0281] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(二甲基氨基)乙基酯；

[0282] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-吗啉代乙基酯；

[0283] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二甲基氨基)丙基酯；

[0284] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-氧代四氢呋喃-3-基酯；

[0285] 特戊酸((3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酰基)氧基)甲基酯；

[0286] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(1H-咪唑-1-基)乙基酯；

[0287] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二乙基氨基)丙基酯；

[0288] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸4-(二甲基氨基)丁基酯；

[0289] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基酯；

[0290] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(吡咯烷-1-基)丙基酯；

[0291] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-(二甲基氨基)丙-2-基酯；

[0292] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-吗啉代丙基酯；

[0293] 2-(5-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-羟基丙基)-2-甲基苄基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物；

[0294] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯；

[0295] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸甲基吡咯烷-3-基酯；

[0296] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-甲基哌啶-3-

基酯；

[0297] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基酯；

[0298] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸吡咯烷-3-基甲基酯；

[0299] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-甲基哌啶-4-基酯；

[0300] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙酸；

[0301] 3-(3-((N-异丙基苯基磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯；

[0302] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸；

[0303] 3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0304] 2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸；

[0305] 2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸；

[0306] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0307] 5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0308] 5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0309] 5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0310] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0311] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0312] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,

1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0313] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0314] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸；

[0315] 3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0316] 3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0317] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸；

[0318] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙酸；

[0319] 3-{4-氯-3-[(N-甲基甲磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

[0320] 3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸甲基酯；

[0321] 3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

[0322] 3-{4-氯-3-[(N-乙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

[0323] 3-{4-氯-3-[(N-甲基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

[0324] 3-{4-氯-3-[(N-甲基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸；

[0325] 3-(4-氯-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0326] 3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸；

[0327] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0328] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸；

[0329] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二

氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

[0330] (4R)-2-(5-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-(1H-四唑-5-基)乙基)-2-甲基苄基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物;

[0331] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0332] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸;

[0333] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸;

[0334] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸;

[0335] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸;

[0336] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0337] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0338] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0339] 6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸;

[0340] 3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸;

[0341] 3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸;

[0342] 3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0343] 3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0344] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸;

[0345] 3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0346] 5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-

2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0347] 6-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)己酸；

[0348] 3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0349] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙酸；

[0350] 5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0351] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)戊酸；

[0352] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸；

[0353] 3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0354] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙酸；

[0355] 3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0356] 6-甲基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)庚酸；

[0357] 3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0358] 3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0359] 3-(3-(((R)-8-氨基甲酰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0360] 3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0361] 3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0362] 2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0363] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化-4,5-二氢

苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0364] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化六氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0365] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0366] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化八氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0367] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(对甲苯基)戊酸；

[0368] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0369] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙酸；

[0370] 3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0371] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0372] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0373] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0374] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸；

[0375] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸；

[0376] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0377] 5-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0378] 5-环戊基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0379] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0380] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸；

[0381] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0382] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0383] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0384] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0385] 5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸；

[0386] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0387] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0388] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0389] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸；

[0390] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0391] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0392] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-9-氟-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0393] (S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0394] (S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0395] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0396] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((7-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0397] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((7-甲氧基-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0398] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-7-(三氟甲基)-4,

5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0399] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-7-(三氟甲氧基)-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸；

[0400] 3-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0401] 3-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0402] 3-(4-氰基-2-氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0403] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸；

[0404] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0405] 3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0406] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸；

[0407] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸；

[0408] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((8-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)戊酸；

[0409] 3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸；

[0410] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0411] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0412] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0413] 3-(3,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0414] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3,4,5-三氟苯基)丙酸；

[0415] 3-(3-氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0416] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-苯基丙酸；

[0417] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(邻甲苯基)丙酸；

[0418] 3-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0419] 3-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0420] 3-(4-氯-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0421] 3-(4-氯苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0422] 3-(4-氨基甲酰基-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0423] 3-(4-乙酰基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0424] 4-(2-羧基-1-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)乙基)-2-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸；

[0425] 5-(2-羧基-1-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)乙基)-2-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸；

[0426] 3-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0427] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸；

[0428] 3-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0429] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(4-(甲基硫基)苯基)丙酸；

[0430] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸；

[0431] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸；

[0432] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸；

[0433] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯;

[0434] 3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0435] 3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸;

[0436] 3-(2-甲基-1-氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0437] 3-(2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0438] 3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸;

[0439] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)丙酸;

[0440] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸;

[0441] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸;

[0442] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸;

[0443] 3-(3-(8-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0444] 3-(3-(8-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸;

[0445] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^6-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]三十五烷-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十烯-25-基}乙酸;

[0446] 2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ^6-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-十烯-8-基}乙酸;

[0447] 2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ^6-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-十一烯-8-基}乙酸;

[0448] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^6-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),

27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸；

[0449] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

[0450] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；和

[0451] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸；

[0452] 或其药学上可接受的盐。

[0453] 本发明的化合物还包括：

[0454] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-氨基丙基酯，三氟乙酸盐；和

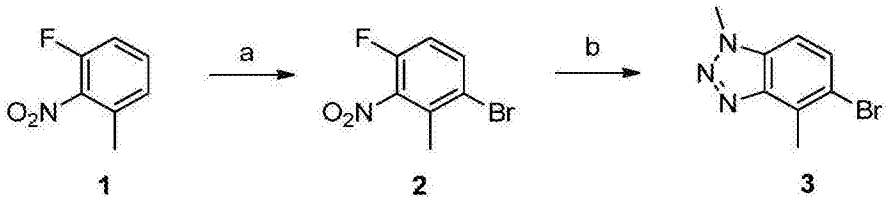
[0455] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-氨基-3-甲基丁基酯，三氟乙酸盐。

[0456] 化合物的制备

[0457] 本领域技术人员会理解的是，如果本申请描述的取代基与本申请描述的合成方法不相容，所述取代基可用对反应条件稳定的适当的保护基保护。可在反应按顺序反应的过程中在适当的点除去所述保护基，得到所需的中间体或目标化合物。适当的保护基和使用所述适当的保护基保护不同取代基和将其脱保护的方法是本领域技术人员熟知的；适当的保护基的实例可在T.Greene and P.Wuts,Protecting Groups in Chemical Synthesis(3rd ed.),JohnWiley&Sons,NY(1999)中找到。在一些实例中，可具体选择取代基以在所使用的反应条件下是反应性的。在这些情况下，所述反应条件将所选择的取代基转化成另一个取代基，该另一个取代基用作中间体化合物或者为目标化合物中的一个期望的取代基。

[0458] 通式(I)化合物及其药学上可接受的衍生物及其盐的合成可如下面方案1-15中所示来进行。在下面的描述中，除非另有说明，所述基团如上面针对式(I)化合物所定义。缩写如实施例部分中所定义。起始原料是商购的或使用本领域技术人员已知的方法从商购的起始原料来制备。

[0459] 方案1

[0460] 

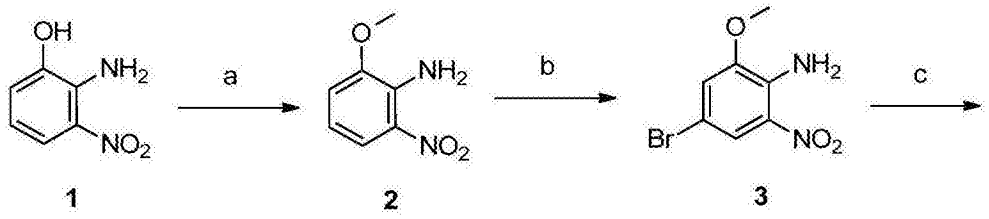
1 2 3

[0461] 条件：a)NBS,TFA,H_2SO_4；b)i)$MeNH_2$,THF；ii)Zn,HOAc；iii)$NaNO_2$,H_2SO_4

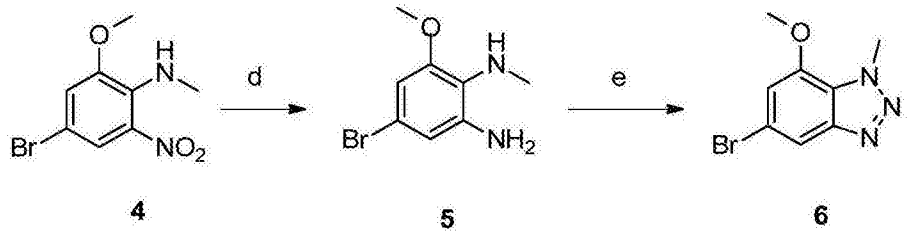
[0462] 方案1显示了用于制备5-溴-4-甲基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑的一般方

案。以商购的1-氟-3-甲基-2-硝基苯开始，用NBS溴化得到中间体2。用甲胺置换氟，然后对硝基进行锌金属还原成为苯胺，重氮化并环化得到所需的三唑3。经完全加工的类似物的完成可按与方案9中所示的类似的方式进行。

[0463] 方案2



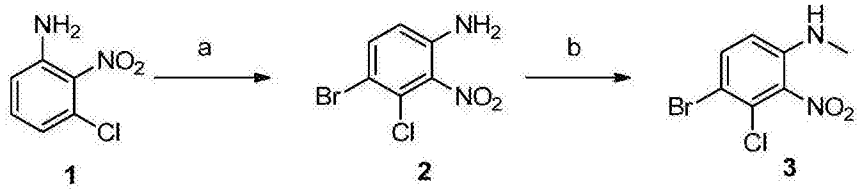
[0464]



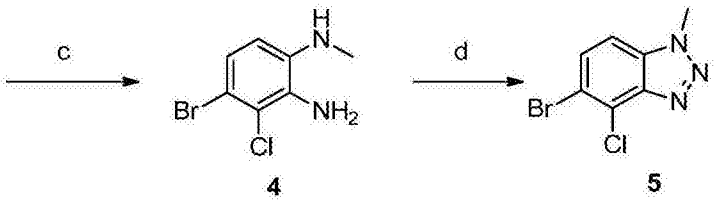
[0465] 条件：a) K_2CO_3，MeI，DMF；b) Br_2，乙酸；c) NaH，MeI，DMF；d) 锌，乙酸；e) $NaNO_2$，H_2SO_4

[0466] 方案2显示了制备5-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑的一般方案。以商购2-氨基-3-硝基苯酚开始，用K_2CO_3和MeI甲基化所述苯酚(步骤a)得到中间体2，该中间体2可用NBS溴化(步骤c)。甲基化所述苯胺(步骤d)，然后还原硝基基团(步骤d)和重氮化并环化(步骤e)得到所需的三唑5。经完全加工的类似物的完成可按与方案9中所示的类似的方式进行。

[0467] 方案3



[0468]

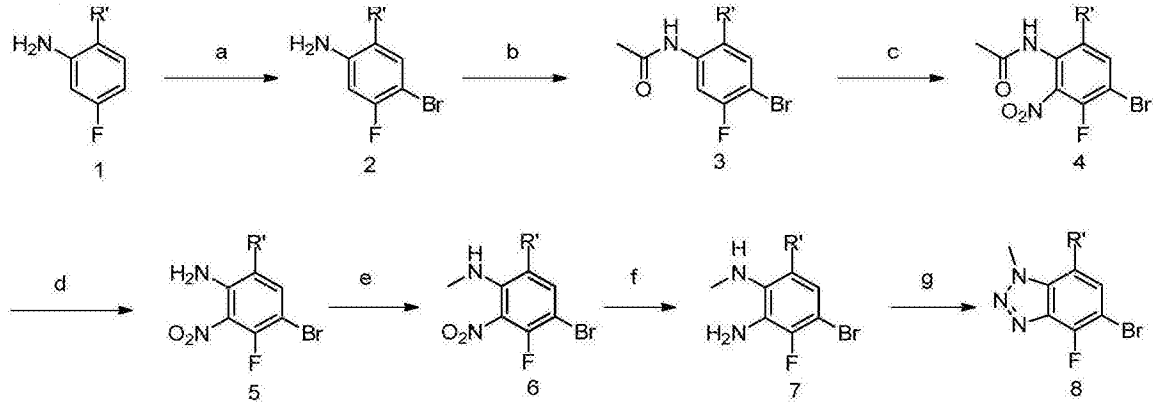


[0469] 条件：a) NBS，乙酸；b) NaH，MeI，DMF；c) 锌，乙酸；d) $NaNO_2$，H_2SO_4

[0470] 方案3显示了制备5-溴-4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑的一般方案。以商购的3-氯-2-硝基苯胺开始，用NBS溴化得到中间体2。甲基化苯胺(步骤b)，然后还原硝基基团(步骤c)，重氮化并环化(步骤d)得到所需的三唑5。经完全加工的类似物的完成可按与方案9中所示的类似的方式进行。

[0471] 方案4

[0472]



[0473] 条件:a)NBS,DMF;b)乙酸酐;c)HNO_3,H_2SO_4;d)HCl;e)NaH,MeI,DMF;f)锌,乙酸;g)$NaNO_2$,H_2SO_4;

[0474] 方案4代表了用于制备类似物含4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑或4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(其中R'为氢或甲基)的一般方案。以商购3-氟苯胺或5-氟-2-甲基苯胺开始,可通过用NBS处理进行溴化。以乙酰胺形式保护苯胺,硝化并除去乙酰基得到中间体5。转化成必要的三唑8是通过甲基化、还原硝基然后重氮化并环化实现的。经完全加工的类似物的完成可按与方案9中所示的类似的方式进行。

[0475] 方案5

[0476]

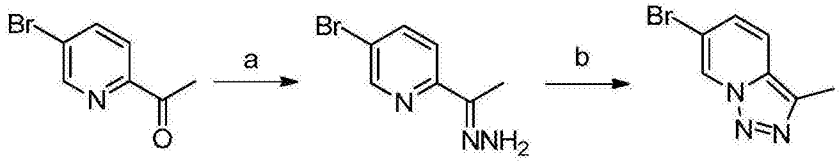


[0477] 条件:a)NaH,MeI,DMF;b)$TiCl_2$,EtOH;c)$NaNO_2$,H_2SO_4;

[0478] 方案5代表了制备3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶的一般方案。将商购的5-溴-3-硝基吡啶-2-胺通过用氢化钠去质子化然后与碘甲烷反应来甲基化,得到中间体2。硝基基团可用$TiCl_2$还原,经由重氮化和环化形成三唑得到中间体4。经完全加工的类似物的完成可按与方案9中所示的类似的方式进行。

[0479] 方案6

[0480]

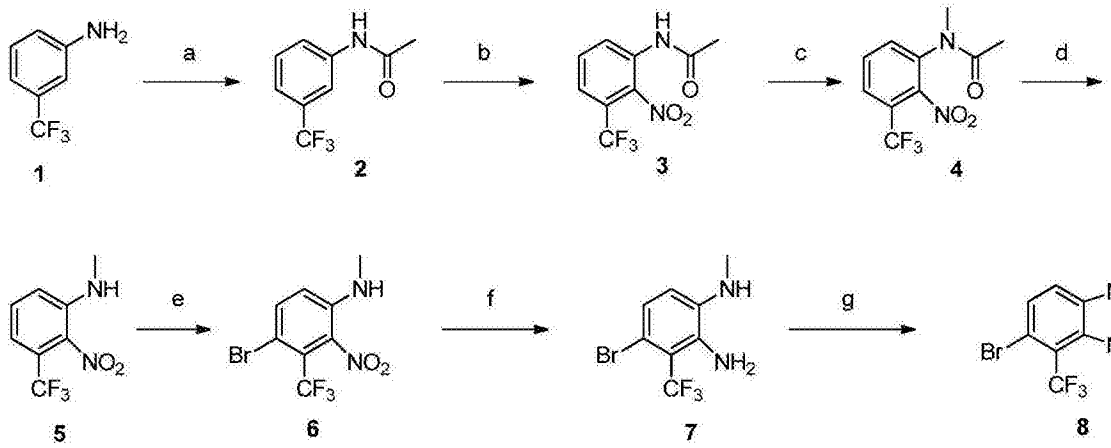


[0481] 条件:a)水合肼,MeOH;b)MnO_2,$CHCl_3$;

[0482] 方案6代表了制备起始原料6-溴-3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶的一般方案。用水合肼/MeOH处理1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮1得到中间体2。中间体2可用MnO_2氧化得到溴化物中间体3。经完全加工的类似物的完成可按与方案9中所示的类似的方式进行。

[0483] 方案7

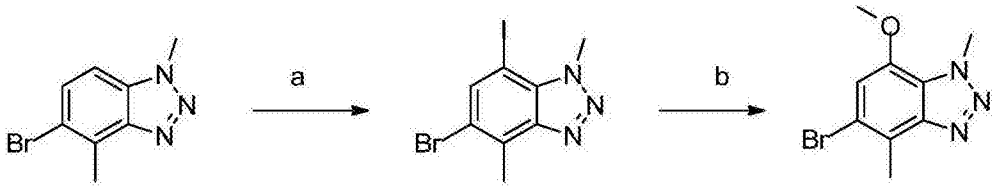
[0484]



[0485] 条件:a)乙酸酐;b)HNO_3;c)NaH,MeI,DMF;d)NaOH,EtOH;e)NBS,DMF;f)锌,乙酸;g)$NaNO_2$,H_2SO_4;

[0486] 方案7代表了制备起始原料5-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑的一般方案。以商购3-(三氟甲基)苯胺开始,乙酰化苯胺的氮,得到乙酰胺2。按顺序进行硝化、乙酰胺的甲基化和脱保护这三个步骤得到中间体5。可使用NBS将该中间体溴化,得到6。还原硝基为苯胺,然后重氮化和环化得到必要的三唑。经完全加工的类似物的完成可按与方案9中所示的类似的方式进行。

[0487] 方案8

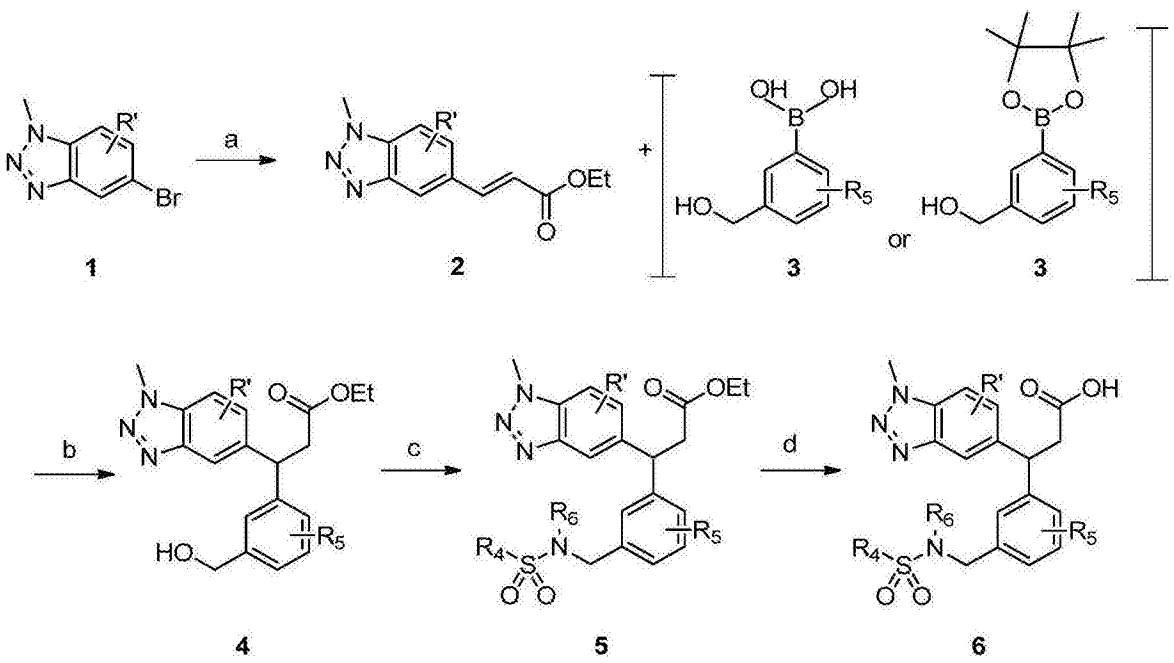
[0488] 

[0489] 条件:a)$NaIO_4/H_2SO_4$,I_2,Ac_2O/AcOH;b)CuI,Cs_2CO_3,MeOH;

[0490] 方案8显示了制备5-溴-7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑的一般方案。该两步方法起始于在5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑的C7进行碘化。在亚铜介导下,用MeOH置换碘得到所需物质。经完全加工的类似物的完成可按与方案9中所示的类似的方式进行。

[0491] 方案9

[0492]

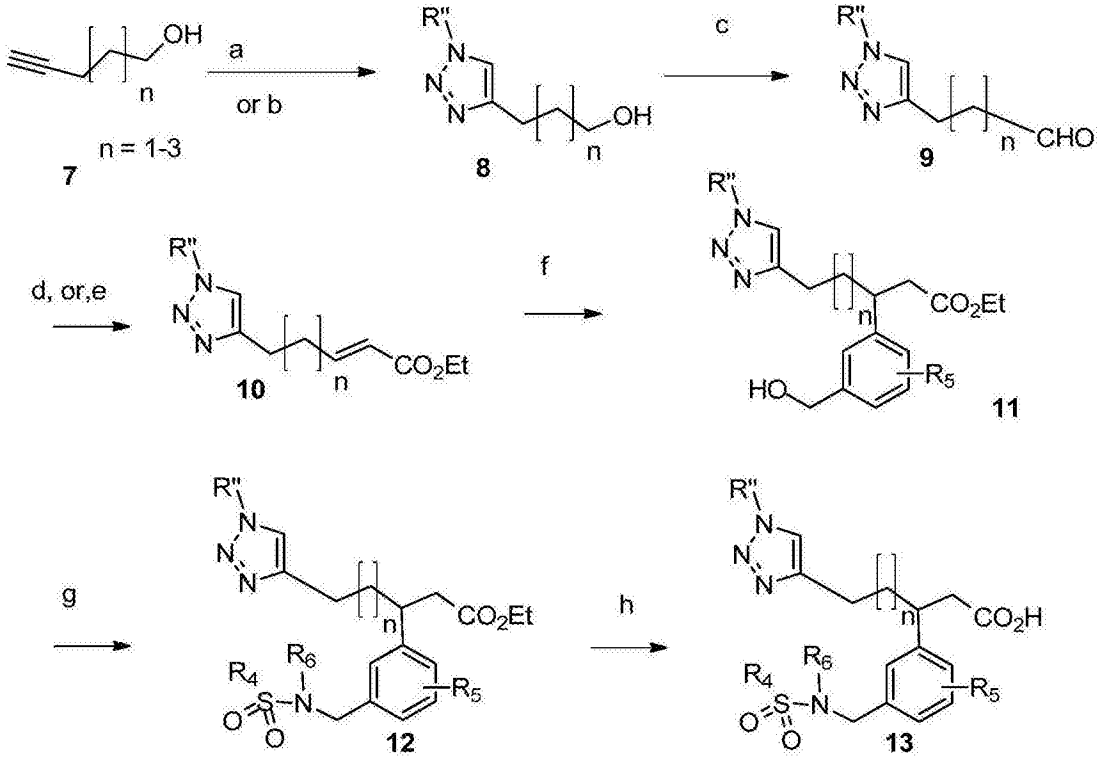


[0493] 条件:a)丙烯酸乙基酯,Pd(OAc)$_2$,DIPEA,DMF;b)[RhCl(cod)]$_2$,TEA,H_2O,1,4-二噁烷;c)$R_7SO_2NHR_6$,Bu_3P,1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶,THF;d)LiOH,MeOH,THF.

[0494] 方案9代表了制备式(I)化合物的一般方案。在方案9中,R_4、R_5和R_6如就式(I)所定义;R'为O-C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷基。被描述为起始原料的三唑为商购的或者可从容易获得的物质合成。反应条件如上面方案中所述;然而,技术人员会理解,可对反应条件和/或所用试剂进行一些改变。

[0495] 在适当的溶剂的存在下和在醋酸钯(II)和二异丙基乙基胺的存在下,用丙烯酸乙基酯处理三唑,生成所需的Heck交叉偶联产物2。技术人员理解的是,化合物2也可通过以化合物1的适当的醛开始通过霍纳-华兹沃思-埃蒙斯反应(Horner Wadsworth Emmons)或Wittig烯化反应获得。烯烃2的进一步转化可通过铑介导的适当硼酸或硼酸酯3在三乙胺存在下的加成来实现。类似物合成的完成是通过与必要磺酰胺进行Mitsunobu反应然后水解酯产生6进行的。技术人员理解的是,磺酰胺如5可如下合成:将苄醇4转化成离去基团,所述离去基团为例如但不限于甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、氯、溴或碘,然后与必要的胺NHR_6反应,接着与磺酰化试剂例如磺酰氯反应。

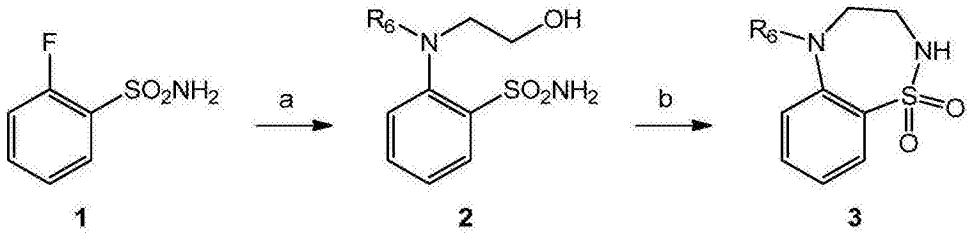
[0496] 方案10

[0497] 

[0498] 条件:a)R"-I,NaN_3,CuI;b)R"-N3,$CuSO_4$,抗坏血酸钠;c)草酰氯,DMSO,三乙胺,-78℃;d)$EtO_2CCH_2PO(OEt)_2$,NaH,DCM,23℃,1h;e)$CO_2EtCH=PPh_3$,DCM,回流,16h;f)$(Rh[COD]Cl)_2$,3-(羟基甲基)-苯基硼酸;三乙胺,1,4-二噁烷,水;g)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶,三-正丁基膦,$R_4SO_2NHR_6$,THF;h)LiOH,H_2O,MeOH,THF.

[0499] 方案10代表了制备式I化合物的一般方案。在方案10中,R"为C_{1-3}烷基或-CH_2-苯基;R_4,R_5和R_6如上面就式(I)所定义。所描述的炔属烷基醇7为商购的。反应条件如上面方案中所述;然而,本领域技术人员理解的是,可对反应条件和/或所用试剂进行一些改变。三嗪8是通过标准点击条件(click condition)制备的,使用的是商购的有机-叠氮化物、Cu(II)和适当的还原剂例如抗坏血酸钠以生成Cu(I)催化剂,或通过以下方式原位形成烷基叠氮化物:烷基卤化物与叠氮化钠反应,然后在商购的Cu(I)来源例如CuI存在下反应。醛例如9是通过Swern氧化反应从三嗪醇最佳获得的。也可采用其他公知的用于氧化烷基醇成醛的方法,例如氯铬酸吡啶鎓氧化或使用戴斯-马丁试剂。技术人员理解的是,化合物10可通过霍纳-华兹沃思-伊蒙反应或Wittig烯化反应获得,从适当的醛9和经稳定的磷鎓叶立德开始。这两种方法通常都得到反式烯烃,但这与随后的反应无关。烯烃10的进一步转化可通过在三乙胺存在下铑介导的适当硼酸或硼酸酯的交叉偶联实现,得到甲基苯基醇11。类似物合成的完成是通过与必要磺酰胺进行Mitsunobu反应然后水解酯产生12进行的。技术人员理解的是,该方案中的磺酰胺如下合成:将苄醇11转变为离去基团,所述离去基团为例如但不限于甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、氯、溴或碘,然后与必要的胺NHR_6反应,接着与磺酰化试剂例如磺酰氯反应。标准的LiOH水溶液水解所述酯是在适当的共溶剂(确保所述试剂充分溶解)存在下进行的,得到最终的目标羧酸。

[0500] 方案11

[0501] 

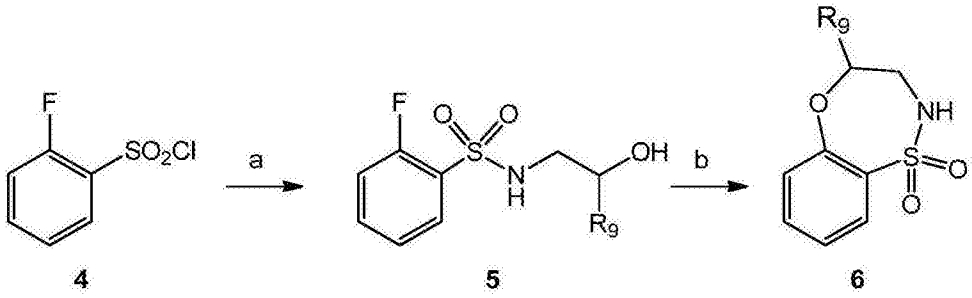
1 2 3

R_6 = Me, Et

[0502] 条件:a) $R_1NHCH_2CH_2NH_2$;b) DIAD,PS-PPh_3,THF

[0503] 方案11代表了制备在本发明中使用的5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物和5-乙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物的一般方案。在该方案中,被描述为起始原料的2-氟苯磺酰胺为商购的。用适当的乙二胺置换氟,然后进行Mitsunobu反应,得到必要中间体3。

[0504] 方案12

[0505] 

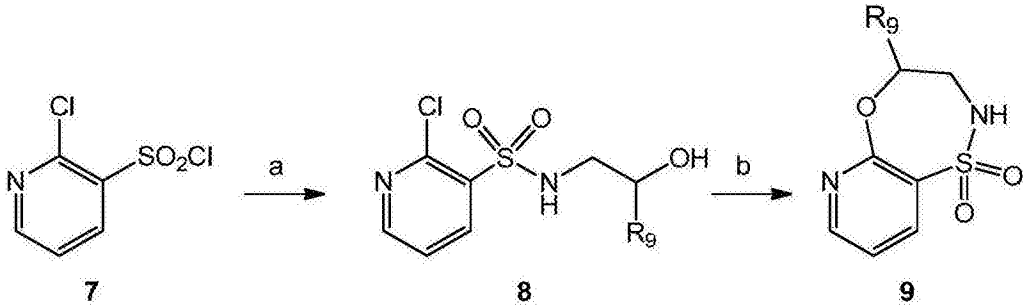
4 5 6

R_9 = H, Me, Et

[0506] 条件:a) $H_2NCH_2CH(R^2)OH$,K_2CO_3,THF/H_2O;b) t-BuOK,DMSO

[0507] 方案12代表了制备在本发明中使用的3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物和4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物的一般方案。在该方案中,被描述为起始原料的2-氟苯磺酰氯为商购的。与适当的氨基醇反应,然后置换所述氟得到必要中间体6。

[0508] 方案13

[0509] 

7 8 9

R_9 = H, Me, Et

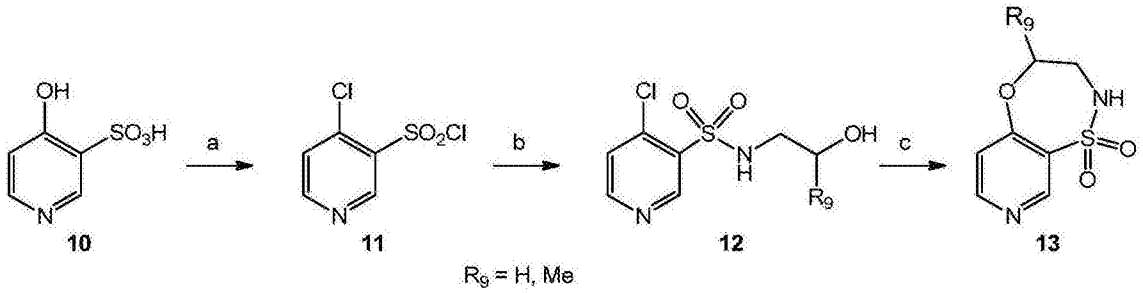
[0510] 条件:a) $H_2NCH_2CH(R_3)OH$,K_2CO_3,THF/H_2O;b) t-BuOK,DMSO

[0511] 方案13代表了制备在本发明中使用的3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物、4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬

1,1-二氧化物和4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物的一般方案。在该方案中，被描述为起始原料的2-氟-吡啶-3-磺酰氯是商购的。与适当的氨基醇反应，然后置换所述氟得到必要中间体9。

[0512] 方案14

[0513]

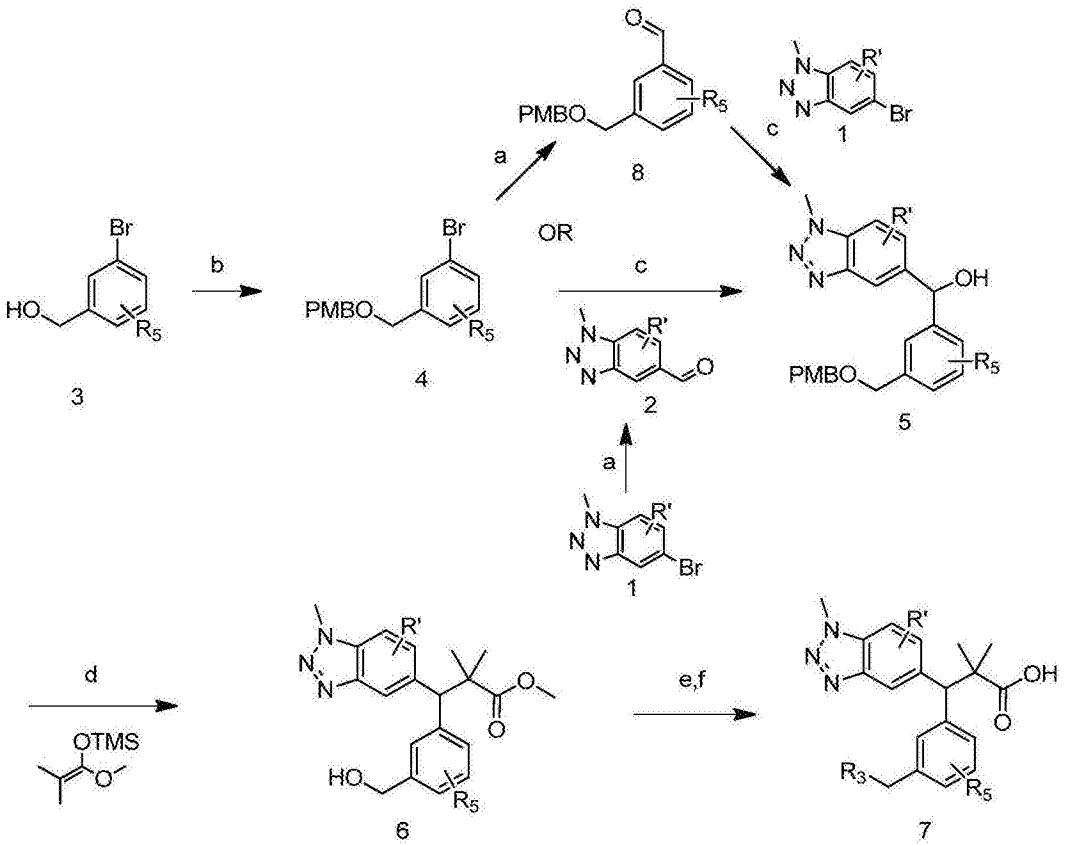


[0514] 条件：a)$POCl_3$,PCl_5；b)$H_2NCH_2CH(R_4)OH$,K_2CO_3,THF/H_2O；c)t-BuOK,DMSO

[0515] 方案14代表了制备在本发明中使用的3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物、4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物和4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物的一般方案。在该方案中，被描述为起始原料的4-羟基吡啶-3-磺酸是商购的。与适当的氨基醇反应，然后置换所述氟得到必要中间体13.

[0516] 方案15

[0517]



[0518] 条件：a)n-BuLi,DMF,THF b)NaH,PMBCl,DMF c)t-BuLi,THF d).$TiCl_4$,DCM e)R_3H,Bu_3P,1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶,THF；f)LiOH,MeOH,THF.

[0519] 方案15代表了制备式(I)化合物的一般方案。在方案15中，R_3和R_5如就式(I)所定义；R'为O-C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷基。三唑1为商购的或可从容易获得的物质合成。反应条件如上面方案中所述；然而，技术人员理解的是，可对反应条件和/或所用试剂进行一些改变。

[0520] 在适当的溶剂的存在下用正丁基锂和DMF处理三唑1，产生所需的醛产物2。醛2的偶联配对体是通过首先以对-甲氧基苄基醚形式保护苄醇3获得的。理解的是，可使用其他保护基。醛2与溴化物4的偶联可通过以下方式完成：先用叔丁基锂处理所述溴化物，然后添加所述醛。中间体醇6得自在路易斯酸存在下用适当的甲硅烷基烯酮缩醛处理醇5。合成的完成是通过与必要磺酰胺进行Mitsunobu反应然后水解酯产生7进行的。技术人员理解的是，磺酰胺如7可如下合成：将苄醇6转变为离去基团，所述离去基团为例如但不限于甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、氯、溴或碘，然后与必要的胺NHR_6反应，接着与磺酰化试剂例如磺酰氯反应。

[0521] 技术人员同样可以理解的是，中间体5可通过使溴化物1与醛8偶联来制备。

[0522] 生物活性

[0523] 如上所述，式I化合物为Nrf2调节剂并且用于治疗或预防呈现氧化应激组分的人类疾病，例如呼吸系统障碍、糖尿病性肾病/慢性肾病、自身免疫疾病(例如，多发性硬化和炎症性肠病)、眼病(例如，AMD、Fuchs和葡萄膜炎)、心血管疾病、急性肾损伤、辐射的局部作用和肾移植。

[0524] 式I化合物的生物活性可使用任意适当的测定(用于确定作为Nrf2拮抗剂的候选化合物的活性)以及组织和体内模型来确定。

[0525] 式(I)化合物的生物活性是通过以下测试证明的。

[0526] BEAS-2B NQO1MTT测定

[0527] NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NQO1)也被称作DT黄递酶，其为含同型二聚FAD的酶，该酶催化醌的强制性NAD(P)H-依赖性两电子还原并且保护细胞对抗由一电子还原生成的自由基和活性氧簇的毒性和瘤形成作用。NQO1的转录受到Nrf2的精细调节，因此NQO1活性是Nrf2活化的良好标志物。在第一天，将冷冻的BEAS-2B细胞(ATCC)在水浴中解冻、计数并且以250,000个细胞/mL的浓度重新悬浮。将50微升的细胞接种在384孔黑色透明底的板中。将板在37℃，5%CO_2孵育过夜。第二天，将板离心并向细胞中加入50nL化合物或对照物。然后将板在37℃，5%CO_2孵育48h。第四天，将介质从所述板抽走并通过以下方式制备细胞溶解物：添加13μL 1X CellSignaling Technologies溶胞缓冲液，其中每10mL溶胞缓冲液加入1片完全、迷你、无EDTA蛋白酶抑制剂片(Roche)。溶胞后，将板在室温孵育20min。取出2微升溶解物用于Cell Titer Glo测定(Promega)中并且制备MTT混合物(MTT cocktail)(Prochaska et.al.1998)用于测量NQO1活性。向每个孔中加入50微升的MTT混合物，将板离心并在Envision读板器(Perkin Elmer)上分析30min，使用Absorbance 570nm标签。产物形成是动态测量的并且NQO1特异性活性诱导的pEC_{50}是通过将吸收的变化(ΔOD/min)相对于化合物浓度的对数作图然后进行3-参数拟合计算的。

[0528] 本申请描述的所有实施例在BEAS-2B细胞中具有NQO1特异性酶活性，其中EC_{50}在>10μM-<10nM之间，除非另有说明(参见下表)。EC_{50}<10nM(++++)，EC_{50}10-100nM(+++)，EC_{50} 100nM-1μM(++)，EC_{50} 1-10μM(+)，EC_{50}>10μM(X)或未确定(ND)。

[0529]

实施例编号	EC_{50}	实施例编号	EC_{50}	实施例编号	EC_{50}	实施例编号	EC_{50}	实施例编号	EC_{50}
1	++	55	++	110	ND	165	+	216	++++
2	++	56	++	111	++	166	++++	217	+++
3	++	57	+	112	++	167	+	218	+++
4	+	58	-	113	++	*168	+	219	++
5	+++	59	-	114	+	169	+	220	+++
6	+	60	ND	115	+	170	++	221	+++
7	-	61	++++	116	+	171	+	222	++++
8	++	62	+	117	+	172	+	223	+++
9	-	63	+	118	+++	173	++	224	+
10	+++	64	++	119	++++	174	++	225	++
11	++++	65	+	120	++	175	++++	226	+
12	++	66	+	121	+	176	++	227	++++
13	++++	67	++	122	+	177	++	228	++
14	++	68	+++	123	+++	178	++	229	+++
15	+++	69	+	124	+	179	++	230	+++
16	+++	70	-	125	+++	180	++	231	+++
17	+	71	-	126	++	181	+++	232	++

[0530]

18	+++	72	+++	127	++	182	++++	233	++
19	++++	73	+++	128	++	183	+++	234	+
20	++++	74	++	129	++	184	++++	235	+
21	++++	75	++	130	+++	185	++	236	++
22	++++	76	++	131	+	186	++	237	++
23	++++	77	++	132	++	187	+	238	++
24	++++	78	+	133	++++	188	++	239	+++
25	+++	79	+++	134	+	189 异构体 M1	++	240	++
26	+++	80	-	135	+	189 异构体 N1	+++	241	+
27	+++	81	+	136	-	190 异构体 M1	+++++	242	++
28	++	82	-	137	ND	190 异构体 N1	++++	243	+
29	++	83	+	138	ND	191 异构体 M1	++++	244	+
30	++	84	+	139	-	191 异构体 N1	++++	245	++
31	++	85	-	140	ND	192	+++++	246	++
32	+++	86	-	141	-	193	+++++	247	++
33	++	87	++++	142	-	194	+++	248	++
34a	+++	88	+++	143	ND	195	+	249	+++
34b	+++	89	++	144	+	196	++	250	+++
35	++++	90	+	145	++	197	+	251	+
36	++++	91	++	146	++	198	++	252	+++
37	+++	92	++	147	++	199	+++	253	+++
38	++++	93	++	148	++	200	++	254	+
39	+++	94	-	149	+++	201	+++	255	+++
40	++++	95	++	*150	++	202	++++	256	++
41	++++	96	++	151	+++	203	+++	257	++++
42	++++	97	+	152	+++	204	+++	258	+
43	++++	98	+	153	++	205	+++	259	+
44	++++	99	++	154	+++	206	+++	260	++
45	++++	100	+	155	+++	207	++	261	++

[0531]

	46	++	101	++	156	++++	208 异构体 M1	++	262	++
	47	-	102	+	157	+	208 异构体 N1	++	263	+
	48	+	103	+	158	++	209	+++	264	+
	49	ND	104	+	159	+	210	++++	265	+++
	50	+	105	+	160	++	211	+++	266	++
	51	-	106	+	161	+	212	+++	267	+
	52	+	107	++	162	++	213	++++	268	++++
	53	+	108	+	*163	+	214	+++	269	++++
	54	-	109	+	164	++	215	++++	270	++++

[0532] *在一些测定中EC_{50}>10μM

[0533] Nrf2-Keap1FP测定

[0534] 用于Nrf2-Keap1相互作用的一个模型是通过Nrf2上的Neh2结构域中的两个结合位点。这两个位点被称作DLG结合基序(闩锁结构域(latchdomain),μM级亲和性)和ETGE结合基序(铰链结构域,nM级亲和力)。所述Keap1蛋白由N-末端区域(NTR)、宽复合物(broad complex)、tramtrack和brick a'brac结构域(BTB)、插入区(intervening region,IVR)、双甘氨酸重复结构域(DGR或Kelch)和C-末端区域构成。Nrf2的Neh2结构域的DLG和ETGE基序以不同亲和力与Keap1的Kelch结构域结合。在Keap1Kelch荧光偏振(FP)测定中,使用TAMRA-标记的16mer肽(AFFAQLQLDEETGEFL),该肽含有Nrf2的ETGE基序和Keap1的Kelch结构域(321-609)。该测定确定了化合物是否干扰Keap1(361-609)与TAMRA-标记的肽之间的结合。TAMRA-标记的Nrf2肽与Keap1(321-609)的结合导致高FP信号。如果化合物干扰所述肽与所述蛋白之间的结合,这会造成测定信号降低。因此,测定信号与结合抑制成反比。

[0535] FP测定#1:

[0536] 将100nL于DMSO中的100X化合物剂量应答曲线(连续3-倍稀释液)用Echo液体操作系统(Labcyte)加入到384-孔低体积测定板(Greiner,#784076)中,其中DMSO在第6和第18列中。最高浓度的化合物位于第1和13列中。将Keap1(321-609)在1X测定缓冲液(50mM Tris,pH 8.0,100mMNaCl,5mM $MgCl_2$,1mM DTT,2mM CHAPS和0.005%BSA)中稀释至40nM(2X)并且用配备有金属尖分配器的Multidrop Combi(Thermo ElectronCorporation)添加5ul至化合物板的所有孔中,第18列除外。第18列仅接受5ul测定缓冲液。随即,将5μL 16nM(2X)的Tamra标记的肽(AFFAQLQLDEETGEFL,21st Century Biochemicals)加至所述板的所有孔中。将所述板以500rpm旋转1min,在室温孵育1h并在配备激发(530/25nm)和发射(580/10nm)过滤器的Analyst GT(Molecular Devices)上读数,所述过滤器经设计用于Tamra探针。在Analyst中还使用了561nm分色镜。Keap1(321-609)和Tamra标记的肽的最终测定浓度分别为20nM和8nM。荧光测量结果(以mP表示)用在数据的转化中。化合物活性是基于抑制百分比计算的,相对于测定中的对照进行标准化(对照1同时含有Tamra肽和Keap1(321-609)(0%应答),对照2只含有Tamra肽(100%应答))。使用软件包AbaseXE(Surrey,United Kingdom)对数据分析进行加工。%抑制值是通过以下方程计算的:

[0537] 100-(100*((化合物应答-平均对照2)/(平均对照1-平均对照2))).

[0538] 为了计算pIC_{50},Abase XE使用四参数方程。

[0539] 除非另有说明,本申请描述的所有实施例在Keap1/Nrf2FP测定中都具有所列的活性(参见下表)。IC_{50}<10nM(+++++),IC_{50}10-100nM(++++),IC_{50}100nM-1μM(+++),IC_{50} 1-10μM(++),IC_{50}10-100μM(+),IC_{50}>100μM(X)或未确定(ND)。

[0540]

实施例编号	IC_{50}	实施例编号	IC_{50}	实施例编号	IC_{50}	实施例编号	IC_{50}	实施例编号	IC_{50}
1	++++	54	+++	108	+++	169	+++	218	++++
2	++++	55	++++	109	++	170	+++	219	+++
3	++++	56	++++	110	ND	171	++++	220	++++
4	+++	57	++++	111	++	172	+++	221	++++
5	++++	58	+++	112	+++	173	++++	222	++++
6	++++	59	++++	113	++	174	+++	223	++++
7	++	60	ND	114	++	175	++++	224	++++
8	++++	61	++++	115	++++	176	++++	225	+++
9	++	62	+++	116	++++	177	++++	226	++++
10	++++	63	++++	117	++++	178	++++	227	++++

[0541]

11	+++++	64	++++	118	++++	179	++++	228	++++
12	++++	65	++++	119	++++	180	++++	229	++++
13	+++++	66	+++	120	++++	181	++++	230	++++
14	++++	67	++++	121	+++	182	++++	231	++++
15	++++	68	++++	122	+++	183	++++	232	++++
16	+++++	69	++++	123	++++	184	++++	233	+++
17	++++	70	++++	124	++++	185	+++	234	+++
18	+++++	71	++++	125	++++	186	++++	235	+++
19	++++	72	++++	126	+++	187	+++	236	+++
20	+++++	73	++++	127	++++	188	++++	237	+++
21	++++	74	+++	128	++++	189 异构体 M1	++++	238	++++
22	+++++	75	++++	129	++++	189 异构体 N1	++++	239	++++
23	+++++	76	+++	130	++++	190 异构体 M1	++++	240	++++
24	+++++	77	++++	131	++++	190 异构体 N1	++++	241	++++
25	++++	78	++++	132	++++	191 异构体 M1	++++	242	++++
26	+++++	79	++++	133	++++	191 异构体 N1	++++ +	243	+++
27	++++	80	++	134	++++	192	++++ +	244	++++
28	++++	81	++++	135	++++	193	++++	245	++++
29	++++	82	++	136	++++	194	++++	246	++++
30	++++	83	++++	145	++++	195	+++	247	++++
31	++++	84	++++	146	++++	196	+++	248	++++
32	++++	85	++++	147	++++	197	++++	249	++++
33	++++	86	+++	148	++++	198	++++	250	++++
34a	++++	87	++++	149	++++	199	++++	251	+
34b	++++	88	++++	150	++++	200	++++	252	++++
35	++++	89	++++	151	++++	201	++++	253	++++
36	++++	90	+++	152	++++	202	++++	254	++++
37	++++	91	+	153	++++	203	++++	255	++++
38	++++	92	++++	154	++++	204	++++	256	++++
39	++++	93	++	155	++++	205	++++	257	++++

[0542]

40	++++	94	-	156	++++	206	++++	258	+++
41	++++	95	+++	157	+++	207	++++	259	+++
42	++++	96	++	158	++++	208 异构体 M1	++++	260	+++
43	++++	97	++	159	++++	208 异构体 N1	++++	261	+++
44	++++	98	++	160	++++	209	++++	262	+++
45	++++	99	+	161	+++	210	++++	263	++
46	+++	100	++	162	+++	211	++++	264	++
47	+++	101	+++	163	++	212	++++	265	++++
48	+++	102	++	164	++++	213	++++	266	+++
49	ND	103	++	165	+++	214	++++	267	++
50	+++	104	+	166	++++	215	++++	268	++++
51	++	105	++	167	+++	216	++++	269	++++
52	+++	106	++	168	++++	217	++++	270	+++
53	+++	107	+++						

[0543] FP测定#2

[0544] 在96-孔聚丙烯板中制备于DMSO中的10-点半对数稀释曲线，至100X最终测定浓度。然后将化合物曲线在测定缓冲液(50mM Tris,pH 8.0,100mMNaCl,5mM $MgCl_2$,1mM DTT,2mM CHAPS和0.005%BSA)中10-倍稀释。向Costar 384-孔黑色聚苯乙烯测定板(Corning,#3573)中加入5μL 10X化合物剂量应答曲线，其中第1、12、13和24列仅接收DMSO。最高浓度的化合物位于第2和14列中。将Keap1(321-609)在测定缓冲液中稀释至17.5nM(2.5X)，并且将20μL加至除第12和24列(A-H行)外的所有孔中，所述第12和24列(A-H行)接受20μL测定缓冲液。随即，将25μL于测定缓冲液中的4nM(2X)Tamara标记的肽(AFFAQLQLDEETGEFL，21^{st} CenturyBiochemicals)加至除第12和24列(I-P行)外的所有孔中，所述第12和24列(I-P行)接受25μL测定缓冲液。将所述测定板用箔膜密封，在室温在600rpm振摇1h，然后在配备TAMRA FP光学组件(540/20nm激发和590/20nm发射过滤器)的Pherastar(BMG)上读数。荧光测量结果(以mP表示)用在数据的转化中。Keap1(321-609)和Tamra标记的肽的最终测定浓度分别为7nM和2nM。对于每个板，在将最小值设定为35mP后，调整Pherastar的增益。平均背景读数被自动从每个样品中减去。化合物活性是基于抑制百分比计算的，相对于测定中的对照进行标准化(对照1同时含有Tamra肽和Keap1(321-609)(0%应答)，对照2只含有Tamra肽(100%应答))。对照3仅在第12和24列(第I-P行)行中含有Keap1(321-609)，将其用于背景。在Prism中对数据分析进行加工，首先使用x＝logx转化%抑制值，然后使用非线性回归方程S形剂量应答曲线(可变斜率)来确定pIC_{50}值。%抑制＝100*(1-((化合物应答-最小平均值)/(最大平均值-最小平均值)))。

[0545] 本申请描述的所有实施例在Keap1/Nrf2FP测定中均具有所列的活性，除非另有说明(参见下表)。IC_{50}<10nM(+++++)，IC_{50}10-100nM(++++)，IC_{50}100nM-1μM(+++)，IC_{50}1-10μM(++)&IC_{50}10-100μM(+)，IC_{50}>100μM(X)，或未确定(ND)。

[0546]

实施例编号	IC_{50}
137	++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	ND

[0547] 使用方法

[0548] 本发明化合物为Nrf2调节剂并且用于治疗或预防呼吸系统和非呼吸系统障碍，包括COPD、哮喘、纤维化、慢性和急性哮喘、继发于环境暴露的肺病、急性肺感染、慢性肺感染、α1抗胰蛋白酶病、囊性纤维化、自身免疫疾病、糖尿病性肾病、慢性肾病、败血症-诱导的急性肾损伤、急性肾损伤(AKI)、肾病或在肾移植过程中观察到的机能障碍、肺动脉高压、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、帕金森氏病(PD)、阿尔兹海默氏病(AD)、自闭症、弗里德赖希氏共济失调(FA)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、炎症性肠病、结肠癌、新生血管型(干型)AMD和新生血管型(湿型)AMD、眼损伤、Fuchs角膜内皮营养不良(FECD)、葡萄膜炎或其他炎症性眼病症、非酒精性脂肪肝(NASH)、毒素-诱导的肝病(例如，对乙酰氨基酚-诱导的肝病)、病毒性肝炎、肝硬化、银屑病、皮炎/辐射的局部作用、由于辐射暴露导致的免疫抑制、先兆子痫和高原病。

[0549] 因此，在另一个方面，本发明涉及治疗所述病症的方法。

[0550] 本发明的治疗方法包括向有此需要的患者给药安全且有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0551] 本申请使用的是"治疗"在涉及病症时是指：(1)改善或预防所述病症或所述病症的一种或多种生物表现，(2)干扰(a)导致或造成所述病症的生物级联反应中的一个或多个点，或(b)所述病症的一个或多个生物表现，(3)减轻与所述病症相关的一个或多个症状或作用，或(4)减慢所述病症的进展或所述病症的一个或多个生物表现。

[0552] 技术人员理解的是，"预防"不是一个绝对术语。在药物上，"预防"被理解为预防性给药药物以基本减小病症或其生物表现的可能性或严重性或用于延迟所述病症或其生物表现的的发病。

[0553] 本申请使用的"安全且有效量"在涉及本发明化合物或其他药学活性剂时是指所述化合物的量足以治疗所述患者的病症，但又是足够低的从而避免严重的副反应(具有合理的利益/风险比)，在合理的医学判断范围内。安全且有效量的化合物会随所选择的具体化合物而变化(例如，考虑所述化合物的潜能、效力和半衰期)；所选择的给药途径；所治疗的病症；所治疗的病症的严重性；所治疗患者的年龄、体型、体重和生理状况；所治疗的患者的药物史；所述治疗的持续时间；同时进行的疗法的性质；所期望的治疗效果；和类似因素，但是仍然可由技术人员常规确定。

[0554] 本申请使用的"患者"是指人或其他动物。

[0555] 本发明化合物可通过任何适当的给药途径给药，包括全身给药和局部给药。全身

给药包括口服给药、非经肠给药、透皮给药、直肠给药和通过吸入给药。非经肠给药是指非肠、非透皮或非通过吸入给药的途径并且通常通过注射或输注给药。非经肠给药包括静脉内给药、肌内给药和皮下注射或输注。吸入是指给药到患者的肺中，不论是通过嘴吸入还是通过鼻道吸入。局部给药包括施用到皮肤以及眼内给药、耳给药、阴道内给药和鼻内给药。

[0556] 本发明化合物可被给药一次或根据其中在给定时间段内以不同时间间隔给药多次剂量的给药方案给药，。例如，每日可给药一次、两次、三次或四次剂量。可以一直给药剂量直到实现所期望的治疗效果或不定期给药以维持所期望的治疗效果。用于本发明化合物的适当给药方案依赖于所述化合物的药代动力学性质，例如吸收、分布和半衰期，这可由技术人员来确定。此外，针对本发明化合物的合适的给药方案(包括该方案的给药持续时间)依赖于所治疗的病症、所治疗的病症的严重程度、所治疗的患者的年龄和生理状况、所治疗患者的药物史、同时进行的治疗的性质、所期望的治疗效果和在技术人员的知识和专业知识范围内的类似因素。技术人员还理解的是，合适的给药方案可能需要鉴于个体患者对该给药方案的反应而进行调整，或者由于个体患者需求的改变随时间进行调整。

[0557] 常见的每日剂量可根据所选择的具体给药途径而变化。用于口服给药的常见剂量范围为每日每人1mg至1,000mg。优选的剂量为每日一次1-500mg，更优选为每日每人1-100mg。静脉内(IV)剂量范围为0.1-1,000mg/日，优选为0.1-500mg/日和更优选为0.1-100mg/日。吸入的每日剂量范围为10μg-10mg/日，优选为10μg-2mg/日和更优选为50μg-500μg/日。

[0558] 此外，本发明化合物可作为前药给药。本申请使用的本发明化合物的"前药"是所述化合物的官能性衍生物，其在给药至患者后，最终在体内释放本发明的化合物。给药前药形式的本发明化合物可使技术人员能够做到以下中的一个或多个方面：(a)改变所述化合物在体内开始发挥作用的时间；(b)改变该所述化合物在体内作用的持续时间；(c)改变所述化合物在体内的转运或分布；(d)改变所述化合物在体内的溶解度；和(e)克服副反应或所述化合物遇到的其他困难。用于制备前药的常见的官能性衍生物包括修饰在体内化学或酶性断裂的化合物。这样的修饰是本领域技术人员公知的，包括制备磷酸酯、酰胺、醚、酯、硫酯、碳酸酯和氨基甲酸酯。

[0559] 组合物

[0560] 在给药患者前，本发明化合物通常但不是必须地会被配制成药物组合物。因此，在本发明的另一个方面，其涉及药物组合物，该组合物包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0561] 可制备本发明的药物组合物并以散装形式包装，其中可从中取出安全且有效量的本发明化合物，然后以粉末或糖浆的形式给予于所述患者。可选择地，可制备本发明的药物组合物并包装成单位剂量形式，其中每个物理学上离散的单元含有安全且有效量的本发明化合物。当以单位剂量形式制备时，本发明的药物组合物通常含有1mg至1000mg。

[0562] 本发明的药物组合物通常含有一种本发明化合物。然而，在一些实施方案红，本发明的药物组合物含有多于一种本发明化合物。例如，在一些实施方案中，本发明的药物组合物含有两种本发明化合物。此外，本发明的药物组合物可任选进一步含有一种或多个额外的药学活性化合物。

[0563] 本申请使用的"药学上可接受的赋形剂"是指药学可接受的物质、组合物或媒介

物，它们涉及使所述药物组合物具有形式或一致性。当混合时，每种赋形剂必须与所述药物组合物的其他成分相容，由此避免相互作用，该相互作用会大大降低本发明化合物当给药患者时的效力，并且该相互作用会得到非药学上可接受的药物组合物。此外，每种赋形剂当然必须具有足够高的纯度以使其为药学上可接受的。

[0564] 本发明化合物和药学上可接受的赋形剂(一种或多种)通常被配制成适于通过所期望的给药途径给药于所述患者的剂型。例如，剂型包括适于以下情况的那些：(1)口服给药，例如片剂、胶囊、小胶囊、丸剂、糖锭剂、粉末、糖浆、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、药囊(sachet)和扁囊剂(2)非经肠给药，例如无菌溶液剂、混悬剂和用于重构的粉末剂；(3)透皮给药，例如透皮贴剂；(4)直肠给药，例如栓剂；(5)吸入，例如干粉、气雾剂、混悬剂和溶液剂；和(6)局部给药，例如乳膏剂、软膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0565] 合适的药学上可接受的赋形剂会根据所选择的具体剂型而变化。此外，合适的药学上可接受的赋形剂可针对它们在组合物中所发挥的具体功能进行选择。例如，一些药学上可接受的赋形剂被选择是由于它们具有促进均一剂型的产生的能力。一些药学上可接受的赋形剂被选择是由于它们具有促进稳定剂型的产生的能力。一些药学上可接受的赋形剂被选择是由于它们具有促进本发明化合物在给药于所述患者后从身体的一个器官或部位携带或运送到身体的另一个器官或部位的能力。一些药学上可接受的赋形剂被选择是由于它们具有增强患者顺应性的能力。

[0566] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填料、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、增甜剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、抗结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员理解的是，一些药学上可接受的赋形剂可根据该赋形剂在制剂中存在多少和其他什么成分存在于该制剂中而发挥不止一种功能并且可发挥替代功能。

[0567] 技术人员掌握本领域的知识和技能，从而能使他们选择用在本发明中的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外，有许多描述药学上可接受的赋形剂的资源是技术人员可获得的并且可用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)，The Handbook of Pharmaceutical Additives(Gower Publishing Limited)和The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0568] 本发明的药物组合物是使用本领域技术人员已知的技术和方法制备的。本领域常用的方法中的一些描述在Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)中。

[0569] 在一个方面中，本发明涉及固体口服剂型例如片剂或胶囊，其包含安全且有效量的本发明化合物和稀释剂或填料。合适的稀释剂和填料包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、山梨糖醇、淀粉(例如，玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉)、纤维素及其衍生物(例如，微晶纤维素)、硫酸钙和二碱性磷酸钙。所述口服固体剂型可进一步包含粘合剂。合适的粘合剂包括淀粉(例如，玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉)、凝胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、西黄蓍胶、瓜尔胶、聚维酮和纤维素及其衍生物(例如，微晶纤维素)。所述口服固体剂型可

进一步包含崩解剂。合适的崩解剂包括交聚维酮、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲纤维素、海藻酸和羧基甲基纤维素钠。所述口服固体剂型可进一步包含润滑剂。合适的润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石。

[0570] 在另一个方面，本发明涉及适于非经肠给药于患者包括皮下给药、肌内给药、静脉内给药或皮内给药的剂型。适于非经肠给药的药物制剂包括水性和非水性无菌注射溶液，其可含有抗-氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使所述制剂与预期接受者的血液等渗的溶质；和水性和非水性无菌悬浮液，其可包含助悬剂和增稠剂。所述制剂可存在于单剂量或多剂量容器中，例如密封的安瓿瓶和小瓶中并且可贮存在冷冻干燥(冻干)条件下，仅需要在即将使用前添加无菌液体载体例如注射用水。可由无菌粉末、颗粒和片剂制备临时注射溶液和悬浮液。

[0571] 在另一个方面，本发明涉及适于通过吸入给药于患者的剂型。例如，本发明化合物可以干粉、气雾剂、悬浮液或溶液的形式吸入到肺中。

[0572] 用于通过吸入递送至肺的干粉组合物通常包含微细粉碎粉末形式的本发明化合物和一种或多种微细粉碎粉末形式的药学上可接受的赋形剂。特别适于用在干粉中的药学上可接受的赋形剂是本领域技术人员公知的并且包括乳糖、淀粉、甘露醇和单糖、二糖和多糖。

[0573] 所述干粉可通过储库型干粉吸入器(RDPI)给药于患者，所述储库型干粉吸入器具有适于贮存大量(未经计量的剂量)干粉形式的药物的储库。RDPI通常包括从所述储库中计量每种药物剂量至递送位置的工具。例如，所述计量工具可包括量杯，所述量杯可从该杯被来自储库的药物填装的第一位置移动至患者可获得该经计量的药物剂量进行吸入的第二位置。

[0574] 可选择地，所述干粉可存在于胶囊(例如，明胶胶囊或塑料胶囊)、药筒或泡罩包装中用在多剂量干粉吸入器(MDPI)中。MDPI为这样的吸入器，其中所述药物被装在多剂量包装中，该包装含有(或携带)大量确定剂量(或其部分)的药物。当所述干粉以泡罩包装形式存在时，其包含多个用于容纳干粉形式的药物的泡罩。所述泡罩通常以有规则的形式排列，以便于所述药物从其中释放。例如，所述泡罩可以大体圆形的方式排列在圆盘形泡罩包装上或所述泡罩的形式可被延长，例如包含条或带。每个胶囊、药筒或泡罩可例如含有20μg-10mg的本发明化合物。

[0575] 气雾剂可通过将本发明化合物悬浮或溶解在液化推进剂中形成。合适的推进剂包括卤代烃、烃或其它液化气。代表性推进剂包括:三氯氟甲烷(推进剂11)、二氯氟甲烷(推进剂12)、二氯四氟乙烷(推进剂114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1,1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、异丁烷和戊烷。包含本发明化合物的气雾剂通常通过计量剂量的吸入器(MDI)给药于患者。所述装置是本领域技术人员已知的。

[0576] 所述气雾剂可含有其它药学上可接受的、通常用于多剂量吸入器的赋形剂，例如表面活性剂、润滑剂、共溶剂和其他赋形剂以提高所述制剂的物理稳定性、提高阀性能、提高溶解度或改进口味。

[0577] 包含本发明化合物的悬浮液和溶液也可通过雾化器给药于患者。用于雾化的溶剂或助悬剂可以是药学上可接受的液体例如水、盐水溶液、醇或二醇，例如，乙醇、异丙醇、甘

油、丙二醇、聚乙二醇等或它们的混合物。盐水溶液使用的盐在给药后表现出很少或几乎不表现出药理活性。有机盐和无机盐都可用于该目的，无机盐为例如碱金属或铵的卤盐，例如，氯化钠、氯化钾，有机盐为例如有机酸的钾盐、钠盐和铵盐，所述有机酸例如，抗坏血酸、枸橼酸、乙酸、酒石酸等。

[0578] 其他药学上可接受的赋形剂可被添加至所述悬浮液或溶液中。本发明的化合物可通过添加以下物质得到稳定：无机酸，例如，盐酸、硝酸、硫酸和/或磷酸；有机酸，例如，抗坏血酸、枸橼酸、乙酸和酒石酸等；络合剂例如EDTA或枸橼酸及其盐；或抗氧化剂例如维生素E或抗坏血酸。这些物质可单独使用或一起使用以稳定本发明化合物。可加入防腐剂例如苯扎氯铵或苯甲酸及其盐。可特别加入表面活性剂以提高悬浮液的物理稳定性。这些包括卵磷脂、二辛基磺基琥珀酸二钠、油酸和脱水山梨糖醇酯。

[0579] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可用于与一种或多种其他药物组合，所述其他药物可用于预防或治疗例如过敏性疾病、炎性疾病、自身免疫疾病；抗原免疫疗法、抗组胺药、皮质类固醇、NSAID、白三烯调节剂、iNOS抑制剂、类胰蛋白酶抑制剂、IKK2抑制剂、p38抑制剂、Syk抑制剂、蛋白酶抑制剂例如弹性蛋白酶抑制剂、整联蛋白拮抗剂(例如，β-2整联蛋白拮抗剂)、腺苷A2a激动剂、递质释放抑制剂例如色甘酸钠、5-脂氧合酶抑制剂、DP1拮抗剂、DP2拮抗剂、PI3Kδ抑制剂、ITK抑制剂、LP(溶血磷脂酸)抑制剂或FLAP(5-脂氧合酶活化蛋白)抑制剂、支气管扩张药(例如，毒蕈碱拮抗剂、β-2激动剂)、甲氨蝶呤和类似药物；单克隆抗体疗法例如抗-IgE、抗-TNF、抗-IL-5、抗-IL-6、抗-IL-12、抗-IL-1和类似药物；细胞因子受体疗法例如依那西普和类似药物；抗原非特异性免疫疗法(例如，干扰素或其他细胞因子/趋化因子、趋化因子受体调节剂例如CCR3、CCR4或CXCR2拮抗剂、其他细胞因子/趋化因子激动剂或拮抗剂、TLR激动剂和类似药物)。

[0580] 所述化合物也可用于与有助于移植的药物组合，包括环孢菌素、他克莫司、麦考酚酸莫酯、泼尼松、硫唑嘌呤、西罗莫司或OKT3。

[0581] 它们也可以用于与用于糖尿病的药物组合：二甲双胍(双胍类)、氯茴苯酸、磺酰脲类、DPP-4抑制剂、噻唑烷二酮类、α-葡糖苷酶抑制剂、Amylin模拟物、肠降血糖素、胰岛素。

[0582] 所述化合物可用于与抗高血压的药物组合，例如利尿药、ACE抑制剂、ARBS、钙通道阻断剂和β阻断剂。

[0583] 本发明一个实施方案包括组合(combination)，其包含一种或两种其他治疗剂。本领域技术人员清楚的是，在适当的情况下，所述其他治疗成分可以盐的形式(例如碱金属或胺盐)使用，或以酸加成盐的形式或前药的形式或酯的形式(例如低级烷基酯)使用，或以溶剂化物(例如水合物)的形式使用，从而使治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特性例如溶解度最优化。还清楚的是，在适当的情况下，所述治疗成分可以光学纯的形式使用。

[0584] 可便利地提供上面提到的组合以用在药物制剂形式中，因此包含如上定义的组合和药学上可接受的稀释剂或载体的药物制剂代表了本发明的又一个方面。

[0585] 所述组合的各个化合物可在单独或组合的药物制剂中依次给药或同时给药。在一个实施方案中，各个化合物在组合的药物制剂中同时给药。已知治疗剂的适当剂量是本领域技术人员容易理解的。

[0586] 因此，本发明在另一个方面提供药物组合物，其包含本发明化合物与另一种治疗活性剂的组合。

实施例

[0587] 下面的实施例说明本发明。这些实施例不是意在限制本发明的范围，而是对技术人员制备和使用本发明的化合物、组合物和方法提供指导。尽管本发明描述了具体实施例，但技术人员理解的是，可在不背离本发明的精神和范围的情况下进行各种变化和修饰。

[0588] 所有温度都以摄氏度为单位给出，所有溶剂都是最高可获得纯度并且所有反应视需要在无水条件下在氩气(Ar)或氮气(N_2)气氛中进行。

[0589] 将Analtech Silica Gel GF和E.Merck Silica Gel 60F-254薄层板用于薄层色谱法。快速色谱法和重力色谱法都是在E.Merck Kieselgel 60(230-400目)硅胶上进行的。在该应用中用于纯化的CombiFlash®系统购自Isco,Inc。CombiFlash®纯化是使用预装的硅胶柱、UV波长在254的检测器和多种溶剂或溶剂组合进行的。

[0590] 制备性HPLC是使用具有可变波长UV检测的Gilson制备性系统或具有质量检测和可变波长UV检测的Agilent Mass Directed AutoPrep(MDAP)系统进行的。多种反相柱例如，Luna 5m C18(2)100A、SunFire C18、XBridgeC18、Atlantics T3用在所述纯化中，柱支持物的选择依赖于在该纯化中使用的条件。使用CH_3CN和水的梯度洗脱化合物。中性条件使用CH_3CN和水梯度，无额外的改性剂，酸性条件使用酸改性剂，通常0.1％TFA(向CH_3CN和水中都加入)和碱性条件使用碱性改性剂，通常为0.1％NH_4OH(加入水中)。分析性HPLC是使用具有可变波长UV检测的Agilent系统，Shimadzu/SciexLCMS运行的，使用反相色谱法，其中CH_3CN和水梯度含有0.02或0.1％TFA改性剂(加至每种溶剂中)。LC-MS是使用PE Sciex单四极150EX LC-MS或Waters ZQ单四极LC-MS设备确定的。使用反相柱例如Thermo Hypersil Gold C18分析所述化合物，使用CH_3CN和水的梯度进行洗脱，其中含有低百分比的酸改性剂例如0.02％TFA。

[0591] 制备性手性SFC是使用具有单一波长UV检测系统的Thar/Waters制备性SFC系统进行的。在该纯化中使用多种手性SFC柱，例如Chiralpak IA,IC,AY,AD。使用超临界流体CO_2和共溶剂洗脱所述化合物，所述共溶剂为例如MeOH,EtOH,IPA和这些溶剂基于化合物选择性以不同比例的组合。根据需要使用改性剂(0.1％的TFA,NH_4OH,DEA)。

[0592] 分析性手性SFC是使用具有可变波长UV检测的Thar/Waters SFC系统运行的。在该纯化中使用多种手性SFC柱，例如Chiralpak IA、IB、IC、ID、AY、AD、AS、CCL4。所述化合物是使用超临界流体CO_2和共溶剂洗脱的，所述共溶剂为例如MeOH、EtOH、IPA和这些溶剂基于化合物选择性以不同比例的组合。可根据需要使用改性剂(0.1％的TFA、NH_4OH、DEA)。

[0593] Celite®为助滤剂，其由酸洗涤的硅藻土组成，并且是Manville Corp.,Denver,Colorado的注册商标。Isolute®为基于官能化硅胶的吸收剂并且是Biotage AB Corp.,Sweden的注册商标。

[0594] 核磁共振光谱是使用Bruker AVANCE 400或Brucker DPX400光谱仪在400MHz记录的。$CDCl_3$为氘代氯仿、DMSO-D_6为六氘代二甲基亚砜和MeOD为四氘代甲醇、CD_2Cl_2为氘代二氯甲烷。化学位移是在自内标四甲基甲硅烷(TMS)的低磁场(downfield)以百万分率(δ)为单位报道的并且校准为于NMR溶剂中的(例如，$CHCl_3$于$CDCl_3$中)的残余质子信号。用于NMR数据的缩写如下所述：s＝单峰、d＝双重峰、t＝三重峰、q＝四重峰、m＝多重峰、dd＝双二重

峰、dt＝双三重峰、app＝表观、br＝宽峰。J表示NMR以Hertz为单位测量的耦合常数。

[0595] 用微波辐射加热反应混合物是在Biotage Initiator®微波反应器上进行的，通常采用高吸收配置。

[0596] 装有基于官能团(酸、碱、金属螯合剂等)的聚合物的筒或柱可被用作化合物后处理的一部分。"胺"柱或筒被用于中和或碱化酸性反应混合物或产物。这些包括NH_2氨基丙基SPE-ed SPE柱(获自Applied Separations)和二乙基氨基SPE柱(获自United Chemical Technologies,Inc.)。

[0597] 缩写列在下表中。所有其他缩写如ACS Style Guide(American Chemical Society,Washington,DC,1986)中所述。

[0598] 缩写表

$Pd_2(dba)_3$: 三(二亚苄基丙酮)-二钯(0)	$Pd(OAc)_2$: 醋酸钯(II)
$PdCl_2(dppf)$: [1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)	$(PPh_3)_2PdCl_2$: 二(三苯基膦)二氯化钯(II)
Pd/C:钯/炭	$Pd(OH)_2/C$: 氢氧化钯/炭
$[RhCl(cod)]_2$: 氯(1,5-环辛二烯)铑(I)二聚物	$Rh_2(OAc)_4$: 醋酸铑(II)二聚物
Cs_2CO_3: 碳酸铯	NaH: 氢化钠
CH_3CN 或 MeCN: 乙腈	DMSO: 二甲基亚砜
Et_3N 或 TEA:三乙胺	THF: 四氢呋喃
TFA: 三氟乙酸	HCl: 盐酸
[0599] MeI: 碘甲烷	H_2SO_4: 硫酸
K_2CO_3: 碳酸钾	DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺
NaOH: 氢氧化钠	$NaNO_2$: 亚硝酸钠
NaOMe: 甲醇钠	NaN_3: 叠氮化钠
NaOAc: 乙酸钠	EtOAc: 乙酸乙酯
$NaHCO_3$: 碳酸氢钠	NaCl: 氯化钠
Na_2SO_4: 硫酸钠	Et_2O: 乙醚
$NaIO_4$: 高碘酸钠	$Na(OAc)_3BH$: 三乙酰氧基硼氢化钠
$MgSO_4$: 硫酸镁	NH_4Cl: 氯化铵

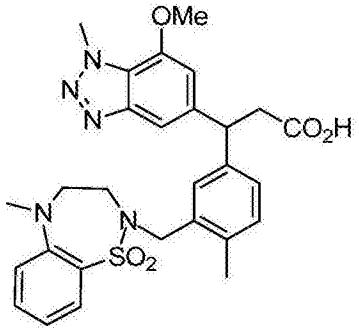
[0600]

CH_2Cl_2 或 DCM: 二氯甲烷	NH_4OH: 氢氧化铵
MeOH: 甲醇	NH_4OAc: 乙酸铵
EtOH: 乙醇	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$: 氯化锡(II)二水合物
LiHMDS: 六甲基二硅烷基氨基锂	LDA:二异丙基氨基锂
LiOH: 氢氧化锂	LAH: 氢化铝锂
DCE: 1,2-二氯乙烷	n-BuLi: 正丁基锂
PS-PPh_3: 聚合物支持的三苯基膦	m-CPBA: 间-氯过苯甲酸
ADDP: (*E*)-二氮烯-1,2-二基二(哌啶-1-基甲酮)	NBS: N-溴琥珀酰亚胺
DIAD: 偶氮二羧酸二异丙酯	DTBAD: 偶氮二羧酸二叔丁酯
DIPEA: 二异丙基乙基胺	KOt-Bu: 叔丁醇钾
AcOH: 乙酸	N_2: 氮气
mL: 毫升	TBAF: 四丁基氟化铵
g: 克	mmol: 毫摩尔
RT: 室温	mg: 毫克
h: 小时	min: 分钟

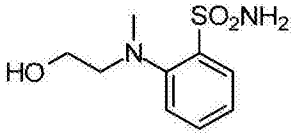
[0601] 实施例1

[0602] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[0603]



[0604] 2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)苯磺酰胺

[0605] 

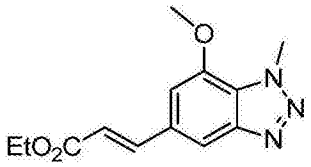
[0606] 将2-氟苯磺酰胺(2.102g,12mmol)于2-(甲基氨基)乙醇(9.64mL,120mmol)中的溶液用微波辐射在130℃加热30min,用微波在130℃再次加热30min。将反应混合物用H_2O(100mL)稀释,用HCl(6N,然后1N)调整pH至～5,用EtOAc(3x 100mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需的产物2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)苯磺酰胺(2.4151g,10.49mmol,87%收率)。LC-MS m/z 231 $(M+H)^+$,0.55(保留时间)。

[0607] 5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物

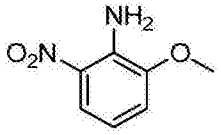
[0608] 

[0609] 向2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)苯磺酰胺(461mg,2mmol)于THF(100mL)中的溶液中加入DIAD(0.778mL,4.00mmol)、PS-PPh_3(1818mg,4.00mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌17h。将反应混合物过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(310.1mg,1.461mmol,73.0%收率)。LC-MS m/z 213 $(M+H)^+$,0.59(保留时间)。

[0610] (E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

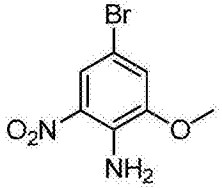
[0611] 

[0612] 2-甲氧基-6-硝基苯胺

[0613] 

[0614] 在室温,向2-氨基-3-硝基苯酚(35g,227mmol)于DMF(400mL)中的溶液中加入K_2CO_3(37.7g,273mmol)和MeI(17.04mL,273mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。然后将其倒入水中。过滤收集所得析出物并将固体用水洗涤得到35g(89%)标题化合物。LC-MS m/z 168.9 $(M+H)^+$,1.71(保留时间)。

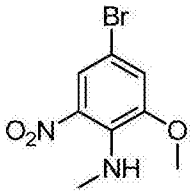
[0615] 4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯胺

[0616] 

[0617] 向2-甲氧基-6-硝基苯胺(35g,208mmol)于乙酸(500mL)中的溶液中加入NaOAc(27.3g,333mmol)和溴(11.80mL,229mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌20min。过滤所得析出物并用水洗涤,在真空泵中干燥得到50g(95%)标题化合物。LC-MS m/z 248.9 $(M+H)^+$,

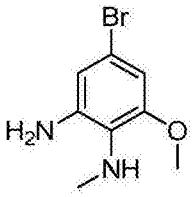
1.78(保留时间)。

[0618] 4-溴-2-甲氧基-N-甲基-6-硝基苯胺

[0619] 

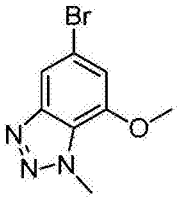
[0620] 在0℃,向4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯胺(50g,202mmol)于DMF(400mL)中的溶液中加入NaH(5.83g,243mmol)。30min分钟后,加入MeI(13.92mL,223mmol)并将反应混合物再搅拌30min。加入水(1000mL)。过滤收集红色析出物并用水洗涤,干燥得到50g(71.8%)标题化合物。LC-MS m/z 263.0(M+H)$^+$,1.86(保留时间)。

[0621] 4-溴-6-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺

[0622] 

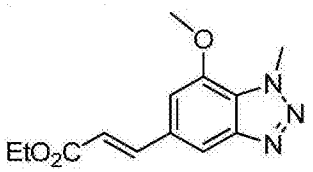
[0623] 向4-溴-2-甲氧基-N-甲基-6-硝基苯胺(25g,96mmol)于乙酸(300mL)中的溶液中分小份加入锌(18.78g,287mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌10h。将反应混合物用硅藻土过滤并将固体用EtOAc充分洗涤。将合并的溶液浓缩得到20g(27.6%)标题化合物。LC-MS m/z 233.0(M+H)$^+$,1.25(保留时间)。

[0624] 5-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[0625] 

[0626] 在0℃,历时20分钟,向4-溴-6-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺(40g,173mmol)于100mL 10%H_2SO_4中的溶液中分小份加入$NaNO_2$(16.72g,242mmol)。将反应混合物再搅拌30min后,加入200mL水。过滤收集所得析出物,用水洗涤并干燥。将母液静置16h并形成第二批次的析出物,如前所述收集。将合并的固体在EtOAc中过柱以除去无机盐,得到15g(35.8%)标题化合物。LC-MS m/z 244.0(M+H)$^+$,1.68(保留时间)。

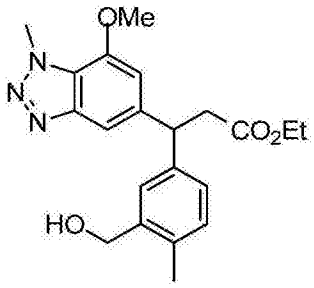
[0627] (E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[0628] 

[0629] 向5-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(10g,41.3mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(20.68g,207mmol)、DIPEA(18.04mL,103mmol)和三-邻甲苯基膦(2.51g,8.26mmol),然后加入$Pd(OAc)_2$(0.927g,4.13mmol)。将反应混合物在氮气气氛中加热至95℃,保持4h。将反应混合物用水稀释并用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机

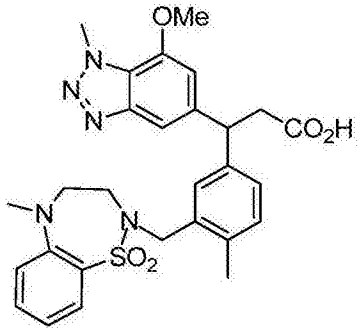
级份用$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法来纯化(10-50%EtOAc/石油醚)得到9.2g(83%)标题化合物。LC-MS m/z 262.1 $(M+H)^+$,1.70(保留时间)。

[0630] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[0631] 

[0632] 向(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.390g,1.493mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(5mL)中的溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.372g,2.239mmol)、Et_3N(0.312mL,2.239mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.041g,0.075mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(354.5mg,0.925mmol,61.9%收率)。LC-MS m/z 384 $(M+H)^+$,0.88(保留时间)。

[0633] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

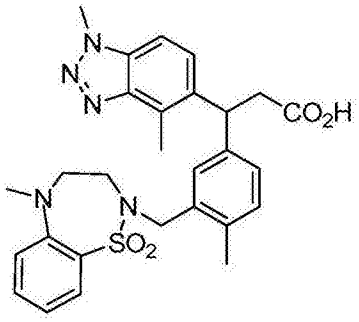
[0634] 

[0635] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(77mg,0.2mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(63.7mg,0.300mmol)、$PS-PPh_3$(136mg,0.300mmol)和DIAD(0.058mL,0.300mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌160min,然后加入更多的$PS-PPh_3$(45.5mg,0.100mmol)和DIAD(0.019mL,0.100mmol),接着在室温搅拌15min。随后过滤反应混合物、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所期望的中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(43.6mg,0.075mmol,37.7%收率)。将该中间体溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.500mL,1.000mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热1h。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~3,减压浓缩,用反相HPLC纯化得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂

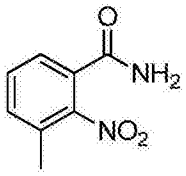
䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(37.6mg,0.068mmol,34.2%收率)。LC-MS m/z 550(M+H)$^+$,0.98(保留时间)。

[0636] 实施例2

[0637] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

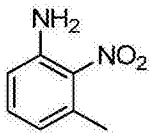
[0638] 

[0639] 3-甲基-2-硝基苯甲酰胺

[0640] 

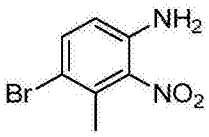
[0641] 在25℃,向3-甲基-2-硝基苯甲酸(100g,552mmol)于DCM(1000mL)中的溶液中加入草酰氯(72.5mL,828mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。减压除去溶剂。将残余物溶解在CH_2Cl_2(100mL)中。在室温,将溶剂加至NH_4OH(1000mL,7704mmol)中并搅拌30min。然后将反应混合物用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用MgSO4干燥并浓缩得到67g(60.6%)标题化合物。LC-MS m/z 181.1(M+H)$^+$,1.40(保留时间)。

[0642] 3-甲基-2-硝基苯胺

[0643] 

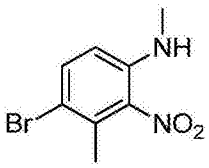
[0644] 在0℃,向NaOH(2.220g,55.5mmol)于水(12mL)中的混合物中加入Br_2(0.322mL,6.26mmol)。然后一次性加入3-甲基-2-硝基苯甲酰胺(1g,5.55mmol)并将混合物在水浴中缓慢温热。该物质的颜色迅速变黑并且在50-55°C(内部温度)油滴开始分离。将温度逐渐升至70°并在该温度点保持1h。缓慢加入0.7g NaOH于4cc水中的溶液并将温度升至80℃,再保持1小时。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层干燥并浓缩得到0.7g(90%)标题化合物。LC-MS m/z 153.1(M+H)$^+$,1.65(保留时间)。

[0645] 4-溴-3-甲基-2-硝基苯胺

[0646] 

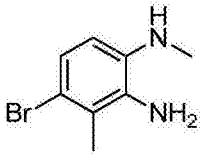
[0647] 将NBS(51.5g,289mmol),3-甲基-2-硝基苯胺(44g,289mmol)和AcOH(450mL)的混合物在110℃搅拌1h。将混合物冷却至室温并倒入水(100mL)中。收集固体得到55g(78%)标题化合物。LC-MS m/z 230.9(M+H)$^+$,1.78(保留时间)。

[0648] 4-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺

[0649] 

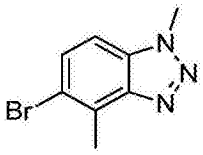
[0650] 在25℃,向4-溴-3-甲基-2-硝基苯胺(20g,87mmol)于DMF(200mL)中的溶液中加入NaH(3.81g,95mmol)。将反应混合物在25℃搅拌30min。然后加入MeI(12.90g,91mmol)。将反应混合物搅拌12h。将反应混合物倒入水中并收集固体得到18g(59.4%)标题化合物。LC-MS m/z 247.0(M+H)$^+$,1.90(保留时间)。

[0651] 4-溴-N^1,3-二甲基苯-1,2-二胺

[0652] 

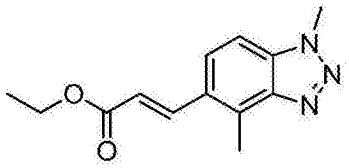
[0653] 向4-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺(30g,122mmol)于EtOH(600mL)中的溶液中加入$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(93g,490mmol)。将反应混合物在75℃搅拌2h。然后通过使用40%NaOH将溶剂调整至pH=14。将其用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥并浓缩得到26g(39.5%)标题化合物。

[0654] 5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[0655] 

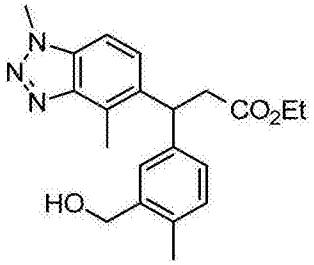
[0656] 在0℃,历时20分钟,向4-溴-N^1,3-二甲基苯-1,2-二胺(30g,139mmol)于17mL 10%H_2SO_4中分小份加入$NaNO_2$(13.47g,195mmol)。在将反应混合物再搅拌30min后,加入200mL水。过滤收集所得析出物,用水洗涤并干燥。将母液静置16h并且又形成一批析出物,如前所述收集所述析出物。将合并的固体在EtOAc中进行柱层析以除去无机盐得到10g(21.57%)标题化合物。LC-MS m/z 226.0(M+H)$^+$,1.71(保留时间)。

[0657] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[0658] 

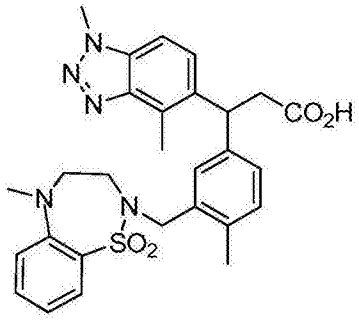
[0659] 向5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(10g,44.2mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入三-邻甲苯基膦(2.69g,8.85mmol)、丙烯酸甲基酯(7.62g,88mmol)和DIPEA(23.18mL,133mmol)。然后加入$Pd(OAc)_2$(0.993g,4.42mmol)。将反应混合物在100℃搅拌12h。将混合物倒入水中并用EtOAc(30mL)萃取。干燥有机层并浓缩得到粗制产物。将其通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化得到8.2g(76%)标题化合物。LC-MS m/z 246.1(M+H)$^+$,1.68(保留时间)。

[0660] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[0661] 

[0662] 向(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1g,4.08mmol)于1,4-二噁烷(30mL)和水(10mL)中的溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(1.015g,6.12mmol)、Et_3N(0.852mL,6.12mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.113g,0.204mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌18.5h。将反应混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1.1954g,3.25mmol,80%收率).LC-MS m/z 368$(M+H)^+$,0.88(保留时间)。

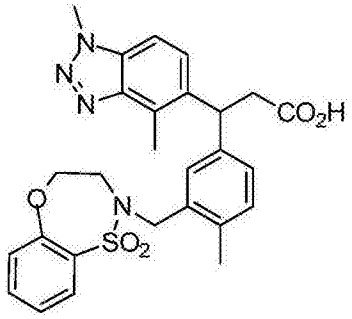
[0663] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[0664] 

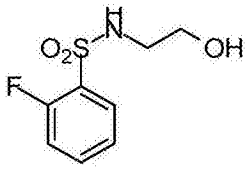
[0665] 向2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)苯磺酰胺(46.1mg,0.2mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入DIAD(0.078mL,0.400mmol)、$PS\text{-}PPh_3$(182mg,0.400mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌2h。向该反应混合物中加入3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(73.5mg,0.200mmol),然后在室温搅拌16.5h。然后过滤反应混合物、减压浓缩,重新溶解在THF(2mL)中,然后向其中加入$PS\text{-}PPh_3$(182mg,0.400mmol)、DIAD(0.078mL,0.400mmol)并在室温搅拌40min。过滤反应混合物。向滤液中加入NaOH(1N)(1.000mL,1.000mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min,在100℃再加热1h。向反应混合物中加入更多的NaOH(6N)(0.167mL,1.000mmol),然后用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~5,用EtOAc(3x 5mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤、减压浓缩,用反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(35.7mg,0.067mmol,33.4%收率)。LC-MS m/z 534$(M+H)^+$,0.96(保留时间)。

[0666] 实施例3

[0667] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

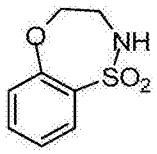
[0668] 

[0669] 2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺

[0670] 

[0671] 向乙醇胺(1.210mL,20.00mmol)于THF(40mL)和水(10mL)中的溶液中加入K_2CO_3(2.76g,20.00mmol),然后缓慢加入2-氟苯-1-磺酰氯(2.65mL,20mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌18h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(40+2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需的产物2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(4.4966g,20.51mmol,103%收率)。LC-MS m/z 220$(M+H)^+$,0.49(保留时间)。

[0672] 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0673] 

[0674] 向2-氟-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺(1315mg,6mmol)于DMSO(20mL)中的溶液中加入KOtBu(2020mg,18.00mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热60min。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释,用HCl(1N)调整pH至~6,用EtOAc(80+2x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过快速硅胶柱色谱法来纯化得到所需产物3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(962.3mg,4.83mmol,81%收率)。LC-MS m/z 200$(M+H)^+$,0.52(保留时间)。

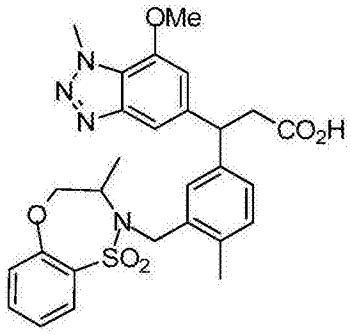
[0675] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0676] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(90mg,0.245mmol)于THF(2.5mL)中的溶液中加入3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(73.2mg,0.367mmol)、PS-PPh_3(167mg,0.367mmol),然后加入DIAD(0.071mL,0.367mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌17h。过滤反应混合物,减压浓缩。将该粗制中间体溶解在MeOH(1.2mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.612mL,1.225mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(95.3mg,0.183mmol,74.7%收率)。LC-MS m/z 521$(M+H)^+$,0.94(保留时

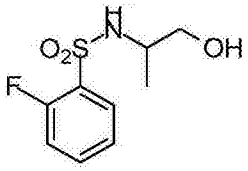
间)。

[0677] 实施例4

[0678] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((3-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

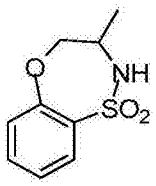
[0679] 

[0680] 2-氟-N-(1-羟基丙-2-基)苯磺酰胺

[0681] 

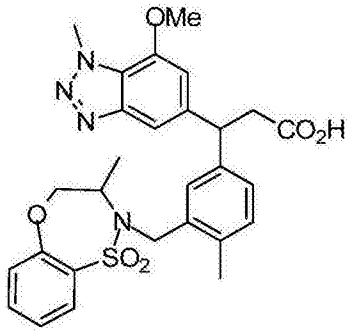
[0682] 向2-氨基-1-丙醇(0.390mL,5.00mmol)于THF(10mL)和水(2mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.691g,5.00mmol),然后缓慢加入2-氟苯-1-磺酰氯(0.662mL,5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌17h。将反应混合物用H_2O(3mL)稀释,用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需的产物2-氟-N-(1-羟基丙-2-基)苯磺酰胺(1.2145g,5.21mmol,104%收率)。LC-MS m/z 234 $(M+H)^+$,0.57(保留时间)。

[0683] 3-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0684] 

[0685] 向2-氟-N-(1-羟基丙-2-基)苯磺酰胺(1.166g,5mmol)于DMSO(20mL)中的溶液中加入KOt-Bu(1.683g,15.00mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物减压浓缩,然后其中加入H_2O(10mL)并用HCl(1N)调整pH~7,用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物3-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(1.0843g,5.08mmol,102%收率)。LC-MS m/z 214 $(M+H)^+$,0.48(保留时间)。

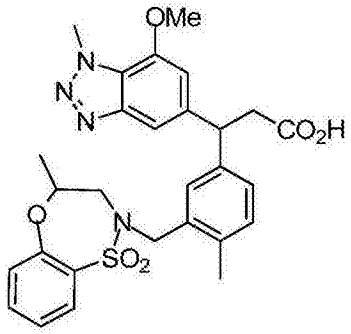
[0686] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((3-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0687] 

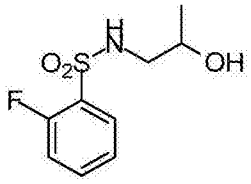
[0688] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(77mg,0.2mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入3-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(64.0mg,0.300mmol)、PS-PPh_3(136mg,0.300mmol)和DIAD(0.058mL,0.300mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌92h。向该反应混合物中加入更多的PS-PPh_3(45.5mg,0.100mmol)和DIAD(0.019mL,0.100mmol),然后在室温搅拌90min。向反应混合物中加入更多的PS-PPh_3(136mg,0.300mmol)和DIAD(0.058mL,0.300mmol),然后在室温搅拌35min。过滤反应混合物,减压浓缩得到所需中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((3-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后向其中加入NaOH(2N)(0.500mL,1.000mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,真空蒸发,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((3-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(62.1mg,0.113mmol,56.4%收率)。LC-MS m/z551$(M+H)^+$,1.07(保留时间)。

[0689] 实施例5

[0690] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0691] 

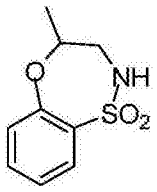
[0692] 2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺

[0693] 

[0694] 向1-氨基-2-丙醇(0.386mL,5.00mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入

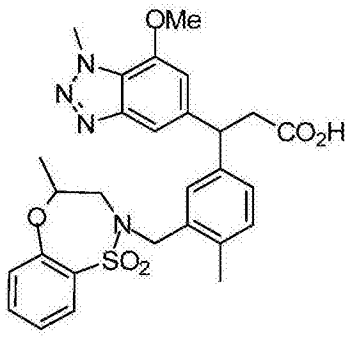
K_2CO_3(0.691g,5.00mmol),然后缓慢加入2-氟苯-1-磺酰氯(0.662mL,5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌24h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、真空蒸发降低体积,得到所需产物2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(1.2272g,5.26mmol,105%收率)。LC-MS m/z234$(M+H)^+$,0.64(保留时间)。

[0695] 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0696] 

[0697] 向2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(1.166g,5mmol)于DMSO(20mL)中的溶液中加入KOt-Bu(1.683g,15.00mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释,用HCl(1N)酸化至pH~6,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.9423g,4.42mmol,88%收率)。LC-MS m/z 214$(M+H)^+$,0.61(保留时间)。

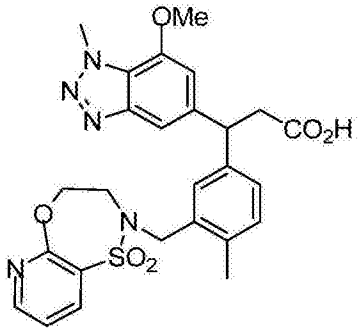
[0698] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0699] 

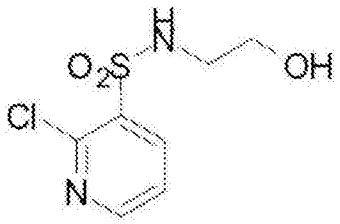
[0700] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(77mg,0.2mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(64.0mg,0.300mmol)、PS-PPh_3(136mg,0.300mmol)和DIAD(0.058mL,0.300mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.500mL,1.000mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(66.9mg,0.121mmol,60.7%收率)。LC-MS m/z 551$(M+H)^+$,1.00(保留时间)。

[0701] 实施例6

[0702] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

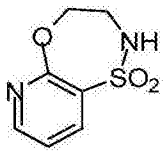
[0703] 

[0704] 2-氯-N-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰胺

[0705] 

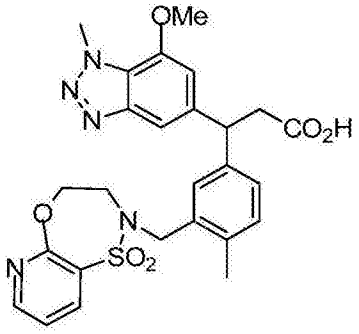
[0706] 向乙醇胺(0.121mL,2.000mmol)于THF(2mL)和水(1mL)中的溶液中加入K_2CO_3(276mg,2.000mmol),然后缓慢加入2-氯吡啶-3-磺酰氯(424mg,2mmol)/THF(2mL)。将所得反应混合物在室温搅拌19h。将反应混合物用H_2O(2mL)稀释,用EtOAc(4+2x 2mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需的产物2-氯-N-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰胺(458.4mg,1.937mmol,97%收率)。LC-MS m/z 237 $(M+H)^+$,0.47(保留时间)。

[0707] 3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0708] 

[0709] 向2-氯-N-(2-羟基乙基)吡啶-3-磺酰胺(450mg,1.901mmol)于DMSO(8mL)中的溶液中加入KOt-Bu(640mg,5.70mmol),然后在80℃加热2h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用HCl(1N)酸化至pH~7,用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(116.7mg,0.583mmol,30.7%收率)。LC-MS m/z 201 $(M+H)^+$,0.29(保留时间)。

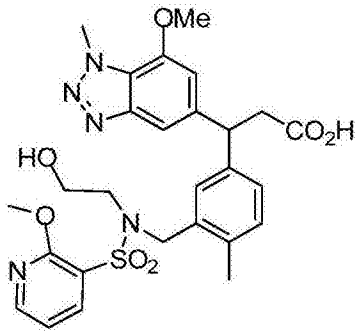
[0710] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0711] 

[0712] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(0.120g,0.313mmol)于THF(4mL)中的溶液中加入3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.094g,0.469mmol)、PS-PPh_3(0.285g,0.626mmol)和DIAD(0.122mL,0.626mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物,减压浓缩得到粗制的所需中间体3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(4.00mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.782mL,1.565mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,用反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(28.2mg,0.052mmol,16.76%收率)LC-MS m/z 538$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

[0713] 实施例7

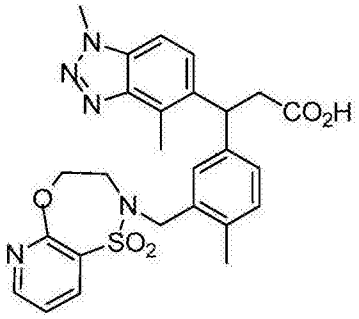
[0714] 3-(3-((N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0715] 

[0716] 3-(3-((N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸是从3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸的纯化中分离出来的(45.9mg,0.081mmol,25.7%收率)。LC-MS m/z 570$(M+H)^+$,0.85(保留时间)。

[0717] 实施例8

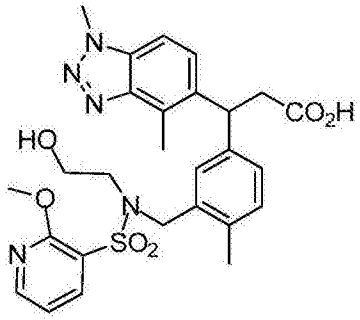
[0718] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0719] 

[0720] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.055g,0.150mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.045g,0.225mmol)、PS-PPh_3(0.136g,0.299mmol)和DIAD(0.058mL,0.299mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物,减压浓缩得到所需中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.374mL,0.748mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(14.5mg,0.028mmol,18.57%收率)LC-MS m/z 522$(M+H)^+$,0.84(保留时间)。

[0721] 实施例9

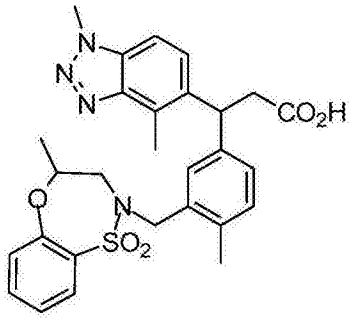
[0722] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0723] 

[0724] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸是从3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸的纯化中分离出来的(34.0mg,0.061mmol,41.0%收率)。LC-MS m/z 554$(M+H)^+$,0.82(保留时间)。

[0725] 实施例10

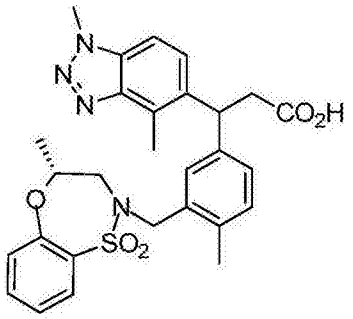
[0726] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0727] 

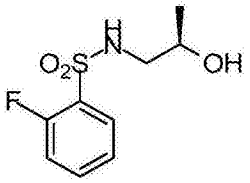
[0728] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.055g,0.150mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.048g,0.225mmol)、PS-PPh_3(0.136g,0.299mmol)和DIAD(0.058mL,0.299mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物,减压浓缩得到所需中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.374mL,0.748mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在100℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(60.5mg,0.113mmol,76%收率)。LC-MS m/z 535$(M+H)^+$,0.96(保留时间)。

[0729] 实施例11

[0730] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0731] 

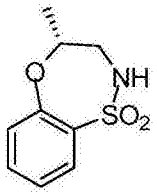
[0732] (R)-2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺

[0733] 

[0734] 向(R)-1-氨基-2-丙醇(0.386mL,5.00mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.691g,5.00mmol),然后缓慢加入2-氟苯-1-磺酰氯(0.662mL,5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌66h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需的产物(R)-2-氟-

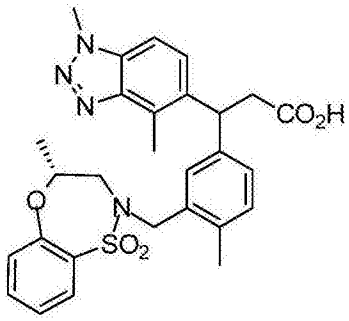
N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(1.2159g,5.21mmol,104%收率)。LC-MS m/z234(M+H)$^+$,0.65(保留时间)。

[0735] (R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0736] 

[0737] 向(R)-2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(1166mg,5mmol)于DMSO(20mL)中的溶液中加入KOt-Bu(1683mg,15.00mmol)。将所得反应混合物在100℃加热20min。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释,用HCl(1N)酸化至pH～6,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(841.6mg,3.95mmol,79%收率)。LC-MS m/z 214(M+H)$^+$,0.73(保留时间)。

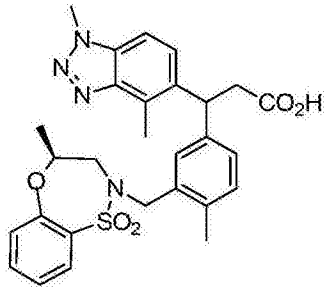
[0738] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0739] 

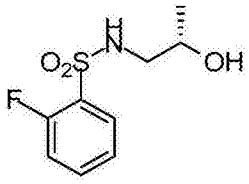
[0740] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(100mg,0.272mmol)于THF(4mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(87mg,0.408mmol)、PS-PPh_3(247mg,0.544mmol)和DIAD(0.106mL,0.544mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物,蒸发降低滤液体积得到所需的粗制中间体。3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(4mL),然后加入NaOH(2N)(0.680mL,1.361mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(95.2mg,0.178mmol,65.4%收率)。LC-MS m/z 535(M+H)$^+$,0.97(保留时间)。

[0741] 实施例12

[0742] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

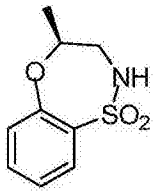
[0743] 

[0744] (S)-2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺

[0745] 

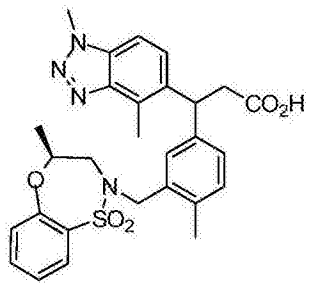
[0746] 向(S)-1-氨基-2-丙醇(0.386mL,5.00mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.691g,5.00mmol),然后缓慢加入2-氟苯-1-磺酰氯(0.662mL,5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌21h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需的产物(S)-2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(1.1981g,5.14mmol,103%收率)。LC-MS m/z 234$(M+H)^+$,0.63(保留时间)。

[0747] (S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0748] 

[0749] 向(S)-2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(1166mg,5mmol)于DMSO(20mL)中的溶液中加入KOt-Bu(1683mg,15.00mmol)。将所得反应混合物在100℃加热30min。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释,用HCl(1N)酸化至pH~6,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(911.2mg,4.27mmol,85%收率)。LC-MS m/z 214$(M+H)^+$,0.71(保留时间)。

[0750] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

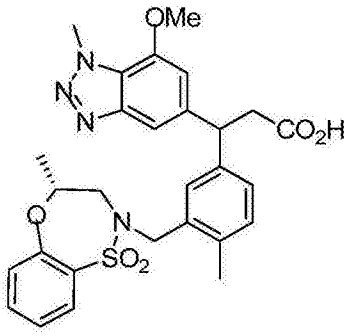
[0751] 

[0752] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯

基)丙酸乙基酯(100mg,0.272mmol)于THF(4mL)中的溶液中加入(S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(87mg,0.408mmol)、PS-PPh_3(247mg,0.544mmol)和DIAD(0.106mL,0.544mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物,蒸发降低滤液体积得到所需的粗制中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(4mL),然后加入NaOH(2N)(0.680mL,1.361mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(97.9mg,0.183mmol,67.3%收率)。LC-MS m/z 535$(M+H)^+$,0.97(保留时间)。

[0753] 实施例13

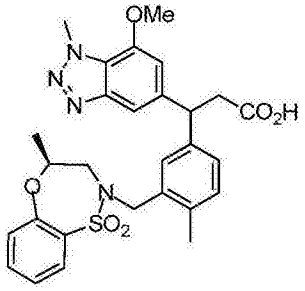
[0754] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0755] 

[0756] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][12,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(100mg,0.261mmol)于THF(4mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(83mg,0.391mmol)、PS-PPh_3(237mg,0.522mmol)和DIAD(0.101mL,0.522mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌25min。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(4mL),然后加入NaOH(2N)(0.652mL,1.304mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(58.1mg,0.106mmol,40.5%收率)。LC-MS m/z 551$(M+H)^+$,0.98(保留时间)。

[0757] 实施例14

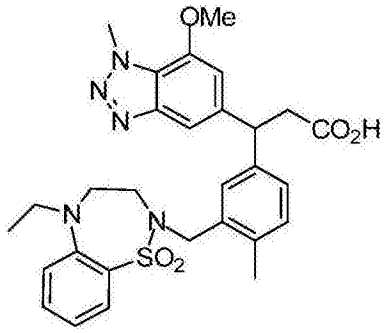
[0758] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0759] 

[0760] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(100mg,0.261mmol)于THF(4mL)中的溶液中加入(S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(83mg,0.391mmol)、PS-PPh_3(237mg,0.522mmol)和DIAD(0.101mL,0.522mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌25min。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(4mL),然后加入NaOH(2N)(0.652mL,1.304mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(37.2mg,0.068mmol,25.9%收率)。LC-MS m/z 551 $(M+H)^+$,0.97(保留时间)。

[0761] 实施例15

[0762] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

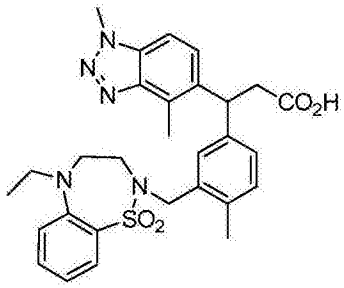
[0763] 

[0764] 向2-(乙基(2-羟基乙基)氨基)苯磺酰胺(0.053g,0.215mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入PS-PPh_3(0.196g,0.430mmol)和DTBAD(0.099g,0.430mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌15min。然后向该反应混合物中加入3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(0.055g,0.143mmol),接着在室温搅拌20min。过滤反应混合物,浓缩得到所需中间体3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.359mL,0.717mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((5-乙

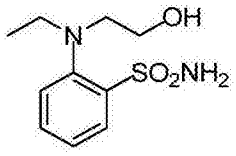
基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(29.9mg,0.053mmol,37.0%收率)。LC-MSm/z 564(M+H)$^+$,1.04(保留时间)。

[0765] 实施例16

[0766] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

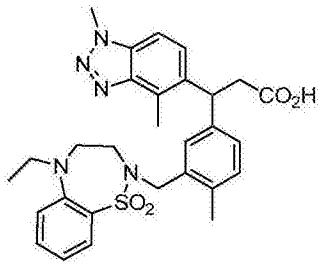
[0767] 

[0768] 2-(乙基(2-羟基乙基)氨基)苯磺酰胺

[0769] 

[0770] 将2-氟苯磺酰胺(1051mg,6mmol)于2-(乙基氨基)乙醇(2.93mL,30.0mmol)中的溶液用微波辐射在130℃加热30min,用微波在130℃再加热30min(71-1),用微波在150℃再加热30min。向反应混合物中加入DMSO(2mL)和水(0.2mL),然后用微波辐射在130℃加热2h,用微波在140℃再加热1h,用微波在150℃再加热1h,在150℃再加热5h。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释,用HCl(6N then 1N)调整pH至~5,用EtOAc(3x 30mL)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化,得到所需产物2-(乙基(2-羟基乙基)氨基)苯磺酰胺(923.0mg,3.78mmol,63.0%收率)。LC-MS m/z 245(M+H)$^+$,0.94(保留时间)。

[0771] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

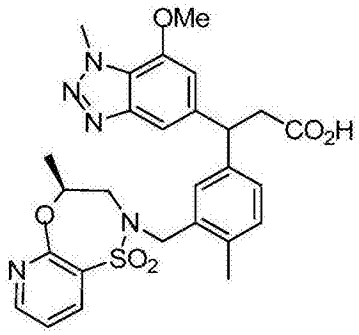
[0772] 

[0773] 向2-(乙基(2-羟基乙基)氨基)苯磺酰胺(0.055g,0.225mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入PS-PPh_3(0.204g,0.449mmol)和DTBAD(0.103g,0.449mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌40min。然后向该反应混合物中加入3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.055g,0.150mmol),接着在室温搅拌30min。过滤反应混合物,浓缩得到所需中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲

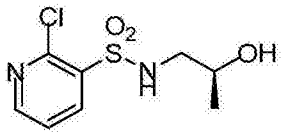
基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.374mL,0.748mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(20.4mg,0.037mmol,24.89%收率)。LC-MS m/z 548(M+H)$^+$,1.00(保留时间)。

[0774] 实施例17

[0775] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

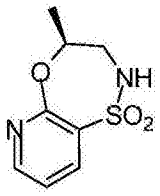
[0776] 

[0777] (S)-2-氯-N-(2-羟基丙基)吡啶-3-磺酰胺

[0778] 

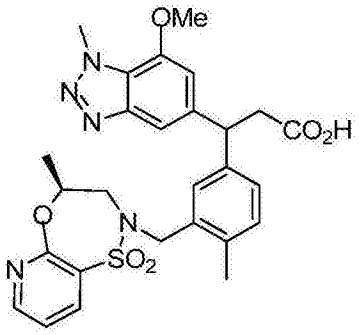
[0779] 向(S)-1-氨基丙-2-醇(0.354g,4.72mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.652g,4.72mmol)并搅拌5min,然后加入2-氯吡啶-3-磺酰氯(1.0g,4.72mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌17h。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,分离各层并将有机层用盐水(10mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需的产物(S)-2-氯-N-(2-羟基丙基)吡啶-3-磺酰胺(1.1678g,4.66mmol,99%收率)。LC-MS m/z 251(M+H)$^+$,0.48(保留时间)。

[0780] (S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0781] 

[0782] 向(S)-2-氯-N-(2-羟基丙基)吡啶-3-磺酰胺(1.16g,4.63mmol)于DMSO(15mL)中的溶液中加入KOt-Bu(1.558g,13.88mmol),然后在80℃加热30min。将反应混合物用H_2O(25mL)稀释,用HCl(1N)酸化至pH～7,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(374.8mg,1.749mmol,37.8%收率)。LC-MS m/z 215(M+H)$^+$,0.44(保留时间)。

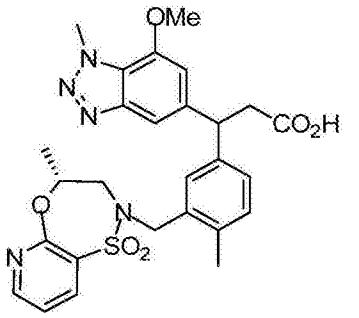
[0783] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0784] 

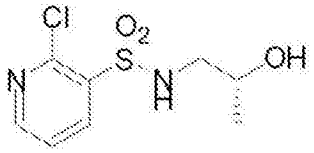
[0785] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55mg,0.143mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(46.1mg,0.215mmol)、PS-PPh_3(130mg,0.287mmol)和ADDP(72.4mg,0.287mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。向该反应混合物中加入DIAD(0.056mL,0.287mmol),然后在室温搅拌25min。过滤反应混合物,浓缩得到粗制的所需中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.359mL,0.717mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在60℃加热30min,用微波在60℃再加热30min,用微波在80℃再加热10min,用微波在90℃再加热10min。向该反应混合物中加入更多NaOH(1N)(0.287mL,0.287mmol),然后用微波辐射在80℃加热10min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(36.6mg,0.066mmol,46.3%收率)。LC-MS m/z 552$(M+H)^+$,0.89(保留时间)。

[0786] 实施例18

[0787] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

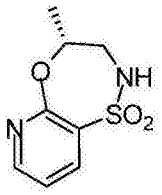
[0788] 

[0789] (R)-2-氯-N-(2-羟基丙基)吡啶-3-磺酰胺

[0790] 

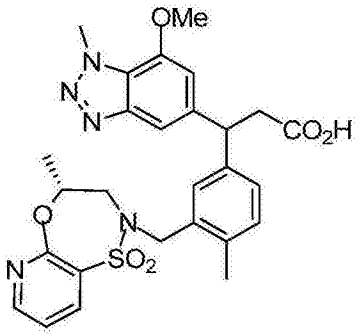
[0791] 向(R)-1-氨基丙-2-醇(0.354g,4.72mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.652g,4.72mmol)并在室温搅拌5min,然后加入2-氯吡啶-3-磺酰氯(1.0g,4.72mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌17h。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,分离各层并将有机层用盐水(10mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需的产物(R)-2-氯-N-(2-羟基丙基)吡啶-3-磺酰胺(1.1486g,4.58mmol,97%收率)。LC-MS m/z 251 $(M+H)^+$,0.45(保留时间)。

[0792] (R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0793] 

[0794] 向(R)-2-氯-N-(2-羟基丙基)吡啶-3-磺酰胺(1.15g,4.59mmol)于DMSO(15mL)中的溶液中加入KOt-Bu(1.544g,13.76mmol),然后在80℃加热1h。将反应混合物用H_2O(25mL)稀释,用HCl(1N)酸化至pH~7,用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(607.5mg,2.84mmol,61.8%收率)。LC-MS m/z 215 $(M+H)^+$,0.44(保留时间)。

[0795] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

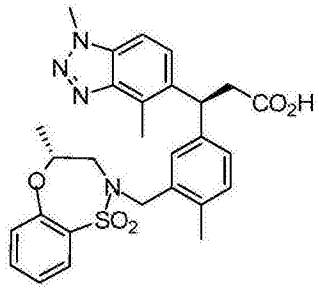
[0796] 

[0797] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55mg,0.143mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(46.1mg,0.215mmol)、PS-PPh_3(130mg,0.287mmol)和DIAD(0.056mL,0.287mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20min。过滤反应混合物,浓缩得到粗制的所需中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH

(2.000mL)中，然后加入NaOH(2N) (0.359mL,0.717mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5，减压浓缩，通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(42.4mg,0.077mmol,53.6%收率)。LC-MS m/z 552(M+H)$^+$,0.89(保留时间)。

[0798] 实施例19

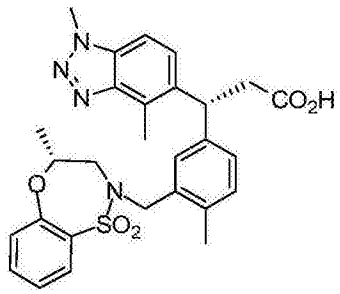
[0799] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0800] 

[0801] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(1.00g,1.777mmol)于MeOH(40mL)中的溶液中加入NaOH(3N) (2.96mL,8.89mmol)。将所得反应混合物在60℃搅拌3h。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3，减压浓缩，用EtOAc(3x30mL)萃取，用$MgSO_4$干燥，过滤、减压浓缩，通过硅胶色谱法纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(812.3mg,1.519mmol,85%收率)。该产物为非对映异构体混合物，将其通过SFC手性纯化方法来纯化得到标题化合物(276.3mg,0.517mmol,29.1%收率)LC-MS m/z 535(M+H)$^+$,0.93(保留时间)。

[0802] 实施例20

[0803] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

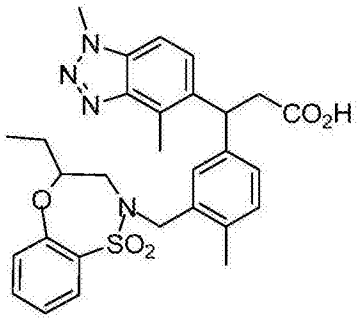
[0804] 

[0805] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(1.00g,1.777mmol)于MeOH(40mL)中的溶液中加入NaOH(3N) (2.96mL,8.89mmol)。将所得反应混合物在60℃搅拌3h。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3，减压浓缩，用EtOAc(3x30mL)萃取，用$MgSO_4$干燥，过滤、减压浓缩，通过硅胶色谱法纯化得到所需产物3-(1,4-二甲

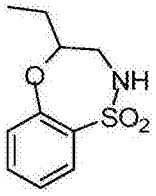
基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(812.3mg,1.519mmol,85%收率)。该产物为非对映异构体混合物,将其通过SFC手性纯化方法来纯化得到标题化合物(286.2mg,0.535mmol,30.1%收率)。LC-MS m/z 535(M+H)$^+$,0.94(保留时间)。

[0806] 实施例21

[0807] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

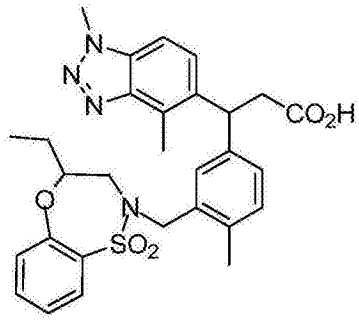
[0808] 

[0809] 4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0810] 

[0811] 向1-氨基-2-丁醇(0.446g,5.00mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.691g,5.00mmol),然后加入2-氟苯-1-磺酰氯(0.662mL,5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌90min。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,得到所需中间体2-氟-N-(2-羟基丁基)苯磺酰胺(1.4313g,5.79mmol,116%收率)。将该中间体溶解在DMSO(20mL)中,并将KOtBu(1.683g,15.00mmol)加至所得溶液中。将所得反应混合物在80℃搅拌20min。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,然后向其中加入HCl(10mL,1N),用EtOAc(50+2x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(1.1158g,4.91mmol,98%收率)。LC-MS m/z 228(M+H)$^+$,0.69(保留时间)。

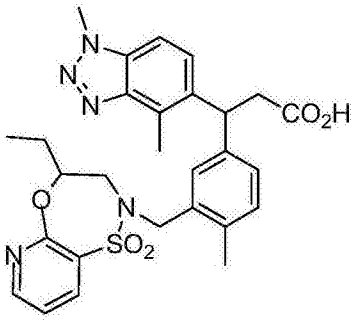
[0812] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0813] 

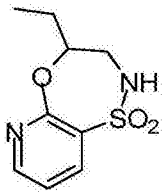
[0814] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.136mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(46.4mg,0.204mmol)、PS-PPh_3(124mg,0.272mmol)和DIAD(0.053mL,0.272mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并浓缩滤液得到所需的粗制中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)(0.340mL,0.680mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(45.6mg,0.083mmol,61.1%收率)。LC-MS m/z 549$(M+H)^+$,0.99(保留时间)。

[0815] 实施例22

[0816] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0817] 

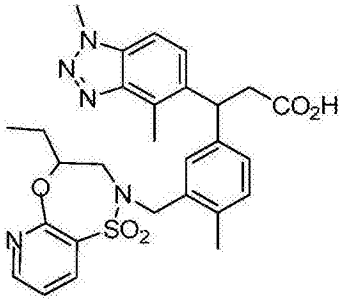
[0818] 4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0819] 

[0820] 向1-氨基-2-丁醇(0.446g,5.00mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.691g,5.00mmol),然后加入2-氯吡啶-3-磺酰氯(1.060g,5.00mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌90min。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,得到所需中间体2-氯-N-(2-羟基丁基)吡啶-3-磺酰胺(1.6582g,6.26mmol,125%收率)。将该中间体溶解在DMSO(20mL)中并加入KOtBu(1.683g,15.00mmol)。将所得反应混合物在80℃搅拌30min。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,加入HCl(10mL,1N),用EtOAc(50+2x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(1.2522g,5.10mmol,102%收率)。LC-MS m/z 229$(M+H)^+$,0.52(保留时间)。

[0821] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,

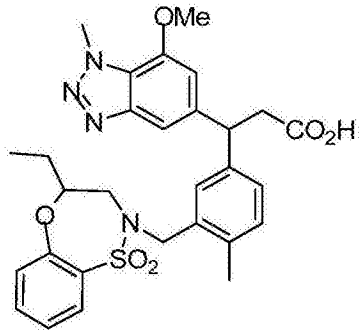
4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0822] 

[0823] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.136mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(46.6mg,0.204mmol)、PS-PPh_3(124mg,0.272mmol)和DIAD(0.053mL,0.272mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并浓缩滤液得到所需的粗制中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)(0.340mL,0.680mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(41.0mg,0.075mmol,54.8%收率)。LC-MS m/z 550$(M+H)^+$,0.89(保留时间)。

[0824] 实施例23

[0825] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

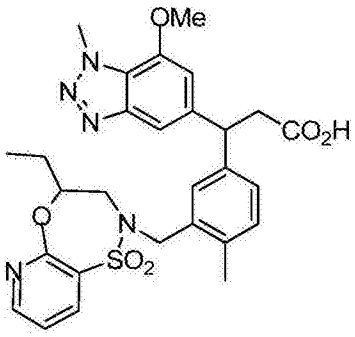
[0826] 

[0827] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50mg,0.130mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(44.5mg,0.196mmol)、PS-PPh_3(119mg,0.261mmol)和DIAD(0.051mL,0.261mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌70min。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)(0.326mL,0.652mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80

℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3，减压浓缩，通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(36.0mg,0.064mmol,48.9%收率)。LC-MS m/z 565(M+H)$^+$,1.01(保留时间)。

[0828] 实施例24

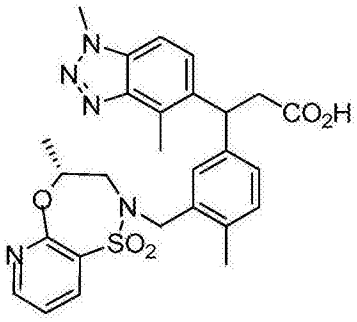
[0829] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0830] 

[0831] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50mg,0.130mmol)于THF中(2mL)中的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(44.6mg,0.196mmol)、PS-PPh_3(119mg,0.261mmol)和DIAD(0.051mL,0.261mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌70min。过滤反应混合物并浓缩滤液得到所需的粗制中间体3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL)，然后加入NaOH(2N)(0.326mL,0.652mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3，减压浓缩，通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(37.5mg,0.066mmol,50.8%收率)。LC-MS m/z 566(M+H)$^+$,0.91(保留时间)。

[0832] 实施例25

[0833] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

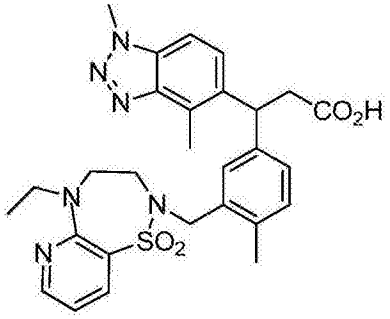
[0834] 

[0835] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.136mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-

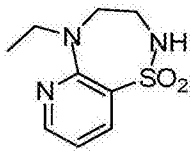
吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(43.7mg,0.204mmol)、PS-PPh_3(170mg,0.272mmol)和DIAD(0.053mL,0.272mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌90min。过滤反应混合物,减压浓缩得到粗制的所需中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.340mL,0.680mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(39.5mg,0.074mmol,54.2%收率)。LC-MS m/z 536$(M+H)^+$,0.90(保留时间)。

[0836] 实施例26

[0837] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

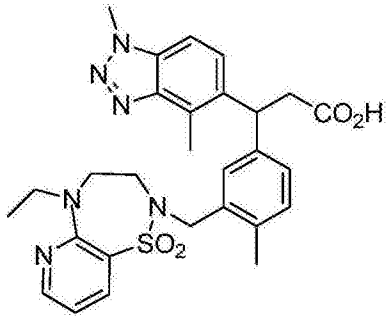
[0838] 

[0839] 5-乙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物

[0840] 

[0841] 向N-乙基乙二胺(0.790mL,7.50mmol)于THF(25mL)中的溶液中加入DIPEA(1.747mL,10.00mmol),然后加入2-氯吡啶-3-磺酰氯(1060mg,5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌90min,然后在50℃加热17天。过滤反应混合物,用THF(～10mL)洗涤。减压浓缩滤液,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物5-乙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(331.5mg,1.459mmol,29.2%收率)。LC-MS m/z 228$(M+H)^+$,0.53(保留时间)。

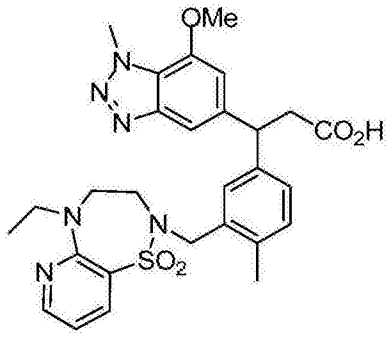
[0842] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0843] 

[0844] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.050g,0.136mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入5-乙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(0.046g,0.204mmol)、PS-PPh_3(0.170g,0.272mmol),然后加入DIAD(0.053mL,0.272mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(2.000mL),然后加入NaOH(2N)(0.340mL,0.680mmol),将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(44.0mg,0.080mmol,58.9%收率)。LC-MS m/z 549$(M+H)^+$,0.97(保留时间)。

[0845] 实施例27

[0846] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

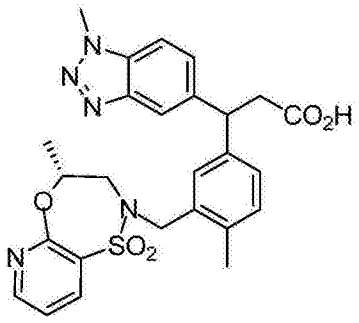
[0847] 

[0848] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(0.050g,0.130mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入5-乙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(0.044g,0.196mmol)、PS-PPh_3(0.163g,0.261mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.261mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物并浓缩滤液得到所需的粗制中间体3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯。向该中间体中加入MeOH(2.000mL),然后加入NaOH(2N)(0.326mL,0.652mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-

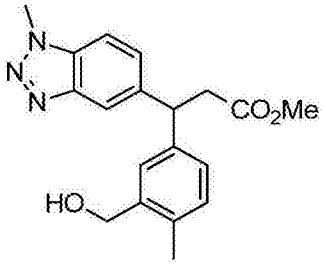
((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(57.4mg,0.102mmol,78%收率)。LC-MSm/z 565(M+H)$^+$,1.00(保留时间)。

[0849] 实施例28

[0850] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

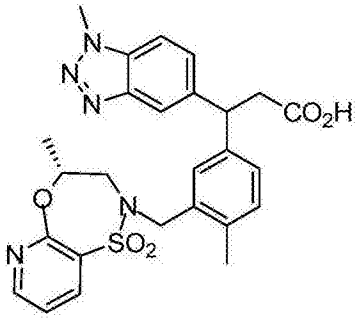
[0851] 

[0852] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[0853] 

[0854] 向二乙基膦酰乙酸甲基酯(2.495mL,13.65mmol)于THF(50mL)中的溶液中加入KOtBu(1.532g,13.65mmol)并在室温搅拌10min,然后加入1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛(2.0g,12.41mmol)/THF(10mL)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。向反应混合物中加入H_2O(30mL),用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需中间体(E)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸甲基酯。向该中间体中加入1,4-二噁烷(90mL)和水(30mL),然后加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(4.12g,24.82mmol),TEA(5.19mL,37.2mmol)和$[Rh(cod)Cl]_2$(0.306g,0.620mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌45min。将反应混合物用EtOAc(100+2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(3.2661g,9.62mmol,78%收率)。LC-MS m/z 340(M+H)$^+$,0.77(保留时间)。

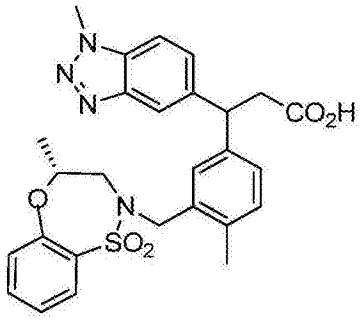
[0855] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0856] 

[0857] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(50mg,0.147mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(47.3mg,0.221mmol)、PS-PPh_3(134mg,0.295mmol)和DIAD(0.057mL,0.295mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)(0.368mL,0.737mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(45.0mg,0.086mmol,58.6%收率)。LC-MS m/z 522$(M+H)^+$,0.88(保留时间)。

[0858] 实施例29

[0859] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

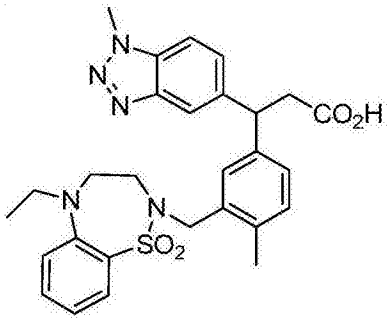
[0860] 

[0861] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(50mg,0.147mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(47.1mg,0.221mmol)、PS-PPh_3(134mg,0.295mmol)和DIAD(0.057mL,0.295mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)(0.368mL,0.737mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物

3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(51.7mg,0.099mmol,67.4%收率)。LC-MS m/z521(M+H)$^+$,0.97(保留时间)。

[0862] 实施例30

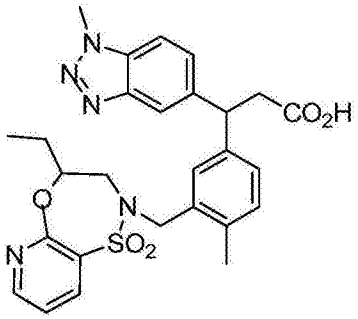
[0863] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0864] 

[0865] 向2-(乙基(2-羟基乙基)氨基)苯磺酰胺(54.0mg,0.221mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入PS-PPh_3(276mg,0.442mmol)和DIAD(0.086mL,0.442mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20min。然后向该反应混合物中加入3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(50mg,0.147mmol),接着在室温搅拌90min。过滤反应混合物,通过Glass-col蒸发仪蒸发降低体积得到所需中间体3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.368mL,0.737mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(54.1mg,0.101mmol,68.8%收率)。LC-MS m/z534(M+H)$^+$,1.00(保留时间)。

[0866] 实施例31

[0867] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

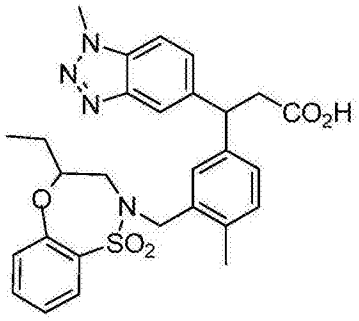
[0868] 

[0869] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(50mg,0.147mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(50.4mg,0.221mmol)、PS-PPh_3(134mg,

0.295mmol)和DIAD(0.057mL,0.295mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)(0.368mL,0.737mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(50.1mg,0.094mmol,63.5%收率)。LC-MS m/z 536(M+H)$^+$,0.91(保留时间)。

[0870] 实施例32

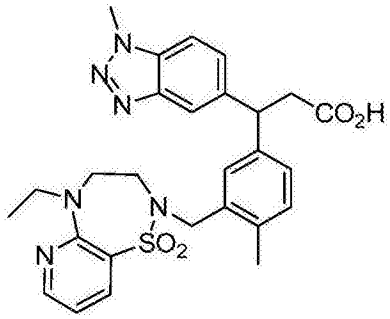
[0871] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0872] 

[0873] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(50mg,0.147mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(50.2mg,0.221mmol)、PS-PPh_3(134mg,0.295mmol)和DIAD(0.057mL,0.295mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)(0.368mL,0.737mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(60.9mg,0.114mmol,77%收率)。LC-MS m/z 535(M+H)$^+$,1.02(保留时间)。

[0874] 实施例33

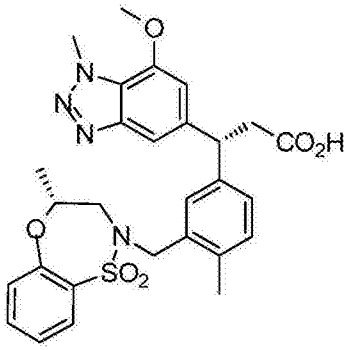
[0875] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0876] 

[0877] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(0.050g,0.147mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入5-乙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(0.050g,0.221mmol)、PS-PPh_3(0.184g,0.295mmol),然后加入DIAD(0.057mL,0.295mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯。向该中间体中加入MeOH(2.000mL),然后加入NaOH(2N)(0.368mL,0.737mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(52.2mg,0.098mmol,66.3%收率)。LC-MS m/z 535$(M+H)^+$,0.97(保留时间)。

[0878] 实施例34

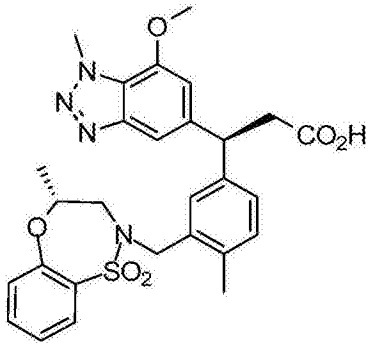
[0879] (3R)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0880] 

[0881] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(980mg,2.56mmol)于THF(30mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(818mg,3.83mmol)、PS-PPh_3(3195mg,5.11mmol),然后加入DIAD(0.994mL,5.11mmol)/THF(10mL)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并减压浓缩滤液,用快速硅胶柱色谱法纯化得到所需的粗制中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙

基酯(1.2990g,2.245mmol,88%收率)。将该中间体溶解在MeOH(30.0mL)中,然后加入NaOH(2N)(6.39mL,12.78mmol)。将所得反应混合物在80℃搅拌40min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(1.4075g,2.56mmol,100%收率)。标题化合物是通过SFC手性纯化得到的(400mg,0.726mmol,28.4%收率)LC-MS m/z551$(M+H)^+$,1.02(保留时间)。

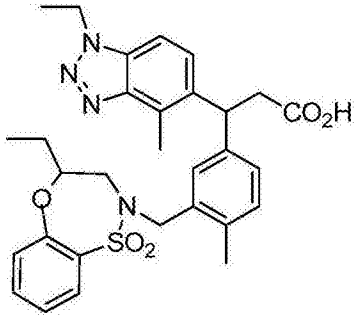
[0882] (3S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0883] 

[0884] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(980mg,2.56mmol)于THF(30mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(818mg,3.83mmol)、PS-PPh_3(3195mg,5.11mmol),然后加入DIAD(0.994mL,5.11mmol)/THF(10mL)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并减压浓缩滤液,用快速硅胶柱色谱法纯化得到所需的粗制中间体3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(1.2990g,2.245mmol,88%收率)。将该粗制中间体溶解在MeOH(30.0mL)中,然后加入NaOH(2N)(6.39mL,12.78mmol)。将所得反应混合物在80℃搅拌40min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩得到所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(1.4075g,2.56mmol,100%收率)。标题化合物是通过SFC手性纯化得到的,得到所需的对映异构纯的产物(367mg,0.667mmol,26.1%收率)。LC-MS m/z 551$(M+H)^+$,1.02(保留时间)。

[0885] 实施例35

[0886] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

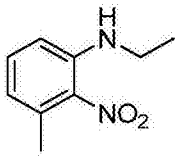
[0887] 

[0888] 1-氟-3-甲基-2-硝基苯

[0889] 

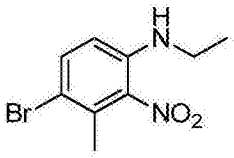
[0890] 在氮气中和在室温，向2-氟-6-甲基苯胺(8.5g,67.9mmol)于DCE(150mL)中的溶液中缓慢加入m-CPBA(58.6g,272mmol)。将反应混合物在70℃搅拌4h。加入DCM(500mL)。然后将其用1N NaOH(200mL x4)洗涤。干燥合并的有机层并在氮气流中在50℃浓缩得到11.2g(65.9%)标题化合物。

[0891] N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺

[0892] 

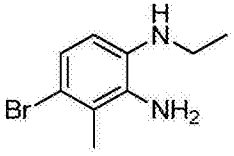
[0893] 在氮气中和在室温，向1-氟-3-甲基-2-硝基苯(11.2g,72.2mmol)于EtOH(80mL)中的溶液中缓慢加入乙胺(80mL,911mmol)。将反应混合物在60℃搅拌16h。加入水(100mL)。然后将其用EtOAc(3x80mL)萃取。干燥合并的有机层并在氮气流中在50℃浓缩。将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(己烷:EtOAc＝100:1)得到11.9g(85%)标题化合物。LC-MS m/z 181.2 $(M+H)^+$,1.81(保留时间)。

[0894] 4-溴-N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺

[0895] 

[0896] 向N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺(11.9g,66.0mmol)于DMF(100mL)中的溶液中滴加NBS(11.75g,66.0mmol)/100mL DMF。然后将反应混合物在室温搅拌16h。加入800mL水。过滤固体并干燥得到16g(78%)标题化合物。LC-MS m/z 2.02 $(M+H)^+$,260.9(保留时间)。

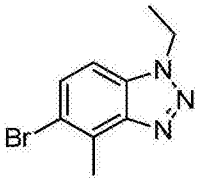
[0897] 4-溴-N1-乙基-3-甲基苯-1,2-二胺

[0898] 

[0899] 向4-溴-N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺(16g,61.8mmol)/AcOH(100mL)中分小份加入锌(12.11g,185mmol)。将反应混合物在室温搅拌10h。将反应混合物用硅藻土过滤并将固体用EtOAc(3x)洗涤。浓缩合并的有机物。将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(己烷:EtOAc＝10:

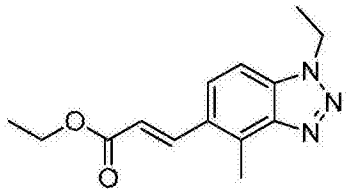
1)得到4.0g(16.96%)标题化合物。LC-MS m/z 231.0(M+H)$^+$,1.51(保留时间)。

[0900] 5-溴-1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[0901] 

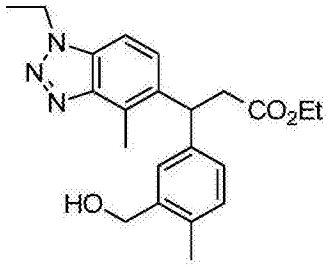
[0902] 向H_2SO_4(1.954mL,36.7mmol)/水(30mL)中加入4-溴-N1-乙基-3-甲基苯-1,2-二胺(4g,10.48mmol)。然后在0℃滴加$NaNO_2$(1.445g,20.95mmol)/水(20mL)。将反应混合物在0℃搅拌16h。加入200mL水。过滤固体。将该固体溶解在500mL DCM中,用NaCl水溶液(50mL x 2)洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩得到2.4g(76%)标题化合物。LC-MS m/z 242.0(M+H)$^+$,1.80(保留时间)。

[0903] (E)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[0904] 

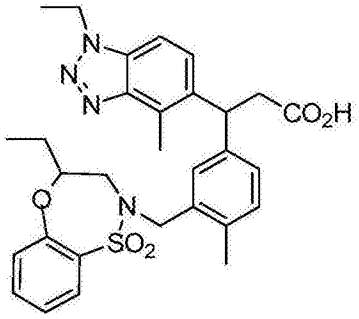
[0905] 向5-溴-1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(2.4g,7.00mmol)于DMF(100mL)中的溶液中加入三-邻甲苯基膦(0.426g,1.399mmol),丙烯酸乙基酯(1.401g,13.99mmol)和DIPEA(3.67mL,20.99mmol)。然后加入$Pd(OAc)_2$(0.157g,0.700mmol)。将反应混合物在100℃搅拌12h。将反应混合物倒入水(30mL)中并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层干燥并浓缩。将粗制产物通过硅胶色谱法(已烷:EtOAc=4:1)纯化得到1.75g(87%)标题化合物。LC-MS m/z 260.1(M+H)$^+$,1.75(保留时间)。

[0906] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[0907] 

[0908] 向(E)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1g,3.86mmol)于1,4-二噁烷(30mL)和水(10mL)中的溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(1.280g,7.71mmol)、Et_3N(1.613mL,11.57mmol),然后加入$[RhCl(cod)]_2$(0.095g,0.193mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1.3764g,3.61mmol,94%收率)。LC-MS m/z 382(M+H)$^+$,0.96(保留时间)。

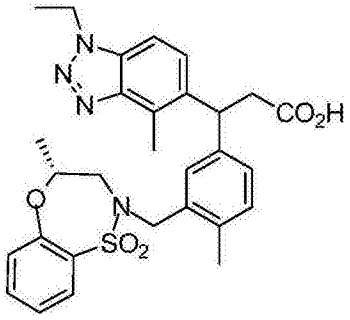
[0909] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0910] 

[0911] 向3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.131mmol)于CH_3CN(2mL)中的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(44.7mg,0.197mmol)、PS-PPh_3(164mg,0.262mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.262mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。然后过滤反应混合物、减压浓缩,重新溶解在THF(2.000mL)中。向该溶液中加入PS-PPh_3(164mg,0.262mmol),DIAD(0.051mL,0.262mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌35min。过滤反应混合物,用Glass-col蒸发仪蒸发降低体积,重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.328mL,0.655mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热30min,用微波在80℃再加热30min。向反应混合物中加入更多的H_2O(0.1mL),然后用微波辐射在80℃加热30min。向反应混合物中加入更多的NaOH(1N)(0.262mL,0.262mmol),然后用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(49.5mg,0.088mmol,67.1%收率)。LC-MS m/z 563$(M+H)^+$,1.08(保留时间)。

[0912] 实施例36

[0913] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

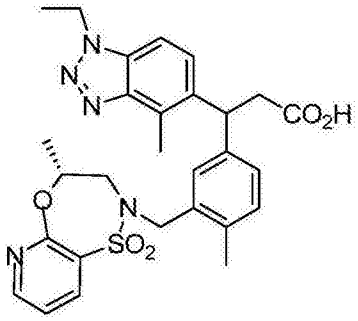
[0914] 

[0915] 向3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(50mg,0.136mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(43.5mg,0.204mmol)、PS-PPh_3(170mg,0.272mmol)和DIAD(0.053mL,0.272mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并浓缩滤液得到所需的粗制中间体3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)

(0.340mL,0.680mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(37.3mg,0.068mmol,50.0%收率)。LC-MS m/z 549(M+H)$^+$,1.04(保留时间)。

[0916] 实施例37

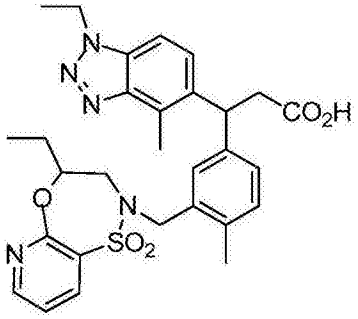
[0917] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[0918] 

[0919] 向1)3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(50mg,0.136mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(43.7mg,0.204mmol)、PS-PPh_3(170mg,0.272mmol)和DIAD(0.053mL,0.272mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物并通过Glass-col蒸发仪蒸发降低滤液体积,得到所需的粗制中间体3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯。向该中间体中加入MeOH(2mL),然后加入NaOH(2N)(0.340mL,0.680mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～3,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(34.2mg,0.062mmol,45.7%收率)。LC-MS m/z 550(M+H)$^+$,0.95(保留时间)。

[0920] 实施例38

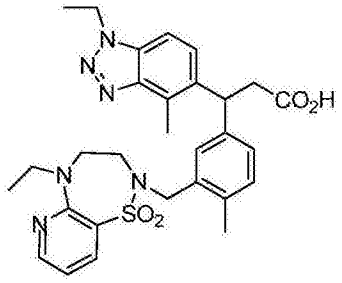
[0921] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0922] 

[0923] 向3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.131mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(44.9mg,0.197mmol)、PS-PPh_3(164mg,0.262mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.262mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物,用Glass-col蒸发仪蒸发降低体积,重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.328mL,0.655mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在加热80℃for 20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(32.9mg,0.058mmol,44.5%收率)。LC-MS m/z564$(M+H)^+$,0.97(保留时间)。

[0924] 实施例39

[0925] 3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

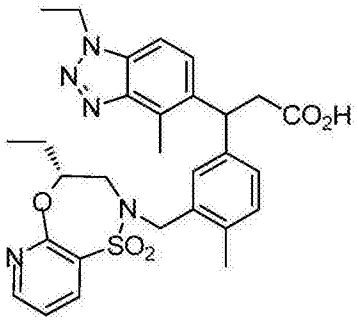
[0926] 

[0927] 向3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.131mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入5-乙基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(44.7mg,0.197mmol)、PS-PPh_3(164mg,0.262mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.262mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物,浓缩并重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.328mL,0.655mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-((5-乙基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(41.5mg,0.074mmol,56.3%收率)。LC-MS m/z563$(M+H)^+$,1.04(保留时间)。

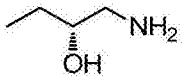
[0928] 实施例40

[0929] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂

氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

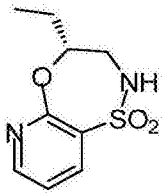
[0930] 

[0931] (R)-1-氨基丁-2-醇

[0932] 

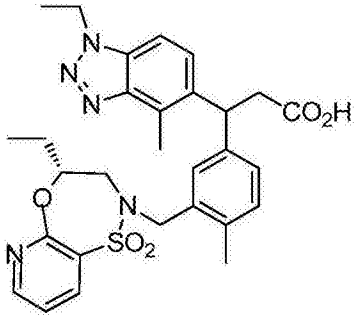
[0933] 向NH_4OH溶液(~28%的H_2O水溶液)(36.3mL,261mmol)中加入(R)-2-乙基环氧乙烷(2.246mL,26.1mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌18h。将反应混合物减压浓缩得到所需产物(R)-1-氨基丁-2-醇(2.4880g,19.54mmol,74.9%收率)。^1H NMR(400MHz,氯FORM-d)δ ppm 0.97(t,J=7.53Hz,3H)1.42-1.53(m,2H)1.71(宽单峰,3H)2.47-2.59(m,1H)2.85(dd,J=12.80,3.26Hz,1H)3.39-3.49(m,1H)。

[0934] (R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物

[0935] 

[0936] 向(R)-1-氨基-2-丁醇(468mg,5.25mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(691mg,5.00mmol),然后加入2-氯吡啶-3-磺酰氯(1060mg,5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌5h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,得到所需中间体2-氯-N-(2-羟基丁基)吡啶-3-磺酰胺。将该中间体溶解在DMSO(20mL)中并加入KOtBu(1683mg,15.00mmol)。将所得反应混合物在80℃搅拌1h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,然后加入HCl(10mL,1N),用EtOAc(50+2x 25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(443.0mg,1.941mmol,38.8%收率)。LC-MS m/z229(M+H)$^+$,0.58(保留时间)。

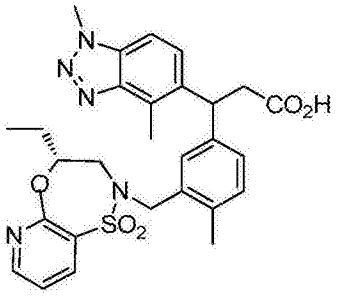
[0937] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0938] 

[0939] 向3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.131mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(44.9mg,0.197mmol)、PS-PPh_3(164mg,0.262mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.262mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物,用Glass-col蒸发仪蒸发降低体积,重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.328mL,0.655mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(29.4mg,0.052mmol,39.8%收率)。LC-MS m/z 564$(M+H)^+$,0.98(保留时间)。

[0940] 实施例41

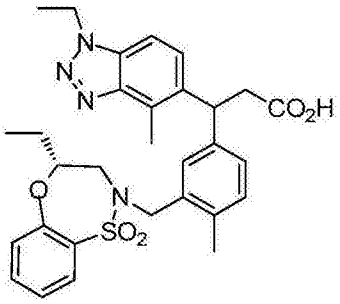
[0941] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0942] 

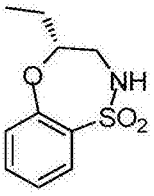
[0943] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.136mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(46.6mg,0.204mmol)、PS-PPh_3(170mg,0.272mmol),然后加入DIAD(0.053mL,0.272mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物,浓缩并重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.340mL,0.680mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5,减压浓缩。通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(30.8mg,0.056mmol,41.2%收率)。LC-MS m/z 550$(M+H)^+$,0.95(保留时间)。

[0944] 实施例42

[0945] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

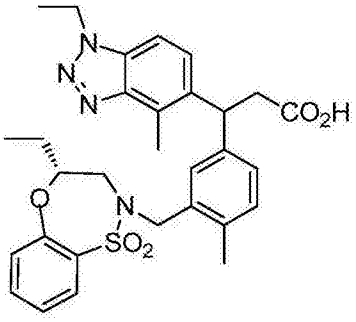
[0946] 

[0947] (R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[0948] 

[0949] 向(R)-1-氨基-2-丁醇(579mg,6.50mmol)于THF(10mL)和水(2.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(691mg,5.00mmol),然后加入2-氟苯-1-磺酰氯(0.662mL,5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌80min。向反应混合物中加入更多(R)-1-氨基-2-丁醇(134mg,1.500mmol),然后在室温搅拌66h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,得到所需中间体2-氟-N-(2-羟基丁基)苯磺酰胺。将该中间体溶解在DMSO(20mL)中,然后加入KOtBu(1683mg,15.00mmol)。将所得反应混合物在80℃搅拌1h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,然后加入HCl(10mL,1N),用EtOAc(50+2x 25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(822.8mg,3.62mmol,72.4%收率)。LC-MS m/z 228$(M+H)^+$,0.74(保留时间)。

[0950] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

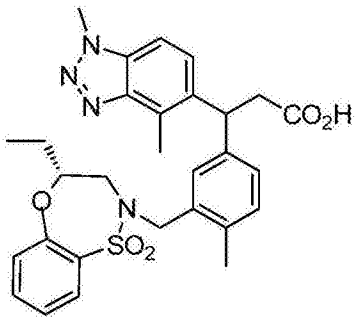
[0951] 

[0952] 向3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.131mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(44.7mg,0.197mmol)、PS-PPh_3(164mg,0.262mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.262mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌40min。过

滤反应混合物，用Glass-col蒸发仪蒸发降低体积，重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.328mL,0.655mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5，减压浓缩，通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(42.3mg,0.075mmol,57.4%收率)。LC-MS m/z 563$(M+H)^+$,1.09(保留时间)。

[0953] 实施例43

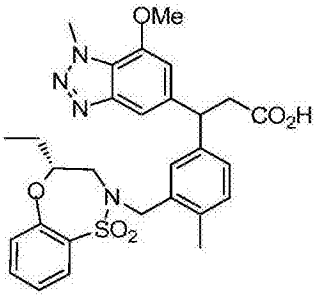
[0954] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[0955] 

[0956] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.136mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(46.4mg,0.204mmol)、PS-PPh_3(170mg,0.272mmol)，然后加入DIAD(0.053mL,0.272mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物，用Glass-col蒸发仪蒸发降低体积，重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.340mL,0.680mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5，减压浓缩，通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(30.6mg,0.056mmol,41.0%收率)。LC-MS m/z549$(M+H)^+$,1.05(保留时间)。

[0957] 实施例44

[0958] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

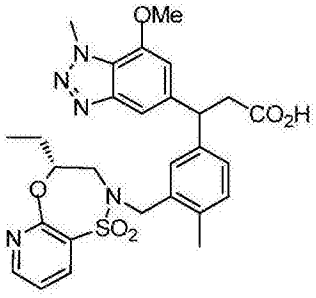
[0959] 

[0960] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50mg,0.130mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二

氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(44.5mg,0.196mmol)、PS-PPh_3(163mg,0.261mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.261mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物,浓缩并重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.326mL,0.652mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(35.4mg,0.063mmol,48.1%收率)。LC-MS m/z 565$(M+H)^+$,1.07(保留时间)。

[0961] 实施例45

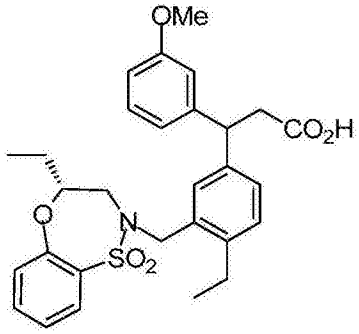
[0962] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[0963] 

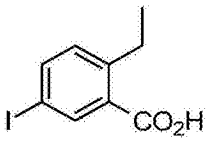
[0964] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50mg,0.130mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(44.6mg,0.196mmol)、PS-PPh_3(163mg,0.261mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.261mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物,浓缩并重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向该溶液中加入NaOH(2N)(0.326mL,0.652mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(23.8mg,0.042mmol,32.3%收率)。LC-MS m/z 566$(M+H)^+$,0.97(保留时间)。

[0965] 实施例46

[0966] 3-(4-乙基-3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸

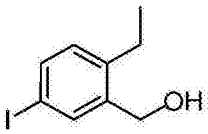
[0967] 

[0968] 2-乙基-5-碘苯甲酸

[0969] 

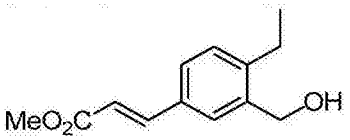
[0970] 将$NaIO_4$(5.56g,26.0mmol)和I_2(4.31g,17.00mmol)一起研磨,然后加入AcOH(37.2mL,650mmol)和Ac_2O(18.87mL,200mmol)。然后在冰水浴中,向该混合物中缓慢加入H_2SO_4(浓)(18.66mL,350mmol)以在加入的同时保持温度低于5℃。向上面的反应混合物中加入2-乙基苯甲酸(7.51g,50mmol)(研磨的)。将所得反应混合物在室温搅拌19h。然后将反应混合物倒入冰-水(150/150g)中并在室温搅拌30min,然后过滤,用H_2O(2x 30mL)洗涤,得到2-乙基-5-碘苯甲酸(14.7552g,53.4mmol,107%收率)。LC-MS m/z277$(M+H)^+$,0.95(保留时间)。

[0971] (2-乙基-5-碘苯基)甲醇

[0972] 

[0973] 向2-乙基-5-碘苯甲酸(2.76g,10mmol)中缓慢加入BH_3·THF(1.0M于THF中)(20.00mL,20.00mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌130min。然后将反应混合物在60℃加热105min。向反应混合物中加入更多的BH_3·THF(1.0M于THF中)(0.430g,5.00mmol),然后在60℃再加热140min。向该反应混合物中加入更多的BH_3·THF(1.0M于THF中)(0.430g,5.00mmol),然后在60℃再加热16h。将反应混合物通过缓慢添加$NaHCO_3$(20mL,饱和水溶液)淬灭,接着加入H_2O(20mL)并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(2-乙基-5-碘苯基)甲醇(1.6081g,6.14mmol,61.4%收率)。LC-MS m/z 245$(M-OH)^+$,0.92(保留时间)。

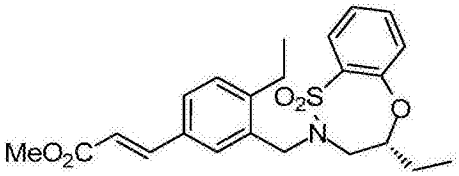
[0974] (E)-3-(4-乙基-3-(羟基甲基)苯基)丙烯酸甲基酯

[0975] 

[0976] 向(2-乙基-5-碘苯基)甲醇(1.337g,5.1mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入丙烯酸甲基酯(2.311mL,25.5mmol)、DIPEA(2.227mL,12.75mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.114g,0.510mmol)和三-邻甲苯基膦(0.310g,1.020mmol)。然后将反应混合物用微波辐射在氮气中在130℃加热1h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机

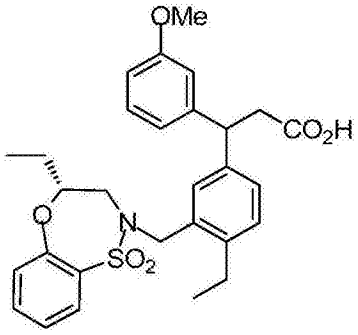
层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(E)-3-(4-乙基-3-(羟基甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(1.0220g,4.64mmol,91%收率)。LC-MS m/z 221 $(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

[0977] (R,E)-3-(4-乙基-3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯

[0978] 

[0979] 向(E)-3-(4-乙基-3-(羟基甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(0.441g,2mmol)于THF(40mL)中的溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(0.591g,2.60mmol)、PS-PPh_3(1.875g,3.00mmol),然后加入DIAD(0.583mL,3.00mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物。减压浓缩滤液,通过硅胶色谱法纯化得到所需产物(R,E)-3-(4-乙基-3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(1.0258g,2.388mmol,119%收率)。LC-MS m/z 430 $(M+H)^+$,1.25(保留时间)。

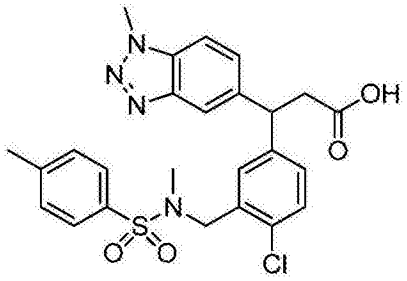
[0980] 3-(4-乙基-3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸

[0981] 

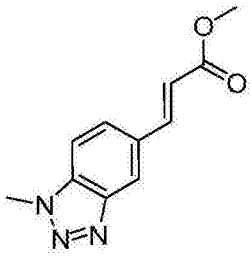
[0982] 向1)(R,E)-3-(4-乙基-3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(64.4mg,0.15mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)中的溶液中加入(3-甲氧基苯基)硼酸(34.2mg,0.225mmol)、Et_3N(0.063mL,0.450mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌90min。将反应混合物用EtOAc(2x3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤、浓缩得到粗制中间体3-(4-乙基-3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸乙基酯。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.375mL,0.750mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在60℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4~5,减压浓缩,通过反相HPLC纯化得到所需产物3-(4-乙基-3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸(24.8mg,0.047mmol,31.6%收率)。LC-MS m/z 524 $(M+H)^+$,1.20(保留时间)。

[0983] 实施例47

[0984] 3-(4-氯-3-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

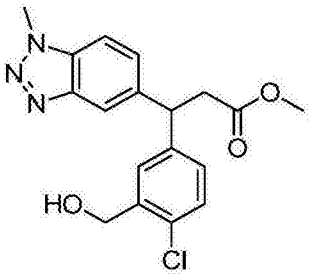
[0985] 

[0986] (E)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸甲基酯

[0987] 

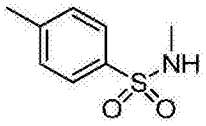
[0988] 向在0℃搅拌的KOt-Bu(108mg,0.96mmol)于THF(4mL)中的悬浮液中加入2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(0.18mL,1.12mmol)/THF(4mL)。将反应混合物在0℃搅拌1.5h。然后一次性加入1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛(100mg,0.62mmol)。将悬浮液在0℃搅拌1.5h。将反应通过添加饱和NH_4Cl溶液淬灭并用水稀释。过滤形成的析出物并干燥得到105mg(78%)标题化合物。LC-MS m/z 218.0$(M+H)^+$,0.68min(保留时间)。

[0989] 3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[0990] 

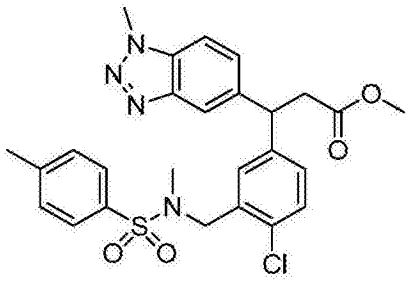
[0991] 在搅拌下和在室温,向(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(500mg,1.86mmol),(E)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸甲基酯(640mg,2.95mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(92mg,0.19mmol)于水(8mL)和1,4-二噁烷(1.5mL)中的悬浮液中加入Et_3N(0.5mL,3.61mmol)。将反应混合物在95℃搅拌2h,然后在室温搅拌17h。将反应混合物用水和EtOAc稀释。将有机相用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,然后过滤。使滤液吸附在Isolute上并通过硅胶色谱法纯化得到98mg(15%)标题化合物。LC-MS m/z 360.0$(M+H)^+$,0.81min(保留时间)。

[0992] N,4-二甲基苯磺酰胺

[0993] 

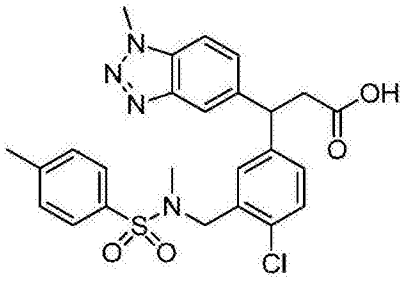
[0994] 在0℃，将甲胺(2.0M于THF中)(10.0mL,19.93mmol)加至4-甲基苯-1-磺酰氯(1.9g,9.97mmol)于二氯甲烷(15mL)中的溶液中，期间有白色析出物形成。将悬浮液搅拌2h，然后过滤该白色固体并减压浓缩滤液得到2.14g粗制产物，其为白色固体。然后将该粗制产物溶解在EtOAc中并通过15％$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤。通过$MgSO_4$干燥有机层并过滤，然后减压浓缩得到1.82g(99％)标题化合物。LC-MS m/z 185.9$(M+H)^+$,0.65min(保留时间)。

[0995] 3-(4-氯-3-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[0996] 

[0997] 在氮气中和在0℃，向3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(113mg,0.31mmol)，N,4-二甲基苯磺酰胺(87mg,0.47mmol)和ADDP(238mg,0.94mmol)于THF(5mL)中的悬浮液中加入三丁基膦(0.23mL,0.94mmol)。将反应混合物在0℃搅拌40min，期间有析出物生成。将混合物在室温搅拌19h。减压除去大部分溶剂。将残余物溶解在EtOAc中，用盐水(2x 20mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤混合物并减压浓缩得到312mg粗制产物。粗制产物通过快速色谱法来纯化得到171mg(87％)标题化合物。LC-MS m/z 527.3$(M+H)^+$,1.16min(保留时间)。

[0998] 3-(4-氯-3-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

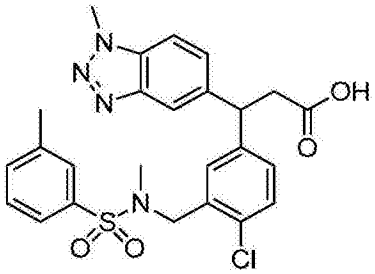
[0999] 

[1000] 向在室温搅拌的3-(4-氯-3-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(171mg,0.32mmol)于MeOH(15mL)和THF(1mL)中的溶液中加入LiOH(16mL,16.00mmol)的水(16mL)溶液。该溶液变成悬浮液，然后用MeOH(10mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌1h 10min。用1N HCl溶液将反应混合物的pH调整至2并用EtOAc稀释。将有机层通过盐水(2x 10mL)洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩得到174mg粗制产物。将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中，用0.45μmAcrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱)，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从10％CH_3CN/H_2O(0.1％TFA)运行至90％CH_3CN/H_2O(0.1％TFA)。将所需的馏分在氮气

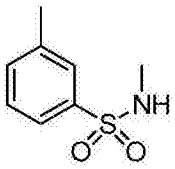
流中在50℃浓缩，得到25mg标题化合物。LC-MS m/z 513.3 $(M+H)^+$，1.04min（保留时间）。^1H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δppm 7.94（s，1H）；7.74（d，J＝8.03Hz，2H）；7.43-7.49（m，2H）；7.34-7.40（m，3H）；7.26（d，J＝8.28Hz，1H）；7.08（dd，J＝8.28，2.01Hz，1H）；4.72（t，J＝7.78Hz，1H）；4.29（s，2H）；4.28（s，3H）3.08-3.23（m，2H）；2.63（s，3H）；2.47（s，3H）。

[1001] 实施例48

[1002] 3-（4-氯-3-（（N，3-二甲基苯基磺酰氨基）甲基）苯基）-3-（1-甲基-1H-苯并[d][1，2，3]三唑-5-基）丙酸

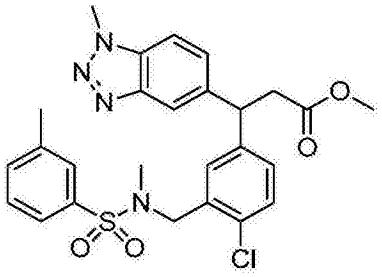
[1003] 

[1004] N，3-二甲基苯磺酰胺

[1005] 

[1006] 在0℃，将甲胺（2.0M于THF中）（10.0mL，19.93mmol）加至3-甲基苯-1-磺酰氯（1.45mL，9.97mmol）于二氯甲烷（15mL）中的溶液中，期间有白色析出物形成。将悬浮液搅拌2h，然后过滤该白色固体并将该滤液通过10％$NaHCO_3$溶液洗涤，通过$MgSO_4$干燥有机层，然后减压浓缩得到1.63g（89％）标题化合物。LC-MS m/z 185.9 $(M+H)^+$，0.63min（保留时间）。

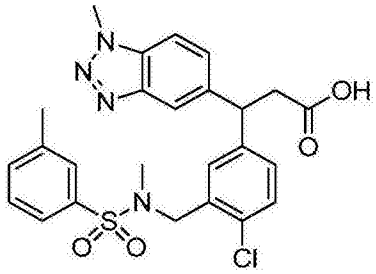
[1007] 3-（4-氯-3-（（N，3-二甲基苯基磺酰氨基）甲基）苯基）-3-（1-甲基-1H-苯并[d][1，2，3]三唑-5-基）丙酸甲基酯

[1008] 

[1009] 向在0℃搅拌的、氮气保护的3-（4-氯-3-（羟基甲基）苯基）-3-（1-甲基-1H-苯并[d][1，2，3]三唑-5-基）丙酸甲基酯（101mg，0.28mmol）、N，3-二甲基苯磺酰胺（78mg，0.42mmol）和ADDP（212mg，0.84mmol）于THF（5mL）中的溶液中加入三丁基膦（0.20mL，0.84mmol）。将反应混合物在0℃搅拌24min，期间有析出物生成。将混合物在室温再搅拌19h。减压除去大部分溶剂，然后溶解在EtOAc中，用盐水（2x 20mL）洗涤并通过$MgSO_4$干燥。过滤混合物，吸附在Isolute上并通过硅胶色谱法纯化（Combiflash，12g），以30mL/min进行梯度洗脱，其中历时30min从100％己烷运行至70％EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并浓缩得到130mg（11％）标题化合物。

[1010] LC-MS m/z 527.4 $(M+H)^+$，1.16min（保留时间）。

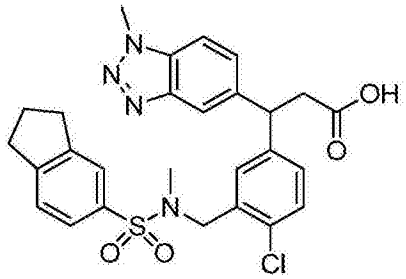
[1011] 3-(4-氯-3-((N,3-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1012] 

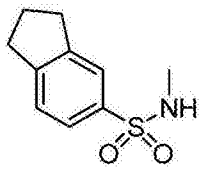
[1013] 向在室温搅拌的3-(4-氯-3-((N,3-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(130mg,0.25mmol)于MeOH(15mL)和THF(1mL)中的溶液中加入LiOH(16mL,16.00mmol)的水(16mL)溶液。该溶液变成悬浮液并用MeOH(10mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌1h 13min。减压除去大多数MeOH。将所得混合物通过水稀释,通过EtOAc(2x 20mL)萃取。将水层的pH用1N HCl溶液调整至2并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到21mg粗制产物。将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)运行至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。将所需的馏分在氮气流中在50℃浓缩,得到18mg(14%)标题化合物。LC-MS m/z 513.3$(M+H)^+$,1.05min(保留时间)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δppm 7.94(s,1H);7.63-7.70(m,2H);7.43-7.51(m,4H);7.35-7.40(m,1H);7.27(d,J=8.28Hz,1H);7.09(d,J=8.28Hz,1H);4.73(t,J=7.78Hz,1H);4.32(s,2H);4.29(s,3H);3.16(t,J=7.91Hz,2H);2.66(s,3H);2.48(s,3H)。

[1014] 实施例49

[1015] 3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1016] 

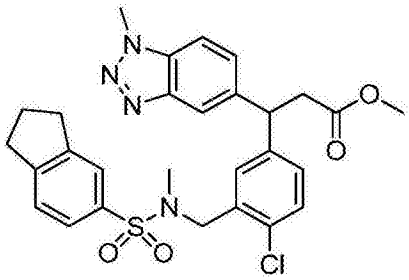
[1017] N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺

[1018] 

[1019] 在0℃,将甲胺(2.0M于THF中)(2.5mL,2.2mmol)加至2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氯(500mg,2.31mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中,期间有白色析出物形成。将悬浮液搅拌2h,然后过滤该白色固体并减压浓缩滤液得到535mg粗制产物。将粗制产物溶解在EtOAc中并通过15%$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤。将有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到285mg

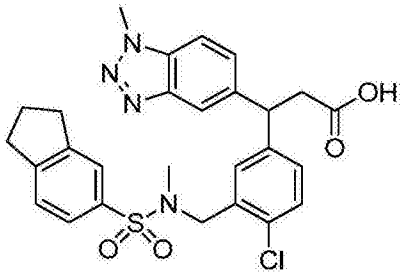
(59%)标题化合物。LC-MS m/z 212.0(M+H)$^+$,0.79min(保留时间)。

[1020] 3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1021] 

[1022] 向在氮气中和在0℃搅拌的3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(111mg,0.31mmol),N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺(123mg,0.58mmol)和ADDP(156mg,0.61mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.15mL,0.61mmol)。将反应混合物在0℃搅拌40min,期间有析出物生成。将混合物在室温搅拌89h。减压除去大部分溶剂。将残余物溶解在EtOAc中,用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤混合物并使滤液吸附在Isolute上,通过硅胶色谱法纯化(Combiflash,12g),以20mL/min进行梯度洗脱,其中历时35min从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并浓缩得到65mg(22%)标题化合物。LC-MS m/z553.2(M+H)$^+$,1.23min(保留时间)。

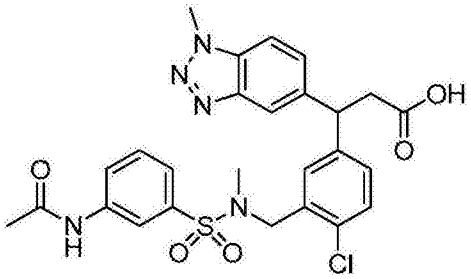
[1023] 3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1024] 

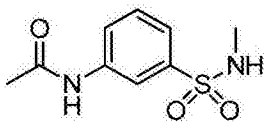
[1025] 向在室温搅拌的3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(65mg,0.12mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中加入LiOH溶液(10mL,10.00mmol)。该溶液变成悬浮液,然后用MeOH(5mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌3h。减压除去大多数MeOH。然后将该溶液通过水稀释,通过Et_2O(12x 10mL)萃取直到LCMS显示大多数副产物被从水层除去。将水层的pH用1N HCl溶液调整至2并用EtOAc(2x 15mL)萃取。合并有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到51mg粗制产物。将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5ìm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,历时10min从10%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)运行至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。将所需的馏分在氮气流中在50℃浓缩,得到40mg(62%)标题化合物。LC-MS m/z 539.3(M+H)$^+$,1.10min(保留时间)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δppm 7.95(s,1H);7.69(s,1H);7.63(d,J=7.78Hz,1H);7.45-7.51(m,2H);7.36-7.43(m,2H);7.24-7.31(m,2H);7.08(dd,J=8.28,1.76Hz,1H);4.73(t,J=7.78Hz,1H);4.30(宽单峰,2H);4.29(s,3H)3.10-3.22(m,2H);3.01(t,J=6.78Hz,4H);2.65(s,3H);2.13-2.23(m,2H)。

[1026] 实施例50

[1027] 3-(3-((3-乙酰氨基-N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)-4-氯苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

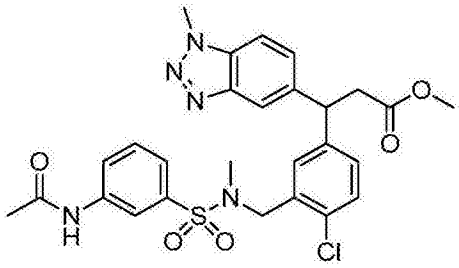
[1028] 

[1029] N-(3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)乙酰胺

[1030] 

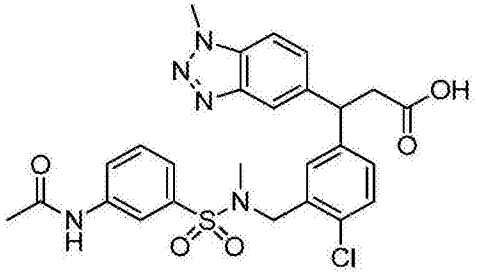
[1031] 在0℃,将甲胺(2.0M于THF中)(2.5mL,5mmol)加至3-乙酰氨基苯-1-磺酰氯(500mg,2.14mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中。将该溶液搅拌2h。减压除去所有溶剂并将残余物溶解在EtOAc中。将该溶液通过水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩滤液得到256mg(52%)标题化合物。LC-MS m/z 229.0$(M+H)^+$,0.46min(保留时间)。

[1032] 3-(3-((3-乙酰氨基-N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)-4-氯苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1033] 

[1034] 向在氮气中和在0℃搅拌的3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(285mg,0.79mmol),N-(3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)乙酰胺(256mg,1.12mmol)和ADDP(400mg,1.58mmol)于THF(7mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.4mL,1.62mmol)。将反应混合物在0℃搅拌40min,期间有析出物生成。将混合物在室温再搅拌21h。减压除去大部分溶剂。将残余物溶解在EtOAc中,用盐水(2x 20mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤混合物并将滤液吸附在Isolute上,然后通过硅胶色谱法纯化(Combiflash,12g),以20mL/min进行梯度洗脱,其中历时35min从100%己烷运行至70%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并浓缩得到592mg(63%)标题化合物。LC-MS m/z 570.1$(M+H)^+$,0.96min(保留时间)。

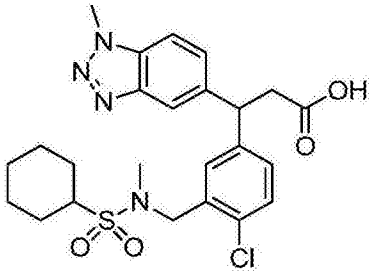
[1035] 3-(3-((3-乙酰氨基-N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)-4-氯苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1036] 

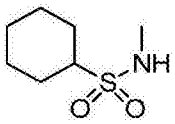
[1037] 向在室温搅拌的3-(3-((3-乙酰氨基-N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)-4-氯苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(592mg,0.50mmol)于MeOH(15mL)中的溶液中加入LiOH溶液(20mL,20.00mmol)。该溶液变成悬浮液并用MeOH(10mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌1h。减压除去大多数MeOH。然后将该混合物用水稀释,用Et_2O(12x 15mL)萃取直到大多数副产物(m/z 219和235)被从水层除去,这是通过LCMS确定的。将水层的pH用1N HCl溶液调整至2并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到172mg粗制产物。将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min用线性梯度进行洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)运行至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。将所需的馏分在氮气流中在50℃浓缩,得到136mg(49%)标题化合物。LC-MS m/z 556.5$(M+H)^+$,0.89min(保留时间)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δppm 8.34(s,1H);8.04(d,J=8.28Hz,1H);7.87(s,2H);7.44-7.62(m,3H);7.34(d,J=8.53Hz,1H);7.25(d,J=8.28Hz,1H);7.07(d,J=8.03Hz,1H);4.68(t,J=7.78Hz,1H);4.39(s,2H);4.30(s,3H);3.06-3.19(m,2H);2.71(s,3H);2.24(s,3H)。

[1038] 实施例51

[1039] 3-(4-氯-3-((N-甲基环己烷磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

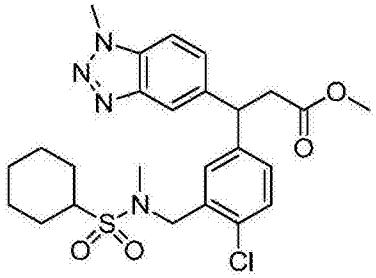
[1040] 

[1041] N-甲基环己烷磺酰胺

[1042] 

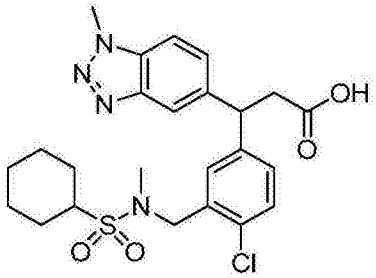
[1043] 在0℃,将甲胺(2.0M于THF中)(2.5mL,5mmol)加至环己烷磺酰氯(0.40mL,2.46mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中。将该溶液搅拌20h。将混合物用DCM稀释并用10%$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤,通过$MgSO_4$干燥有机层,过滤并减压浓缩滤液得到380mg(87%)标题化合物。LC-MS m/z 177.9$(M+H)^+$,0.57min(保留时间)。

[1044] 3-(4-氯-3-((N-甲基环己烷磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1045] 

[1046] 向在氮气中的和在0℃搅拌的3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(137mg,0.38mmol),N-甲基环己烷磺酰胺(183mg,1.03mmol)和ADDP(207mg,0.82mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.2mL,0.81mmol)。将反应混合物在0℃搅拌40min,期间有析出物生成。将混合物在室温搅拌66h。减压除去大部分溶剂。将残余物溶解在EtOAc中,用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤混合物并使滤液吸附在Isolute上,通过硅胶色谱法纯化(Combiflash,12g),以20mL/min用梯度进行洗脱,其中历时35min从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并浓缩得到82mg(42%)标题化合物。LC-MS m/z 519.1 $(M+H)^+$,1.16min(保留时间)。

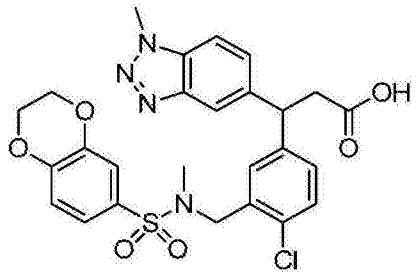
[1047] 3-(4-氯-3-((N-甲基环己烷磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1048] 

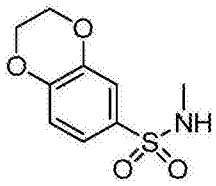
[1049] 向在室温搅拌的3-(4-氯-3-((N-甲基环己烷磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(82mg,0.15mmol)于MeOH(4mL)中的溶液中加入LiOH溶液(10mL,10.00mmol)。该溶液变成悬浮液,然后用MeOH(6mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌1h 40min。减压除去大多数MeOH。将水层的pH用1N HCl溶液调整至2并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩滤液得到93mg粗制产物。将粗制产物溶解在DMSO(4mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min用线性梯度进行洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)运行至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。将所需的馏分在氮气流中在50℃浓缩,得到55mg(69%)标题化合物。LC-MS m/z 505.1 $(M+H)^+$,1.06min(保留时间)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$-d) δppm 7.95(s,1H);7.51(d,J=1.76Hz,1H);7.42-7.47(m,1H);7.35-7.40(m,1H);7.26-7.31(m,1H);7.08(dd,J=8.28,2.01Hz,1H);4.74(t,J=7.91Hz,1H);4.50(s,2H);4.26(s,3H);3.10-3.24(m,2H);2.99(tt,J=12.02,3.29Hz,1H);2.81(s,3H);2.14(d,J=11.80Hz,2H);1.90(d,J=11.29Hz,2H);1.72(d,J=8.28Hz,1H);1.52-1.65(m,2H);1.17-1.35(m,3H)。

[1050] 实施例52

[1051] 3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

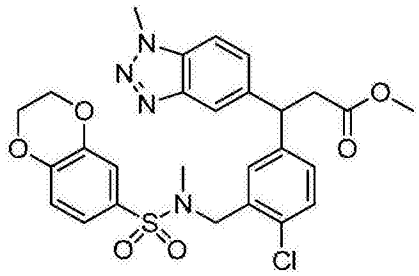
[1052] 

[1053] N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰胺

[1054] 

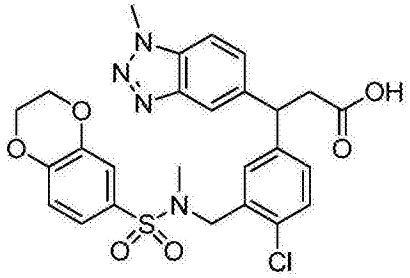
[1055] 在0℃,将甲胺(2.0M于THF中)(2.5mL,5mmol)加至2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰氯(500mg,1.92mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中。将该溶液搅拌2h。将混合物用DCM稀释并用10%$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤,通过$MgSO_4$干燥有机层,过滤并减压浓缩滤液得到436mg粗制产物。将该粗制产物吸附在Isolute上并通过Combiflash(12g)纯化,以20mL/min进行梯度洗脱,其中历时35min从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并浓缩得到403mg(85%)标题化合物。LC-MS m/z229.9$(M+H)^+$,0.60min(保留时间)。

[1056] 3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1057] 

[1058] 在氮气中,向在0℃搅拌的3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(106mg,0.30mmol),N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰胺(136mg,0.59mmol)和ADDP(158mg,0.62mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.2mL,0.81mmol)。将反应混合物在0℃搅拌40min,期间有析出物形成。将混合物在室温搅拌63h。减压除去大部分溶剂。将残余物溶解在EtOAc中,用盐水(2x 15mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤。使滤液吸附在Isolute上并通过硅胶色谱法纯化(Combiflash,12g),以20mL/min进行梯度洗脱,其中历时40min从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并浓缩得到45mg(27%)标题化合物。LC-MS m/z 571.1$(M+H)^+$,1.11min(保留时间)。

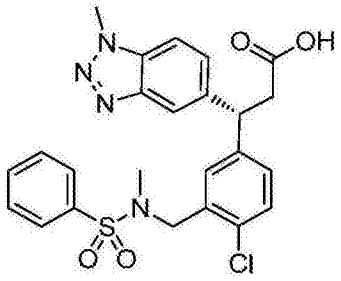
[1059] 3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1060] 

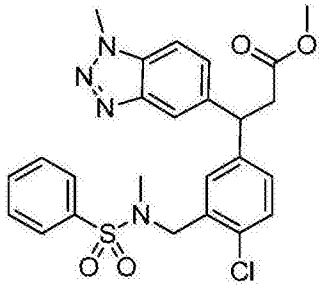
[1061] 向在室温搅拌的3-(4-氯-3-((N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(45mg,0.08mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中加入LiOH溶液(5mL,5.00mmol)。该溶液变成悬浮液,然后用MeOH(5mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌1h 40min。减压除去大多数MeOH。加入水稀释溶液,然后用Et_2O(4x 15mL)萃取直到LCMS显示已从水层除去副产物(m/z:219和235)。然后用1N HCl溶液将水层的pH调整至2,并用EtOAc(3x 20mL)稀释。合并有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩滤液得到32mg粗制产物。将粗制产物溶解在DMSO(3mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18 S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)运行至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。将所需的馏分在氮气流中在50℃浓缩,得到16mg(37%)标题化合物。LC-MS m/z 557.1$(M+H)^+$,1.01min(保留时间)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δppm 7.98(s,1H);7.46-7.52(m,2H);7.33-7.42(m,3H);7.26(s,1H);7.08(dd,J=8.28,2.01Hz,1H);7.02(d,J=8.53Hz,1H);4.74(t,J=7.78Hz,1H);4.32-4.39(m,4H);4.31(s,5H);3.11-3.25(m,2H);2.66(s,3H)。

[1062] 实施例53

[1063] (3R)-3-{4-氯-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

[1064] 

[1065] (R)-3-(4-氯-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

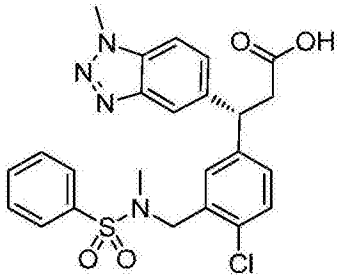
[1066] 

[1067] 在0℃,向3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(0.485g,1.348mmol),N-甲基苯磺酰胺(0.243g,1.419mmol)和ADDP

(0.715g,2.83mmol)于THF中(18mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.75mL,3.04mmol)。添加后,颜色从深橙色变为较浅的黄色。移去冰浴并使溶液在室温搅拌15h,期间有析出物形成。除去上清液并将该溶液用丙酮和EtOAc稀释,用水(2x)、盐水(1x)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到1.427g黄色油状物。将该油状物吸附在Isolute上并通过硅胶色谱法纯化得到0.522g白色固体。

[1068] 使该固体经历手性SFC HPLC拆分,得到0.106g(R)-3-(4-氯-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯,其为白色固体。LC-MS m/z 513.2$(M+H)^+$,515.2$(M+H+2)^+$,1.07min(保留时间)。

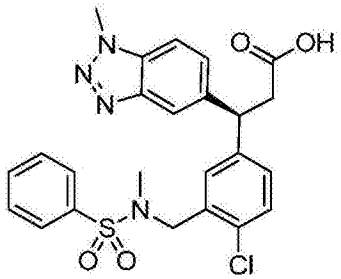
[1069] (3R)-3-{4-氯-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

[1070] 

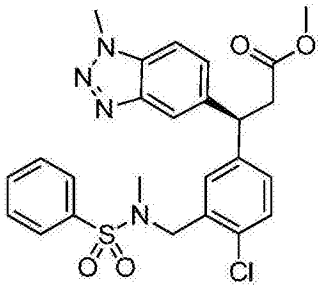
[1071] 在室温,向(R)-3-(4-氯-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(0.177g,0.345mmol)于MeOH(15mL)和THF(1mL)中的溶液中加入1M LiOH溶液(16mL,16.00mmol)。添加后,加入MeOH(10mL)。将所得悬浮液保持在室温。1小时20分钟后,将反应混合物酸化至pH 1-2并将溶液用EtOAc稀释。将有机相用水(2x)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到0.148g浅黄色固体。将该物质溶解在氯仿中并浓缩(3x),得到0.137标题化合物,其为浅黄色固体。LC-MS m/z 499.4$(M+H)^+$,501.4$(M+H+2)^+$,1.03min(保留时间)。

[1072] 实施例54

[1073] (3S)-3-{4-氯-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

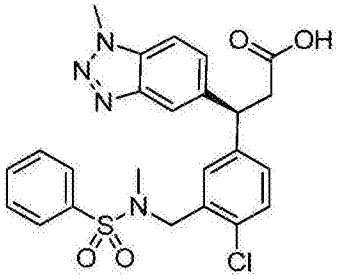
[1074] 

[1075] (S)-3-(4-氯-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1076] 

[1077] 手性SFC HPLC拆分3-(4-氯-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯得到0.113g(S)-3-(4-氯-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯,其为白色固体。LC-MS m/z 513.2(M+H)$^+$,515.2(M+H+2)$^+$,1.08min(保留时间)。

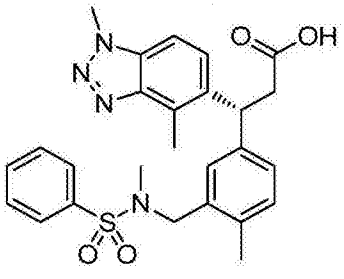
[1078] (3S)-3-{4-氯-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

[1079] 

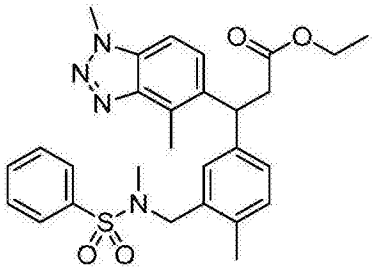
[1080] 在室温,向(S)-3-(4-氯-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(0.180g,0.351mmol)于MeOH(15mL)和THF(1mL)中的溶液中加入1M LiOH溶液(16mL,16.00mmol)。将所得悬浮液用MeOH(10mL)稀释。在室温1小时20分钟后,将反应混合物酸化至pH 1-2并将溶液用EtOAc稀释。将有机相用水(2x)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到0.156g浅黄色固体。将该物质溶解在氯仿中并浓缩(3x),得到0.141g标题化合物,其为浅黄色固体。LC-MS m/z 499.4(M+H)$^+$,501.4(M+H+2)$^+$,1.03min(保留时间)。

[1081] 实施例55

[1082] (3R)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸

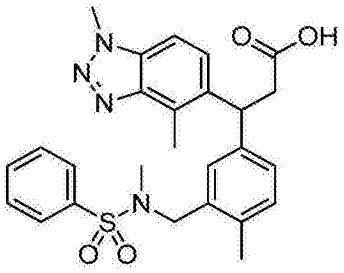
[1083] 

[1084] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1085] 

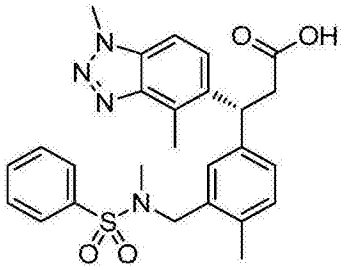
[1086] 在0℃，向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.5g,1.361mmol)，N-甲基苯磺酰胺(0.238g,1.390mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.689g,2.73mmol)于THF中(15mL)中的溶液中加入三-正丁基膦(0.7mL,2.84mmol)。添加后，移去冰浴并在室温继续搅拌。16h后，将反应混合物用EtOAc和丙酮稀释，吸附在Isolute上，通过硅胶色谱法纯化得到0.578g白色固体。LC-MS m/z 521.4 $(M+H)^+$，1.16min(保留时间)。

[1087] 3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸

[1088] 

[1089] 在室温，向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(0.578g,1.110mmol)于MeOH(50mL)中的溶液中加入1M LiOH溶液(50mL,50.0mmol)。将所得悬浮液用MeOH(50.0mL)稀释得到近乎均质的溶液。使所得混合物在室温搅拌。1小时15分钟后，将混合物酸化至pH 1-2并用EtOAc稀释。将溶液用水萃取并将有机相用盐水(1x)洗涤，用$MgSO_4$干燥并浓缩得到0.587g白色固体。将该固体吸收在EtOAc中并用饱和$NaHCO_3$溶液萃取。将水相用EtOAc进一步萃取，然后用6N HCl酸化至pH 1-2并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥并浓缩得到0.513g白色固体。使该固体经历手性SFCHPLC拆分而无需进一步纯化。

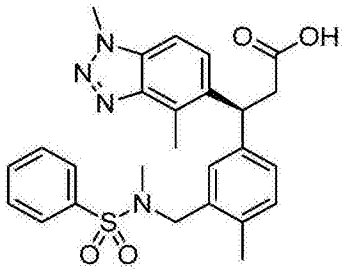
[1090] (3R)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸

[1091] 

[1092] 标题化合物是通过手性SFC拆分3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸得到的，得到0.156g灰白色固体。LC-MS m/z 493.4 $(M+H)^+$，0.98min(保留时间)。

[1093] 实施例56

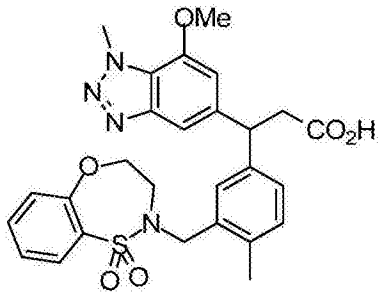
[1094] (3S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸

[1095] 

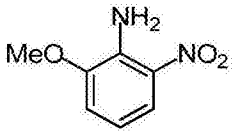
[1096] 标题化合物是通过手性SFC拆分3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸得到的,得到0.156g灰白色固体。LC-MS m/z 493.4(M+H)$^+$,0.98min(保留时间)。

[1097] 实施例57

[1098] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

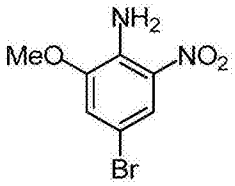
[1099] 

[1100] 2-甲氧基-6-硝基苯胺

[1101] 

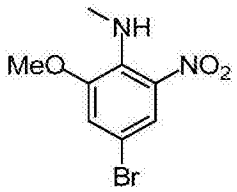
[1102] 向溶解在DMF(35mL)中的2-氨基-3-硝基苯酚(2.55g,16.55mmol)的溶液中加入碳酸钾(2.52g,18.20mmol)。将混合物搅拌5min,然后加入MeI(1.138mL,18.20mmol)并使反应混合物在室温搅拌2h。加入水(75mL)以淬灭反应,过滤收集析出的产物,用水洗涤,得到2.26g 2-甲氧基-6-硝基苯胺(81%)。LC-MS m/z 168.9(M+H)$^+$,0.74(保留时间)。

[1103] 4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯胺

[1104] 

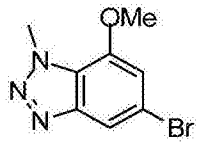
[1105] 向溶解在AcOH(50mL)中的2-甲氧基-6-硝基苯胺(2.26g,13.44mmol)的溶液中加入NaOAc(1.654g,20.16mmol)和溴(0.762mL,14.78mmol),将混合物在室温搅拌30min。加入水(75mL)以淬灭反应,过滤收集析出的产物,用水洗涤并真空干燥得到2.78g 4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯胺(84%)。LC-MS m/z 246.9/248.9(M+H)$^+$,0.93(保留时间)。

[1106] 4-溴-2-甲氧基-N-甲基-6-硝基苯胺

[1107] 

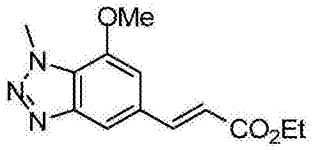
[1108] 在0℃,向溶解在DMF(50mL)中的4-溴-2-甲氧基-6-硝基苯胺(2.76g,11.17mmol)溶液中缓慢加入NaH(300mg,12.50mmol)并将反应混合物搅拌30min。然后加入碘甲烷(0.768mL,12.29mmol)。加入水(60mL)以淬灭反应,过滤收集析出的产物,用水洗涤并真空干燥得到2.82g 4-溴-2-甲氧基-N-甲基-6-硝基苯胺(97%)。LC-MS m/z 260.9/263(M+H)$^+$,1.03(保留时间)。

[1109] 5-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[1110] 

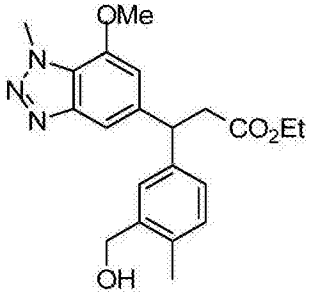
[1111] 向溶解在冰AcOH(100mL,1747mmol)中的4-溴-2-甲氧基-N-甲基-6-硝基苯胺(2.82g,10.80mmol)的溶液中加入锌(4.94g,76mmol),将反应混合物在室温搅拌2小时30分钟。向混合物中加入锌(150mg,2.294mmol)并搅拌溶液直到橙色消失(约30min)。过滤混合物并将固体用EtOAc充分洗涤,然后浓缩滤液得到二胺化合物。将粗制产物溶解在H_2SO_4(10%)(50mL,10.80mmol)中,在0℃,分小份加入$NaNO_2$(0.745g,10.80mmol)并在0℃搅拌1h,45min。加入水(100mL)以淬灭反应,过滤收集析出的产物,用水洗涤并真空干燥得到1.28g 5-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(49%)。LC-MS m/z 241.9/243.9(M+H)$^+$,0.83(保留时间)。

[1112] (E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1113] 

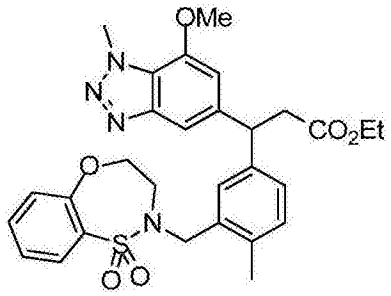
[1114] 向溶解在DMF(15mL)中的5-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(974mg,4.02mmol)的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(2.108mL,12.07mmol),丙烯酸乙基酯(4.29mL,40.2mmol),$Pd(OAc)_2$(271mg,1.207mmol)和三-邻甲苯基膦(980mg,3.22mmol),将反应混合物放在微波中,在150℃保持2h。加入水(50mL)以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。然后将水层用EtOAc萃取两次,将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,浓缩,然后通过硅胶色谱法纯化得到820mg(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(78%)。LC-MS m/z 262(M+H)$^+$,0.90(保留时间)。

[1115] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1116] 

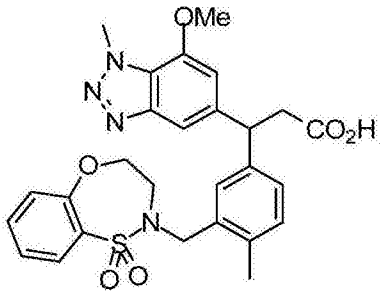
[1117] 向溶解在1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(790mg,3.02mmol)的溶液中加入[RhCl(cod)]$_2$(502mg,0.907mmol)、(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(1506mg,9.07mmol)和Et$_3$N(0.969mL,6.95mmol),将混合物在微波中在150℃加热45min。将混合物溶解在水(25mL)和EtOAc(25mL)中并分离各层。将水层用EtOAc萃取三次,然后将合并的有机层用MgSO$_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到560mg 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(48%)。LC-MS m/z384.1(M+H)$^+$,0.91(保留时间)。

[1118] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1119] 

[1120] 在0℃,向溶解在无水THF(15mL)中的3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(483mg,1.260mmol)的溶液中加入3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(376mg,1.889mmol),(E)-1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(636mg,2.52mmol)和三丁基膦(0.622mL,2.52mmol)。添加结束后,移去冰浴并将反应混合物在室温搅拌21h。将溶液溶解在EtOAc和丙酮(50/50 20mL)中,吸附在Isolute上并除去溶剂。然后将混合物通过硅胶色谱法纯化得到365mg3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(51%)。LC-MS m/z 565.4(M+H)$^+$,1.15(保留时间)。

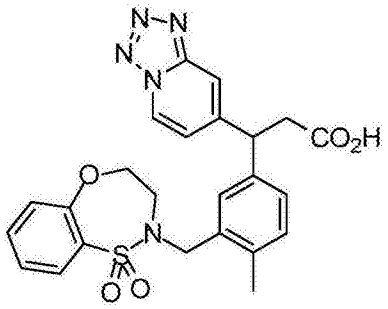
[1121] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1122] 

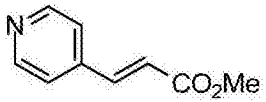
[1123] 向溶解在MeOH(20mL)中的3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(365mg,0.646mmol)的溶液中加入NaOH(1N)(1.293mL,1.293mmol),将混合物在微波中在100℃加热1h。将该溶液用HCl 1N酸化直到pH～2-3,过滤混合物得到3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(311mg,0.580mmol,90%收率)。LC-MSm/z 537.4(M+H)$^+$,0.98(保留时间)。

[1124] 实施例58

[1125] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(四唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸

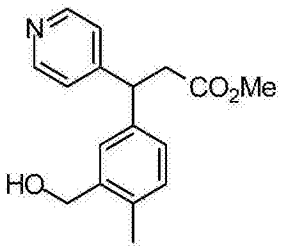
[1126] 

[1127] (E)-3-(吡啶-4-基)丙烯酸甲基酯

[1128] 

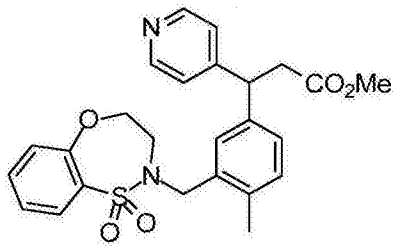
[1129] 在0℃,向溶解在无水THF(10mL)中的2-(二乙氧基磷酰基)乙酸甲基酯(2.033mL,11.20mmol)的溶液中加入溶解在无水THF(10mL)中的2-甲基丙-2-醇化钾(1.257g,11.20mmol),将混合物在氮气气氛中搅拌25min。然后向混合物中加入溶解在无水THF(10mL)中的吡啶-4-甲醛(0.880mL,9.34mmol),在室温搅拌1h。向溶液中加入饱和NH_4Cl溶液(60mL),然后加入EtOAc;分离各层。将水层用EtOAc萃取两次,然后将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并除去溶剂得到1.511g(E)-3-(吡啶-4-基)丙烯酸甲基酯(99%)。LC-MS m/z 163.9(M+H)$^+$,0.41(保留时间)。

[1130] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(吡啶-4-基)丙酸甲基酯

[1131] 

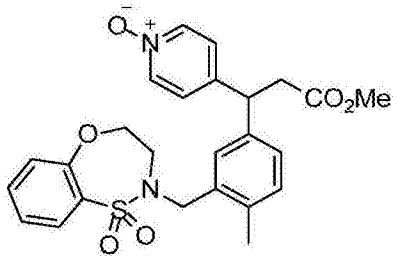
[1132] 向溶解在1,4-二噁烷(6mL)和水(6mL)中的(E)-3-(吡啶-4-基)丙烯酸甲基酯(511mg,3.13mmol)的溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(780mg,4.70mmol),$[RhCl(cod)]_2$(173mg,0.313mmol)和TEA(0.873mL,6.26mmol),将混合物在微波中在100℃加热1h。加入水(10mL)来淬灭反应并加入EtOAc;分离各层。将水层用EtOAc萃取两次;然后将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到360mg 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(吡啶-4-基)丙酸甲基酯(13%)。LC-MS m/z 286.1 $(M+H)^+$,0.54(保留时间)。

[1133] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(吡啶-4-基)丙酸甲基酯

[1134] 

[1135] 在0℃,向溶解在无水THF(7mL)中的搅拌的3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(吡啶-4-基)丙酸甲基酯(360mg,1.262mmol)的溶液中加入3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(264mg,1.325mmol),DIAD(0.491mL,2.52mmol)和$PS-PPh_3$(1.15g,2.52mmol)。在添加结束后,移去冰浴并将混合物在室温搅拌1h。过滤混合物,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到430mg 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(吡啶-4-基)丙酸甲基酯(73%收率)。LC-MS m/z 467.2 $(M+H)^+$,0.79(保留时间)。

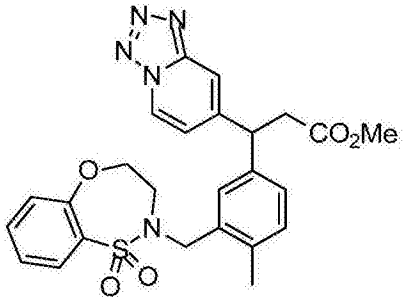
[1136] 4-(1-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吡啶1-氧化物

[1137] 

[1138] 向溶解在MeOH(10mL)中的3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(吡啶-4-基)丙酸甲基酯(430mg,0.922mmol)的溶液中加入单过氧酞酸镁六水合物(456mg,0.922mmol)并将混合物在室温搅拌4h。除去

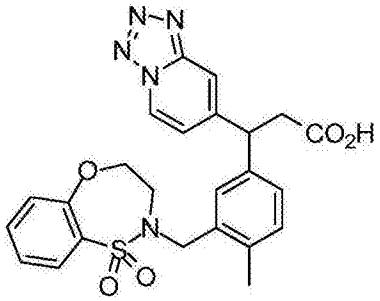
溶剂，将混合物溶解在MeOH中并通过反相色谱法来纯化得到180mg 4-(1-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吡啶1-氧化物(40.5%)。LC-MS m/z 483.1(M+H)$^+$,0.87(保留时间)。

[1139] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(四唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸甲基酯

[1140] 

[1141] 向4-(1-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吡啶1-氧化物(180mg,0.373mmol)中加入叠氮磷酸二苯酯(482μl,2.238mmol)和吡啶(75μl,0.933mmol)，然后将混合物用氮气吹洗并在搅拌的同时在120℃加热30h。加入水(5mL)，然后加入EtOAc并分离各层。将水层用EtOAc萃取两次；然后将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤，浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到96.1mg3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(四唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸甲基酯(28%)。LC-MS m/z 508.2(M+H)$^+$,0.98(保留时间)。

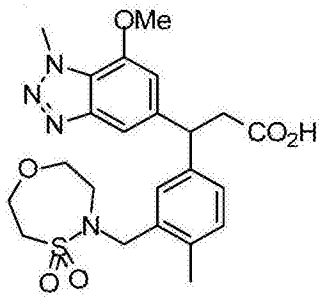
[1142] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(四唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸

[1143] 

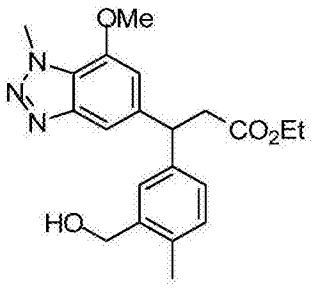
[1144] 向溶解在MeOH(6mL)中的3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(四唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸甲基酯(96.1mg,0.189mmol)的溶液中加入NaOH 1N(0.379mL,0.379mmol)，将混合物在微波中在100℃加热3h。将混合物用HCL 1N酸化直到pH＝2，减压浓缩并在反相HPLC(Sunfire C18,19x100mm,5u柱)上纯化，以18mL/min进行线性洗脱洗脱，历时10min从35%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至65%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移到含有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到13mg 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(四唑并[1,5-a]吡啶-7-基)丙酸(14%)。LC-MS m/z508.2(M+H)$^+$,0.98(保留时间)。

[1145] 实施例59

[1146] 3-(3-((4,4-二氧化-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷-5-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

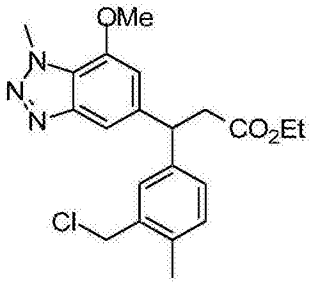
[1147] 

[1148] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1149] 

[1150] 向溶解在1,4-二噁烷(6mL)和水(6.00mL)中的(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(2g,7.65mmol)和(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(3.177g,19.13mmol)的溶液中加入$[RhCl(cod)]_2$(0.863g,1.56mmol)和TEA(4.13mL,31.8mmol),将混合物放在微波中,在100℃保持9h。过滤混合物并用EtOAc洗涤;然后将滤液用水洗涤两次并用盐水洗涤一次。用$MgSO_4$干燥有机层,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到885mg 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(30.2%)。LC-MS m/z 384.1 $(M+H)^+$,0.92(保留时间)。

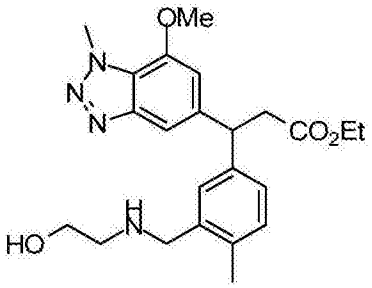
[1151] 3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1152] 

[1153] 向溶解在DCM(6mL)中的3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(416mg,1.085mmol)的溶液中加入亚硫酰氯(0.119mL,1.627mmol),将混合物在室温搅拌。除去溶剂,得到466mg 3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(466mg,1.160mmol,107%收率)。LC-MS m/z 402.1 $(M+H)^+$,1.13(保留时间)。

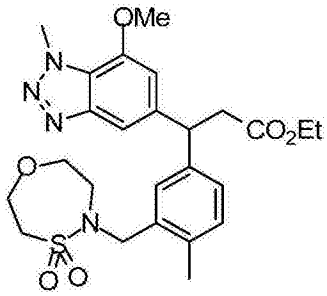
[1154] 3-(3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并

[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1155] 

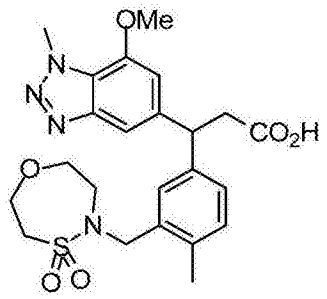
[1156] 向溶解在THF(4mL)中的3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(156.5mg,0.389mmol)的溶液中加入Et_3N(0.133mL,0.974mmol)和乙醇胺(0.177mL,2.92mmol),将混合物在室温搅拌65h。除去溶剂,将混合物溶解在MeOH中并通过反相色谱法来纯化,得到50.8mg 3-(3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(30.6%)。LC-MS m/z427.2$(M+H)^+$,0.70(保留时间)。

[1157] 3-(3-((4,4-二氧化-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷-5-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1158] 

[1159] 向溶解在DCM(1.5mL)中的3-(3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50.8mg,0.119mmol)的溶液中加入Et_3N(0.081mL,0.596mmol)和2-氯乙磺酰氯(0.019mL,0.179mmol)并将混合物在室温搅拌90min。除去溶剂;将混合物用MeOH(1.5mL)溶解并通过反相色谱法来纯化,得到57.5mg 3-(3-((4,4-二氧化-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷-5-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(94%)。LC-MS m/z 517.2$(M+H)^+$,1.01(保留时间)。

[1160] 3-(3-((4,4-二氧化-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷-5-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

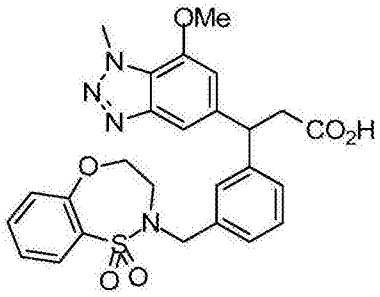
[1161] 

[1162] 向溶解在THF中(2mL)中的3-(3-((4,4-二氧化-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷-5-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

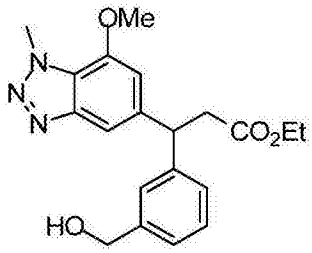
(57.7mg,0.112mmol)的溶液中加入50mg/mL的LiOH溶液(1.336mL,2.79mmol)并将混合物在室温搅拌40h。将混合物用HCl 1N酸化直至pH＝2-3;减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性洗脱,历时10min从25%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至55%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到11.7mg 3-(3-((4,4-二氧化-1,4,5-氧杂硫杂氮杂环庚烷-5-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(21%)。LC-MS m/z 489.2$(M+H)^+$,0.85(保留时间)。

[1163] 实施例60

[1164] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

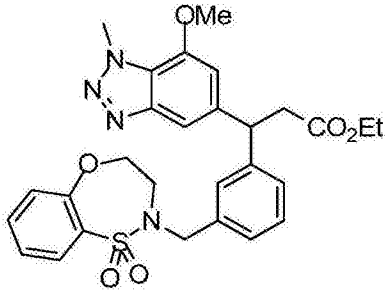
[1165] 

[1166] 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1167] 

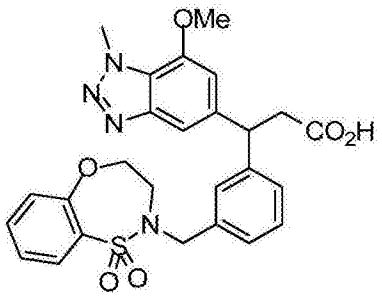
[1168] 向溶解在1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1g,3.83mmol)的溶液中加入(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(1.90g,12.50mmol),$[RhCl(cod)]_2$(0.423g,0.765mmol)和TEA(1.227mL,8.80mmol),将混合物在微波中在150℃加热1h。向混合物中加入水(35mL),将该混合物用EtOAc萃取三次;将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到779mg 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55.1%)。LC-MS m/z 370.0$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

[1169] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1170] 

[1171] 向0℃冷却的溶解在无水THF(2mL)中的3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55.5mg,0.150mmol)的溶液中加入3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(30.8mg,0.155mmol),DIAD(53μl,0.273mmol)和PS-PPh_3(169mg,0.270mmol)并将混合物在0℃搅拌90min。过滤混合物,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到60mg 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(72.5%)。LC-MS m/z 551.3$(M+H)^+$,1.10(保留时间)。

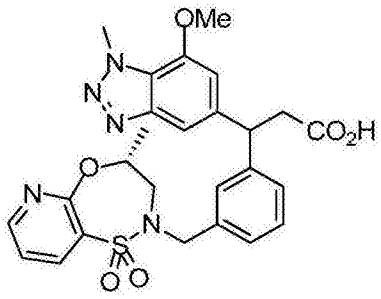
[1172] 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1173] 

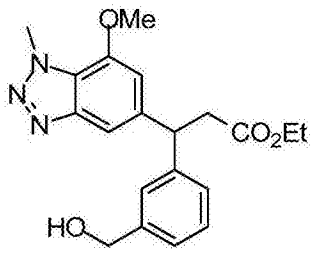
[1174] 向溶解在MeOH(2mL)中的3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(60mg,0.109mmol)的溶液中加入1N NaOH溶液(0.272mL,0.272mmol),将混合物在微波中在100℃加热45min。将混合物用HCl 1N酸化直到pH=2-3,减压浓缩并在反相HPLC上纯化(SunfireC18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从35%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至60%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到10mg 3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(17.56%)。LC-MS m/z 523.2$(M+H)^+$,0.95(保留时间)。

[1175] 实施例61

[1176] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

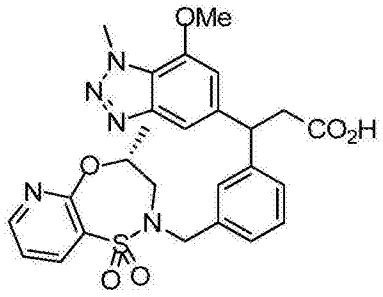
[1177] 

[1178] 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1179] 

[1180] 向溶解在1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1g,3.83mmol)的溶液中加入(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(1.90g,12.50mmol),$[RhCl(cod)]_2$(0.423g,0.765mmol)和TEA(1.227mL,8.80mmol),将混合物在微波中在150℃加热1h。向混合物中加入水(35mL),并将该混合物用EtOAc萃取三次;将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到779mg 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55.1%)。LC-MS m/z 370.0$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

[1181] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

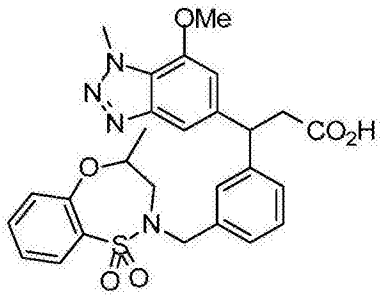
[1182] 

[1183] 在0℃,向搅拌的溶解在无水THF(2mL)中的3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50mg,0.135mmol)的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(31.3mg,0.146mmol)、DIAD(0.078mL,0.400mmol)和PS-PPh_3(253mg,0.405mmol)。在添加结束后,移去冰浴并将混合物在室温搅拌96h。过滤混合物并除去溶剂;然后将混合物溶解在MeOH(2mL)中,加入NaOH 1N(0.406mL,0.406mmol)并将混合物在微波中在100℃加热1h。通过添加HCl 1N将所得混合物酸化直至pH=3,减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从25%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至50%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥

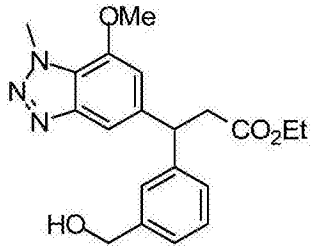
的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到24.3mg所需产物3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(33.4%)。LC-MS m/z 538.3(M+H)$^+$,0.88(保留时间)。

[1184] 实施例62

[1185] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

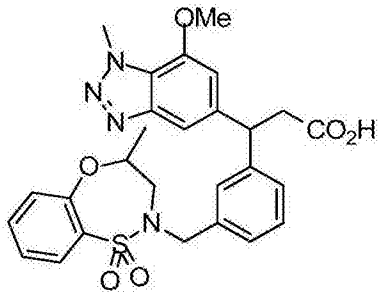
[1186] 

[1187] 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1188] 

[1189] 向溶解在1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1g,3.83mmol)的溶液中加入(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(1.90g,12.50mmol),[RhCl(cod)]$_2$(0.423g,0.765mmol)和TEA(1.227mL,8.80mmol),将混合物在微波中在150℃加热1h。向混合物中加入水(35mL)并将该混合物用EtOAc萃取三次;将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到779mg 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55.1%)。LC-MS m/z 370.0(M+H)$^+$,0.87(保留时间)。

[1190] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1191] 

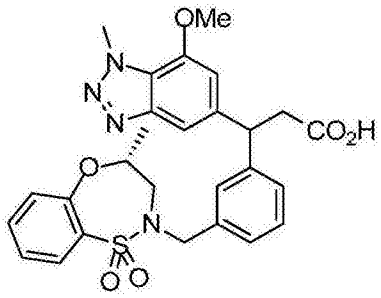
[1192] 在0℃,向搅拌的溶解在无水THF(2mL)中的3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50mg,0.135mmol)的溶液中加入4-甲

基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(53.3mg,0.249mmol),DIAD(0.088mL,0.400mmol)和PS-PPh_3(169mg,0.271mmol)。20min后移去冰浴并将混合物在室温搅拌50h。过滤混合物,浓缩,溶解在MeOH(2mL)中;然后加入NaOH 1N(1.088mL,1.088mmol)并将混合物在微波中在100℃加热2h(1h后34-10)。

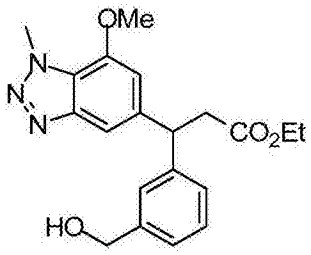
[1193] 将所得混合物用HCl 6N(182mL)酸化,然后加入HCl 1N直至pH=2。将所得混合物减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从35%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至65%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥,然后蒸发降低体积,然后进行纯化,得到27.7mg 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(38.1%)。LC-MSm/z 537.2$(M+H)^+$,0.98(保留时间)。

[1194] 实施例63

[1195] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1196] 

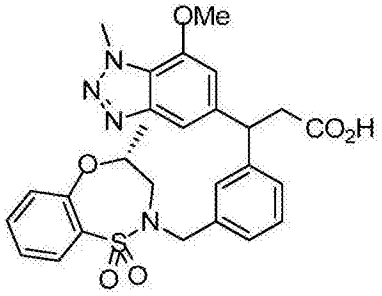
[1197] 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1198] 

[1199] 向溶解在1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1g,3.83mmol)的溶液中加入(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(1.90g,12.50mmol)、$[RhCl(cod)]_2$(0.423g,0.765mmol)和TEA(1.227mL,8.80mmol),将混合物在微波中在150℃加热1h。向混合物中加入水(35mL)并将该混合物用EtOAc萃取三次;将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到779mg 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55.1%)。

[1200] LC-MS m/z 370.0$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

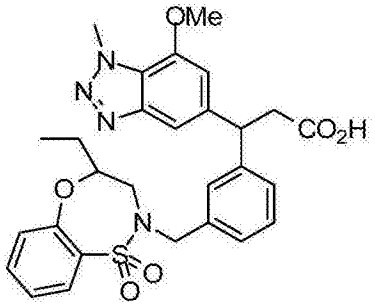
[1201] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1202] 

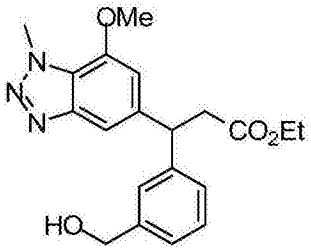
[1203] 在0℃，向溶解在无水THF(2mL)中的3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(40mg,0.108mmol)的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(23.09mg,0.108mmol)、DIAD(0.040mL,0.206mmol)和PS-PPh_3(135mg,0.217mmol)。添加结束后移去冰浴并将混合物在室温搅拌1h。过滤混合物，浓缩，溶解在MeOH(2mL)中，然后加入NaOH 1N(0.434mL,0.434mmol)，将混合物在微波中在100℃加热2h。将所得混合物用HCl 1N酸化直至pH＝2，减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱)，以18mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从35％CH_3CN/H_2O(0.1％甲酸)运行至65％CH_3CN/H_2O(0.1％甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到21.9mg 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(37.7％)。LC-MS m/z 537.2$(M+H)^+$,1.01(保留时间)。

[1204] 实施例64

[1205] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1206] 

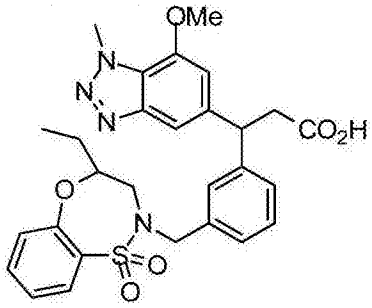
[1207] 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1208] 

[1209] 向溶解在1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1g,3.83mmol)的溶液中加入(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(1.90g,12.50mmol)、$[RhCl(cod)]_2$(0.423g,0.765mmol)和TEA(1.227mL,8.80mmol)，将

混合物在微波中在150℃加热1h。向混合物中加入水(35mL)并将该混合物用EtOAc萃取三次;将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到779mg 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55.1%)。LC-MS m/z 370.0$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

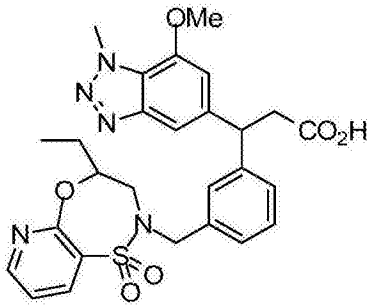
[1210] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1211] 

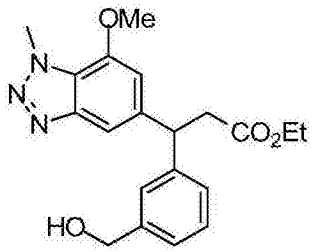
[1212] 在0℃,向搅拌的溶解在无水THF(2mL)中的3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(40mg,0.108mmol)的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(25.8mg,0.114mmol)、DIAD(0.042mL,0.217mmol)和PS-PPh_3(135mg,0.217mmol)。添加结束后移去冰浴并将混合物在室温搅拌1h。过滤混合物,浓缩,溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH 1N(0.541mL,0.541mmol),将混合物放置在微波中在100℃保持1h。将混合物用HCl 1N酸化直至pH=2-3,减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从40%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至65%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到21.3mg 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(35.7%)。LC-MS m/z 551.2$(M+H)^+$,1.01(保留时间)。

[1213] 实施例65

[1214] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

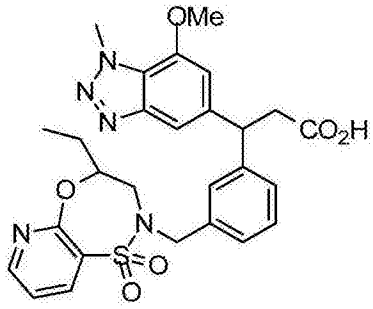
[1215] 

[1216] 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1217] 

[1218] 向溶解在1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1g,3.83mmol)的溶液中加入(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(1.90g,12.50mmol),$[RhCl(cod)]_2$(0.423g,0.765mmol)和TEA(1.227mL,8.80mmol),将混合物在微波中在150℃加热1h。向混合物中加入水(35mL)并将该混合物用EtOAc萃取三次;将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到779mg 3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55.1%)。LC-MS m/z 370.0$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

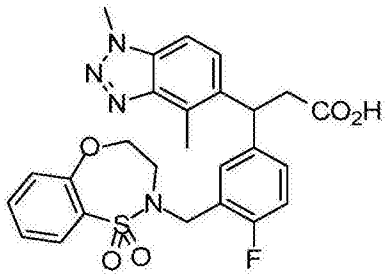
[1219] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1220] 

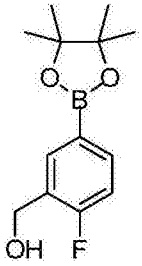
[1221] 在0℃,向溶解在无水THF(2mL)中的搅拌的3-(3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(40mg,0.108mmol)的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(26.0mg,0.114mmol),DIAD(0.042mL,0.217mmol)和$PS-PPh_3$(135mg,0.217mmol)。添加结束后移去冰浴并将溶液在室温搅拌1h。过滤混合物,浓缩,溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH 1N(0.541mL,0.541mmol),将混合物在微波中在100℃加热1h。通过加入HCl 1N将混合物酸化直至pH=2-3,减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min线性梯度进行洗脱,其中历时10min从30%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至55%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到18.3mg 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(30.6%)。LC-MS m/z 552.2$(M+H)^+$,0.89(保留时间)。

[1222] 实施例66

[1223] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸

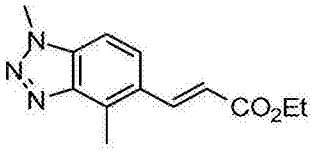
[1224] 

[1225] (2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇

[1226] 

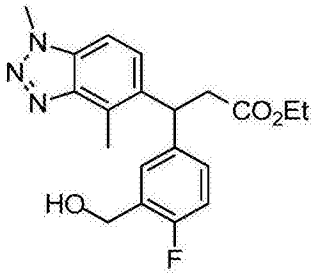
[1227] 将溶解在1,4-二噁烷(15mL)中的(5-溴-2-氟苯基)甲醇(1046mg,5.10mmol)的悬浮液用乙酸钾(1903mg,19.39mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(1555mg,6.12mmol)处理并在氮气中放置10min,然后加入$(PPh_3)_2PdCl_2$(215mg,0.306mmol),接着将混合物(由于体积的原因,该混合物被分装在2个20mL微波小瓶中)放置在微波中在120℃保持30min。将合并的溶液用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤;然后将深色混合物用水洗涤三次和用盐水洗涤一次,用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到762mg(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(59.2%)。LC-MS m/z 235.0$(M-18)^+$,0.94(保留时间)。

[1228] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1229] 

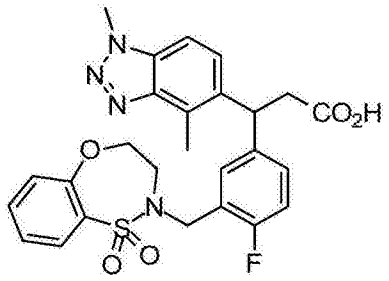
[1230] 向溶解在DMF(14mL)中的5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1000mg,4.42mmol)的溶液中加入丙烯酸乙基酯(4.24mL,39.8mmol),DIPEA(2.70mL,15.48mmol),三-邻甲苯基膦(539mg,1.769mmol)和$Pd(OAc)_2$(199mg,0.885mmol),将该溶液在微波中在100℃加热3h。将所得混合物用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤,然后用水洗涤两次和用盐水洗涤一次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到627.3mg(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(57.8%)。LC-MS m/z 246.0$(M+1)^+$,0.85(保留时间)。

[1231] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1232] 

[1233] 向溶解在1,4-二噁烷(9mL)和水(6mL)的(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(490mg,1.998mmol)和(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(762mg,3.02mmol)的溶液中加入$[RhCl(cod)]_2$(65mg,0.132mmol)和TEA(0.557mL,4.00mmol),将混合物在微波中在100℃加热1h。过滤所得混合物,溶解在水(10mL)和EtOAc中并分离各层。然后将该混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到400mg 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯(53.9%)。LC-MS m/z 372.2$(M+1)^+$,0.84(保留时间)。

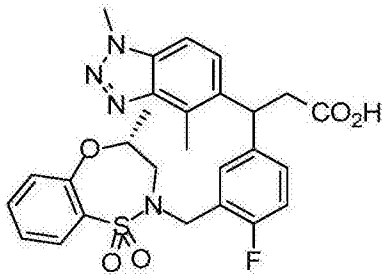
[1234] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸

[1235] 

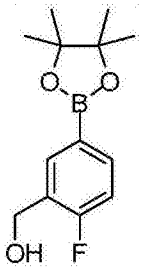
[1236] 在0℃,向溶解在无水THF(3mL)中的搅拌的3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯(40mg,0.108mmol)的溶液中加入3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(22.53mg,0.113mmol)、DIAD(0.042mL,0.215mmol)和$PS-PPh_3$(135mg,0.215mmol)。添加结束后移去冰浴并将混合物在室温搅拌1h 45min。过滤混合物,浓缩,溶解在MeOH(2mL)中并加入NaOH 1N(0.538mL,0.538mmol),然后将混合物在微波中在100℃加热1h。将所得混合物用HCl 1N酸化直至pH=2-3,减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从35%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至60%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到17.9mg 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸(31.7%)。LC-MS m/z 525.3$(M+1)^+$,0.94(保留时间)。

[1237] 实施例67

[1238] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

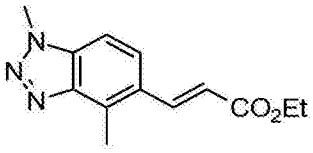
[1239] 

[1240] (2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇

[1241] 

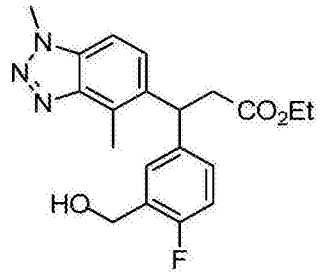
[1242] 将溶解在1,4-二噁烷(15mL)中的(5-溴-2-氟苯基)甲醇(1046mg,5.10mmol)的悬浮液用乙酸钾(1903mg,19.39mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(1555mg,6.12mmol)处理并在氮气中放置10min,然后加入$(PPh_3)_2PdCl_2$(215mg,0.306mmol),接着将混合物(由于体积原因将其分装在2个20mL的微波小瓶中)放置在微波中在120℃保持30min。将合并的溶液用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤;然后将深色混合物用水洗涤三次和用盐水洗涤一次,用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到762mg(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(59.2%)。LC-MS m/z 235.0$(M-18)^+$,0.94(保留时间)。

[1243] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1244] 

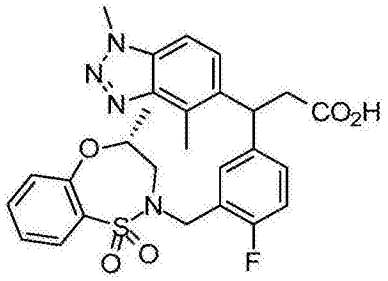
[1245] 向溶解在DMF(14mL)中的5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1000mg,4.42mmol)的溶液中加入丙烯酸乙基酯(4.24mL,39.8mmol),DIPEA(2.70mL,15.48mmol),三-邻甲苯基膦(539mg,1.769mmol)和$Pd(OAc)_2$(199mg,0.885mmol),将该溶液在微波中在100℃加热3h。将所得混合物用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤,然后用水洗涤两次和用盐水洗涤一次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到627.3mg(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(57.8%)。LC-MS m/z 246.0$(M+1)^+$,0.85(保留时间)。

[1246] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1247] 

[1248] 向溶解在1,4-二噁烷(9mL)和水(6mL)中的(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(490mg,1.998mmol)和(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(762mg,3.02mmol)的溶液中加入[RhCl(cod)]$_2$(65mg,0.132mmol)和TEA(0.557mL,4.00mmol),将混合物在微波中在100℃加热1h。过滤所得混合物,溶解在水(10mL)和EtOAc中并分离各层。然后将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到400mg 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯(53.9%)。LC-MSm/z 372.2$(M+1)^+$,0.84(保留时间)。

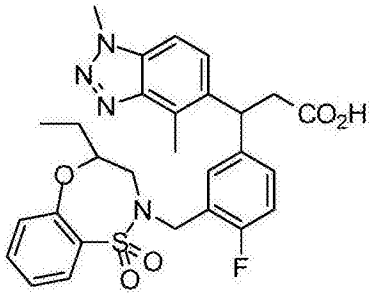
[1249] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1250] 

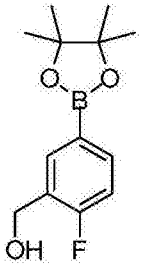
[1251] 在0℃,向溶解在无水THF(2mL)中的搅拌的3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯(40.9mg,0.110mmol)的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(24.66mg,0.116mmol),(E)-二氮烯-1,2-二羧酸二异丙基酯(0.043mL,0.220mmol)和PS-PPh_3(138mg,0.220mmol)。20min后移去冰浴,将混合物在室温搅拌18h。过滤混合物,浓缩,溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH 1N(0.551mL,0.551mmol),将混合物在微波中在100℃加热1h。通过加入HCl 1N来酸化混合物,直至pH=2-3,减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从35%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至65%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到7.4mg 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(12.48%)。LC-MSm/z 532.2$(M+1)^+$,0.99(保留时间)。

[1252] 实施例68

[1253] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸

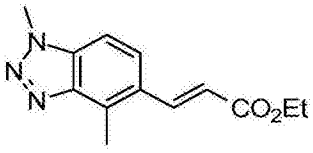
[1254] 

[1255] (2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇

[1256] 

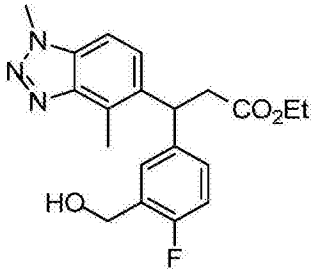
[1257] 将溶解在1,4-二噁烷(15mL)中的(5-溴-2-氟苯基)甲醇(1046mg,5.10mmol)的悬浮液用乙酸钾(1903mg,19.39mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(1555mg,6.12mmol)处理并在氮气中放置10min,然后加入$(PPh_3)_2PdCl_2$(215mg,0.306mmol),接着将混合物(由于体积原因将其分装在2个20mL的微波小瓶中)放置在微波中在120℃保持30min。将合并的溶液用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤;然后将深色混合物用水洗涤三次和用盐水洗涤一次,用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到762mg(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(59.2%)。LC-MS m/z 235.0$(M-18)^+$,0.94(保留时间)。

[1258] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1259] 

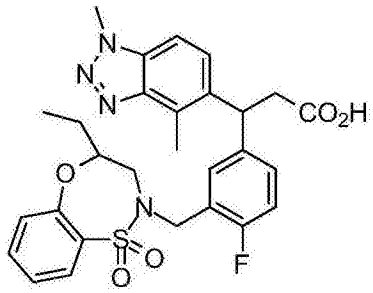
[1260] 向溶解在DMF(14mL)中的5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1000mg,4.42mmol)的溶液中加入丙烯酸乙基酯(4.24mL,39.8mmol),DIPEA(2.70mL,15.48mmol),三-邻甲苯基膦(539mg,1.769mmol)和$Pd(OAc)_2$(199mg,0.885mmol),将该溶液在微波中在100℃加热3h。将所得混合物用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤,然后用水洗涤两次和用盐水洗涤一次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到627.3mg(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(57.8%)。LC-MS m/z 246.0$(M+1)^+$,0.85(保留时间)。

[1261] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1262] 

[1263] 向溶解在1,4-二噁烷(9mL)和水(6mL)中的(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(490mg,1.998mmol)和(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(762mg,3.02mmol)的溶液中加入[RhCl(cod)]$_2$(65mg,0.132mmol)和TEA(0.557mL,4.00mmol),将混合物在微波中在100℃加热1h。过滤所得混合物,溶解在水(10mL)和EtOAc中并分离各层。然后将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到400mg 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯(53.9%)。LC-MSm/z 372.2$(M+1)^+$,0.84(保留时间)。

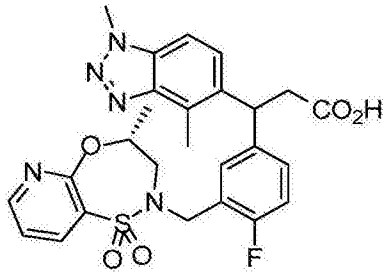
[1264] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸

[1265] 

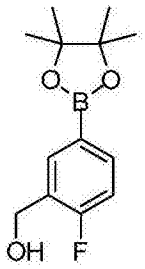
[1266] 在0℃,向搅拌的溶解在无水THF(2mL)中的3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯(40mg,0.108mmol)的溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(25.7mg,0.113mmol),DIAD(0.042mL,0.215mmol)和PS-PPh_3(135mg,0.215mmol)。10min后移去冰浴,将混合物在室温搅拌4h。过滤混合物,浓缩,溶解在MeOH(2.000mL)中,然后加入NaOH 1N(0.538mL,0.538mmol),将混合物在微波中在100℃加热45min。通过加入HCl 1N来酸化所得混合物直至pH=2-3,减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从25%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至50%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到27.1mg 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-氟苯基)丙酸(45.5%)。LC-MS m/z 553.2$(M+1)^+$,1.05(保留时间)。

[1267] 实施例69

[1268] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

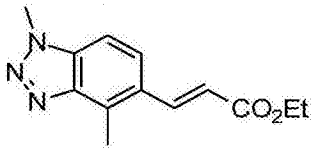
[1269] 

[1270] (2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇

[1271] 

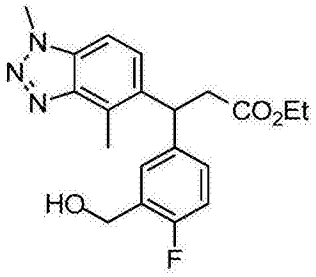
[1272] 将溶解在1,4-二噁烷(15mL)中的(5-溴-2-氟苯基)甲醇(1046mg,5.10mmol)的悬浮液用乙酸钾(1903mg,19.39mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(1555mg,6.12mmol)处理并在氮气中放置10min,然后加入$(PPh_3)_2PdCl_2$(215mg,0.306mmol),然后将混合物(由于体积原因将其分装在2个20mL的微波小瓶中)放置在微波中在120℃保持30min。将合并的溶液用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤;然后将深色混合物用水洗涤三次和用盐水洗涤一次,用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到762mg(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(59.2%)。LC-MS m/z 235.0$(M-18)^+$,0.94(保留时间)。

[1273] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1274] 

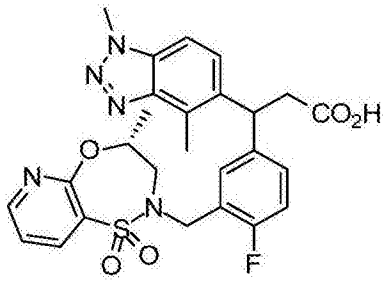
[1275] 向溶解在DMF(14mL)中的5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1000mg,4.42mmol)的溶液中加入丙烯酸乙基酯(4.24mL,39.8mmol)、DIPEA(2.70mL,15.48mmol),三-邻甲苯基膦(539mg,1.769mmol)和$Pd(OAc)_2$(199mg,0.885mmol),将该溶液在微波中在加热100℃for 3h。将所得混合物用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤,然后用水洗涤两次和用盐水洗涤一次。将合并的有机层用干燥$MgSO_4$,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到627.3mg(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(57.8%)。LC-MS m/z 246.0$(M+1)^+$,0.85(保留时间)。

[1276] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1277] 

[1278] 向溶解在1,4-二噁烷(9mL)和水(6mL)中的(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(490mg,1.998mmol)和(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(762mg,3.02mmol)的溶液中加入$[RhCl(cod)]_2$(65mg,0.132mmol)和TEA(0.557mL,4.00mmol),将混合物在微波中在100℃加热1h。过滤所得混合物,溶解在水(10mL)和EtOAc中并分离各层。然后将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化得到400mg 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯(53.9%)。LC-MS m/z 372.2 $(M+1)^+$,0.84(保留时间)。

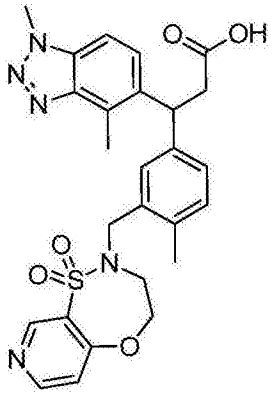
[1279] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1280] 

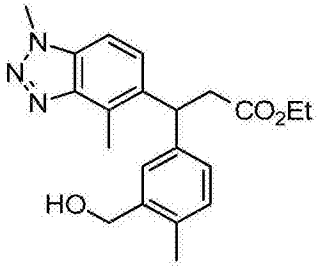
[1281] 在0℃,向溶解在无水THF(2mL)中的3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)丙酸乙基酯(40mg,0.108mmol)的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(25mg,0.117mmol)、DIAD(0.042mL,0.215mmol)和$PS-PPh_3$(135mg,0.215mmol)。10min后移去冰浴并将混合物在室温搅拌2h 30min。浓缩混合物,溶解在MeOH(2.000mL)中,将混合物在微波中在100℃加热1h。通过加入HCl 1N将所得混合物酸化直至pH=2-3,然后将该混合物减压浓缩并在反相HPLC上纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从30%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)运行至55%CH_3CN/H_2O(0.1%甲酸)。收集所需馏分并通过V10溶剂蒸发仪干燥。将经干燥的馏分转移至装有MeCN的小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到28.5mg所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(49.0%)。LC-MS m/z 540.2 $(M+1)^+$,0.84(保留时间)。

[1282] 实施例70

[1283] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[1284] 

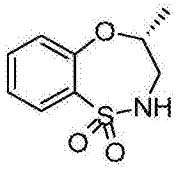
[1285] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1286] 

[1287] 将(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(400mg,1.631mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5mL)用(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(406mg,2.446mmol),Et_3N(0.341mL,2.446mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(45.1mg,0.082mmol)处理。将所得反应混合物在95℃搅拌90min。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱纯化产物(40g),使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行的梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min30%至100%,得到410mg(68.4%)标题化合物。

[1288] LC-MS m/z 368.2$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

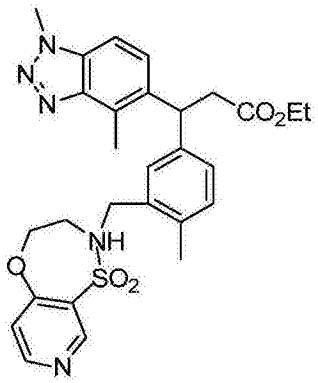
[1289] (R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[1290] 

[1291] 将(R)-1-氨基丙-2-醇(0.198mL,2.57mmol)/THF(5mL)和水(1.250mL)用K_2CO_3(355mg,2.57mmol)处理,然后用2-氟苯-1-磺酰氯(0.340mL,2.57mmol)缓慢处理。将所得反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2*10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩得到690mg粗制(R)-2-氨基-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺。将(R)-2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(690mg,2.96mmol)/DMSO(4mL)加至KOt-Bu(996mg,8.87mmol),然后在80℃加热2h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用HCl(1N)酸化至pH 7,用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到525mg(83%)标题化合物。LC-MS m/z 214.0$(M+H)^+$,0.58(保留时间)。

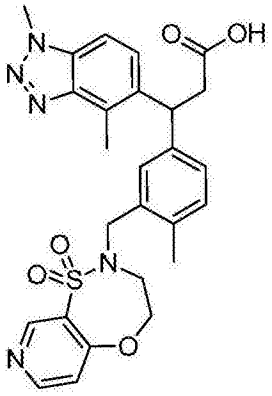
[1292] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-

2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1293] 

[1294] 在0℃,向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(160mg,0.435mmol),3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(92mg,0.457mmol)和ADDP(220mg,0.871mmol)于THF中(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(176mg,0.871mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。加入ADDP(220mg,0.871mmol)和三丁基膦(176mg,0.871mmol)并将反应混合物搅拌48h。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC中性条件纯化得到110mg(46%)标题化合物。LC-MS m/z 550.3(M+H)$^+$,1.01(保留时间)。

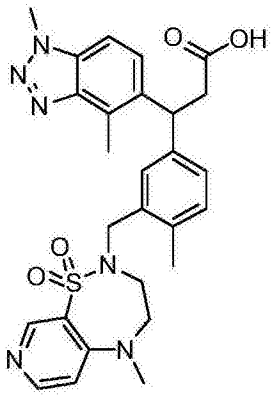
[1295] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[1296] 

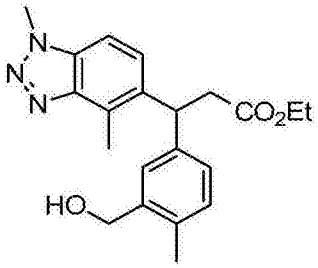
[1297] 将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(110mg,0.200mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.400mL)中,然后加入LiOH(47.9mg,2.001mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到101mg(97%)标题化合物。LC-MS m/z 550.3(M+H)$^+$,1.01(保留时间)。

[1298] 实施例71

[1299] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

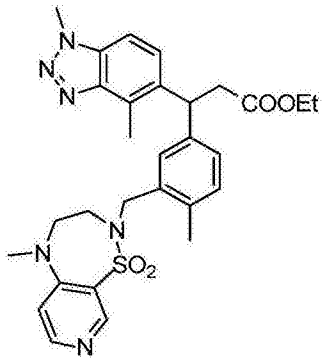
[1300] 

[1301] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1302] 

[1303] 向(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(400mg,1.631mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(406mg,2.446mmol),Et_3N(0.341mL,2.446mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(45.1mg,0.082mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌90min。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱纯化产物(40g),使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%得到410mg(68.4%)标题化合物。LC-MS m/z 368.2$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

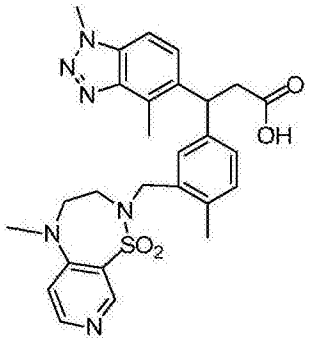
[1304] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1305] 

[1306] 在0℃,向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(145mg,0.394mmol),5-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(80mg,0.375mmol)和ADDP(189mg,0.750mmol)于THF中(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(152mg,0.750mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。加入更多的三丁基膦(152mg,0.750mmol)和ADDP(189mg,0.750mmol)并在室温搅拌18h。将反应

混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到60mg(28.4%)标题化合物。LC-MS m/z 566.3$(M+H)^+$,0.82(保留时间)。

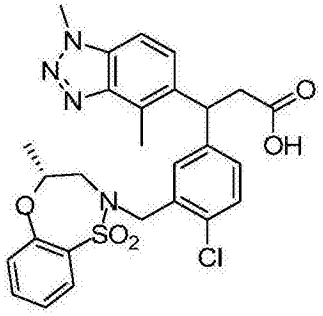
[1307] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[1308] 

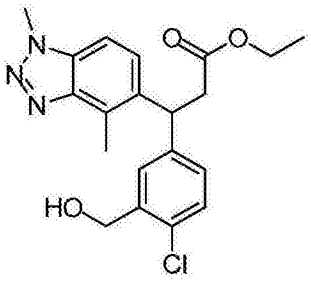
[1309] 将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(60mg,0.107mmol)溶解在THF(1mL)和水(0.200mL)中,然后加入LiOH(25.5mg,1.066mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45μmAcrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到20mg(35%)标题化合物。LC-MS m/z 534.9$(M+H)^+$,0.68(保留时间)。

[1310] 实施例72

[1311] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1312] 

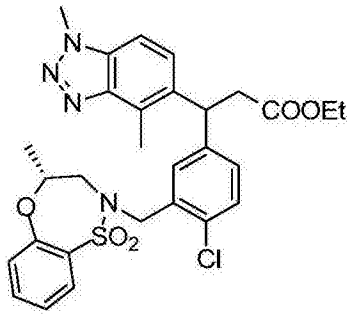
[1313] 3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1314] 

[1315] 在室温,向(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

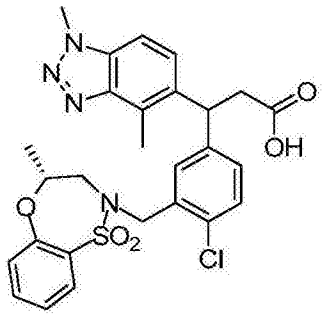
(300mg,1.223mmol)、(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(657mg,2.446mmol)、Et_3N(0.707mL,5.10mmol)/1,4-二噁烷(20mL)和水(10mL)的悬浮液中加入$[RhCl(cod)]_2$(33.8mg,0.061mmol)。将所得悬浮液在95℃加热1h。将反应混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机相用水(3x),盐水(1x)洗涤,用$MgSO_4$干燥并减压除去溶剂。将粗制产物在硅胶柱上(40g)用Combiflash Companion纯化,以35mL/min洗脱,梯度为历时35min从0%EtOAc/己烷运行至70%。LC-MS m/z 388.0$(M+H)^+$,0.92(保留时间)。

[1316] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1317] 

[1318] 在0℃,向3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(80mg,0.206mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(66.0mg,0.309mmol)和ADDP(156mg,0.619mmol)于THF(3mL)中的溶液中加入三丁基膦(125mg,0.619mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。加入更多的三丁基膦(125mg,0.619mmol)和ADDP(156mg,0.619mmol)并将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到55mg(45.7%)标题化合物。LC-MS m/z 583.3$(M+H)^+$,1.21(保留时间)。

[1319] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

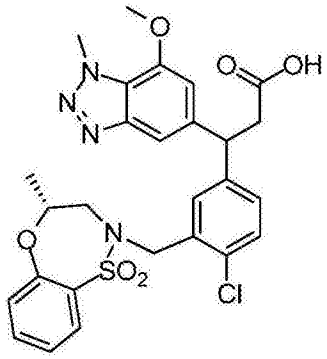
[1320] 

[1321] 将3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(55mg,0.094mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.400mL)中,然后加入LiOH(22.59mg,0.943mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运

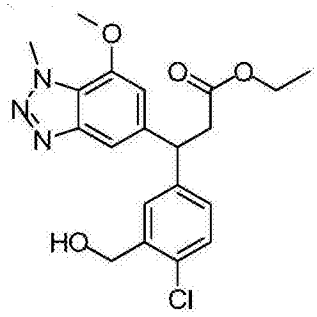
行至90％CH_3CN/H_2O得到32mg(61.1％)标题化合物。LC-MS m/z 555.0$(M+H)^+$,0.98(保留时间)。

[1322] 实施例73

[1323] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

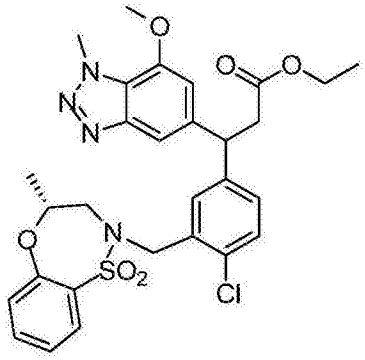
[1324] 

[1325] 3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1326] 

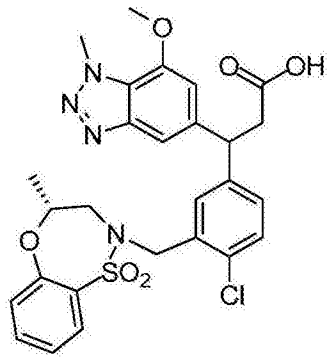
[1327] 向(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(200mg,0.765mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(370mg,1.378mmol),Et_3N(116mg,1.148mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(21.17mg,0.038mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。然后,将产物用硅胶柱(40g)纯化,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30％EtOAc/己烷,然后历时20min从30％至100％得到120mg(38.8％)标题化合物。LC-MS m/z 404.1$(M+H)^+$,0.95(保留时间)。

[1328] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1329] 

[1330] 在0℃，向3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(120mg,0.297mmol)，(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(63.4mg,0.297mmol)和ADDP(75.0mg,0.297mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.073mL,0.297mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。加入更多的三丁基膦(0.073mL,0.297mmol)和ADDP(75.0mg,0.297mmol)并在室温搅拌3h。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x20mm制备柱)，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从20％CH_3CN/H_2O运行至90％CH_3CN/H_2O得到45mg(25.3％)标题化合物。LC-MS m/z 599.4$(M+H)^+$，1.24(保留时间)。

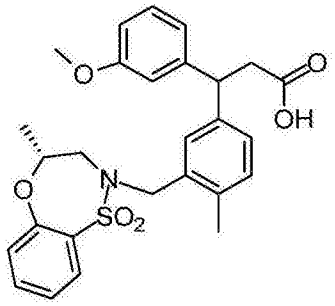
[1331] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1332] 

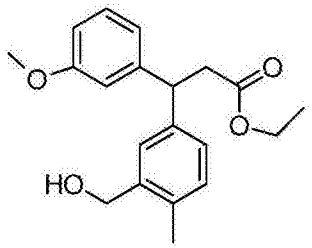
[1333] 将3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(45mg,0.075mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.400mL)中，然后加入LiOH(17.99mg,0.751mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中，用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱)，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从20％CH_3CN/H_2O运行至90％CH_3CN/H_2O得到28mg(65.3％)标题化合物。LC-MS m/z 571.2$(M+H)^+$，1.07(保留时间)。

[1334] 实施例74

[1335] 3-(3-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

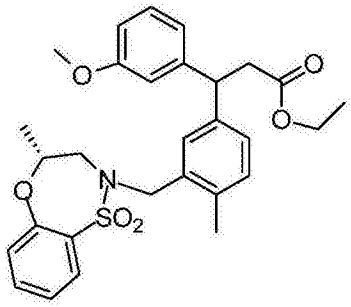
[1336] 

[1337] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸乙基酯

[1338] 

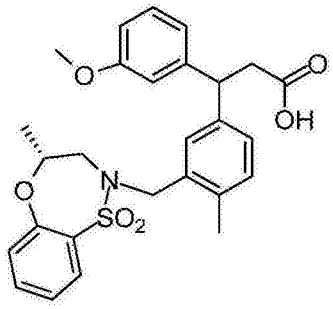
[1339] 将(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸乙基酯(300mg,1.455mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)加至(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(362mg,2.182mmol),Et_3N(221mg,2.182mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(40.2mg,0.073mmol)中。将所得反应混合物在95℃搅拌30min。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱纯化产物(40g),使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到350mg(73.3%)标题化合物。LC-MS m/z 311.1$(M+H)^+$,1.03(保留时间)。

[1340] 3-(3-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1341] 

[1342] 在0℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸乙基酯(100mg,0.305mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(78mg,0.365mmol)和ADDP(154mg,0.609mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.150mL,0.609mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到130mg(82%)标题化合物。LC-MS m/z 524.3$(M+H)^+$,1.27(保留时间)。

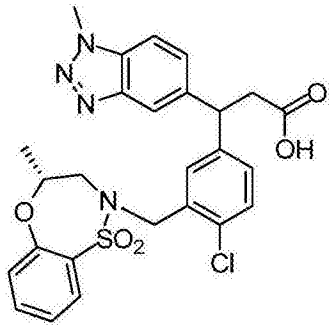
[1343] 3-(3-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1344] 

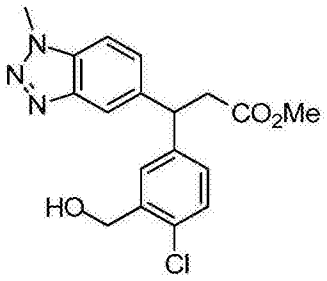
[1345] 将3-(3-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(130mg,0.248mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.400mL)中,然后加入LiOH(49.5mg,2.069mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到70mg(68.3%)标题化合物。LC-MS m/z 496.0$(M+H)^+$,1.12(保留时间)。

[1346] 实施例75

[1347] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1348] 

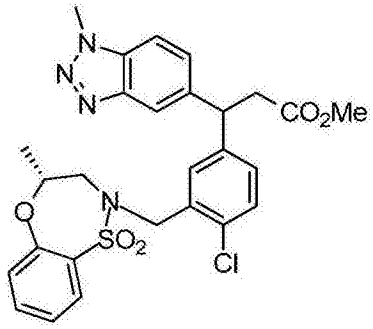
[1349] 3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1350] 

[1351] 将二乙基膦酰乙酸甲基酯(0.125mL,0.683mmol)/THF(2.500mL)加至KOtBu(77mg,0.683mmol)中并在室温搅拌10min,然后加入1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛(100mg,0.620mmol)/THF(0.5mL)。将反应混合物在室温搅拌30min。向反应混合物中加入水(15mL),用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到所需中间体(E)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸甲基酯,其为白色泛橙色的固体。向该中间体中加入1,4-二噁烷(4.50mL)和水(1.5mL),然后加入(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(333mg,1.241mmol),TEA

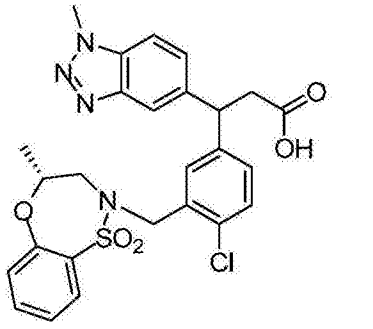
(0.259mL,1.861mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(17.16mg,0.031mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌45min。将反应混合物用盐水(50mL)萃取,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后将产物用硅胶柱纯化(40g),使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到88mg(39.4%)标题化合物。LC-MS m/z 360.0$(M+H)^+$,0.83(保留时间)。

[1352] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1353] 

[1354] 在0℃,向3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(88mg,0.245mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(62.6mg,0.293mmol)和ADDP(123mg,0.489mmol)于THF中的溶液中加入三丁基膦(99mg,0.489mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到55mg(40.5%)标题化合物。LC-MS m/z 555.2$(M+H)^+$,1.13(保留时间)。

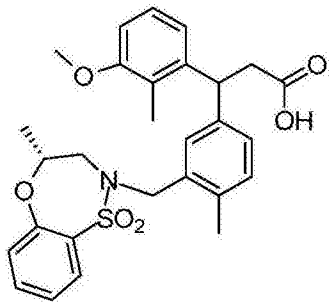
[1355] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1356] 

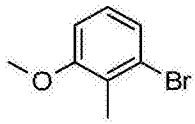
[1357] 将3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(55mg,0.099mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(19.78mg,0.826mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μmAcrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到38mg(85%)标题化合物。LC-MS m/z 541.2$(M+H)^+$,1.02(保留时间)。

[1358] 实施例76

[1359] 3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

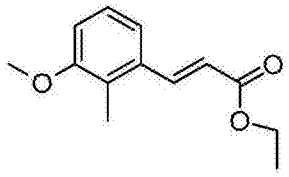
[1360] 

[1361] 1-溴-3-甲氧基-2-甲基苯

[1362] 

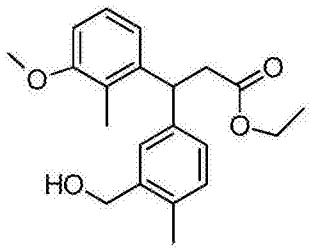
[1363] 向3-溴-2-甲基苯酚(500mg,2.67mmol)/DMF(10mL)中加入碳酸钾(1108mg,8.02mmol),将该混合物搅拌5min,然后加入MeI(0.836mL,13.37mmol)并使反应混合物在50℃搅拌2h。将反应混合物用水(30mL)洗涤,用EtOAc(20mL+3x 20mL)萃取并浓缩得到450mg(80%)标题化合物。LC-MSm/z 305.9(M+H)$^+$,1.09(保留时间)。

[1364] (E)-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯

[1365] 

[1366] 在室温,向1-溴-3-甲氧基-2-甲基苯(515mg,2.56mmol)的DMF(10mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(2564mg,25.6mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2.68mL,15.37mmol),三-邻甲苯基膦(312mg,1.025mmol),Pd(OAc)$_2$(115mg,0.512mmol)。将反应混合物在微波中在高吸收下在150℃加热2h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤两次,用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将粗制产物在硅胶柱上用Combiflash Companion纯化(40g),以35mL/min洗脱,其中梯度为历时35min从0%EtOAc/己烷运行至50%。将所需的馏分减压浓缩得到450mg(80%)标题化合物。LC-MS m/z 220.9(M+H)$^+$,1.11(保留时间)。

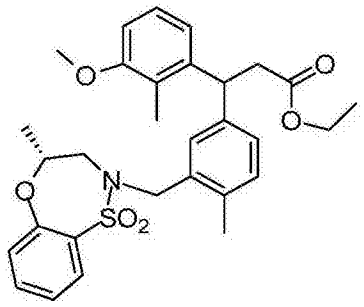
[1367] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1368] 

[1369] 将(E)-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(200mg,0.908mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)加至(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(226mg,1.362mmol),Et$_3$N(138mg,1.362mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(22.39mg,0.045mmol)中。将所得反应混合物在95℃搅

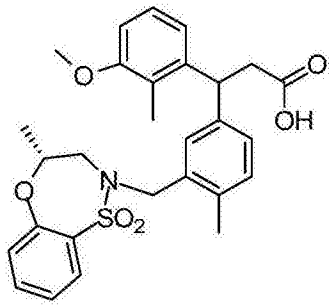
拌30min。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱纯化产物(40g),使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到190mg(61.1%)标题化合物。LC-MS m/z 321.0$(M+H)^+$,1.08(保留时间)。

[1370] 3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1371] 

[1372] 在0℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(60mg,0.175mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(44.8mg,0.210mmol)和ADDP(88mg,0.350mmol)/THF(5mL)中加入三丁基膦(0.086mL,0.350mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌2h。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到45mg(47.8%)标题化合物。LC-MS m/z 538.3$(M+H)^+$,1.40(保留时间)。

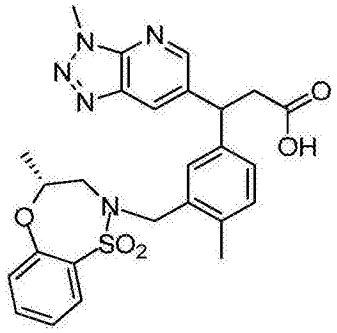
[1373] 3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1374] 

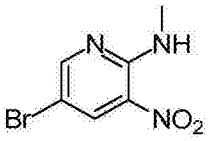
[1375] 将3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(45mg,0.084mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(1.670mg,0.070mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到22mg(61%)标题化合物。LC-MS m/z 510.0$(M+H)^+$,1.19(保留时间)。

[1376] 实施例77

[1377] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙酸

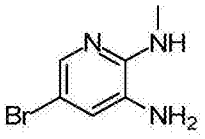
[1378] 

[1379] 5-溴-N-甲基-3-硝基吡啶-2-胺

[1380] 

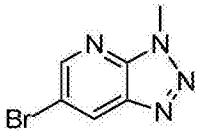
[1381] 在0℃,向5-溴-3-硝基吡啶-2-胺(3g,13.76mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入NaH(0.605g,15.14mmol)。30min后,加入MeI(0.946mL,15.14mmol),将反应混合物搅拌30min,之后加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以30mL/min洗脱,其中梯度为历时35min从100%己烷运行至80%EtOAc,得到1.5g(47%)标题化合物。LC-MS m/z 231.8,233.8(M+H)$^+$,0.89(保留时间)。

[1382] 5-溴-N2-甲基吡啶-2,3-二胺

[1383] 

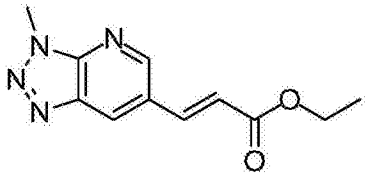
[1384] 在室温,向5-溴-N-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(800mg,3.45mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中加入$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(3112mg,13.79mmol)。将反应混合物在80℃搅拌4h。减压蒸发溶剂并加入饱和$NaHCO_3$溶液至pH=7,然后用EtOAc(2x)萃取并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层得到720mg(103%)标题化合物。LC-MS m/z 202.1,203.9(M+H)$^+$,0.33(保留时间)。

[1385] 6-溴-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶

[1386] 

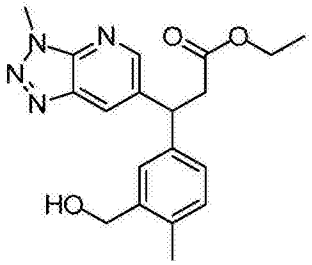
[1387] 在室温,向5-溴-N2-甲基吡啶-2,3-二胺(720mg,3.56mmol)于H_2SO_4(1.90μL,35.6mmol)中的溶液中加入$NaNO_2$(246mg,3.56mmol)。将反应混合物搅拌1h,之后加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。将水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层得到694mg(91%)标题化合物。LC-MS m/z 212.8,214.8(M+H)$^+$,0.66(保留时间)。

[1388] (E)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙烯酸乙基酯

[1389] 

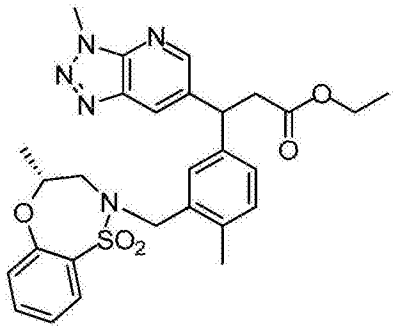
[1390] 在室温，向6-溴-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(200mg,0.939mmol)于DMF(8mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(940mg,9.39mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(728mg,5.63mmol)、三-邻甲苯基膦(114mg,0.376mmol)，$Pd(OAc)_2$(42.2mg,0.188mmol)。将反应混合物在微波中在高吸收下在150℃加热2h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤两次，用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将粗制产物在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化，以35mL/min洗脱，其中梯度为历时35min从0%EtOAc/己烷运行至50%。将所需的馏分减压浓缩，得到195mg(89%)标题化合物。LC-MS m/z 233.0$(M+H)^+$,0.78(保留时间)。

[1391] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙酸乙基酯

[1392] 

[1393] 将(E)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙烯酸乙基酯(200mg,0.861mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)加至(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(257mg,1.550mmol)，Et_3N(131mg,1.292mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(21.23mg,0.043mmol)中。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩，然后用硅胶柱纯化产物(40g)，使用Combiflash Companion，以18mL/min洗脱，运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷，然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到137mg(44.9%)标题化合物。LC-MS m/z 355.1$(M+H)^+$,0.82(保留时间)。

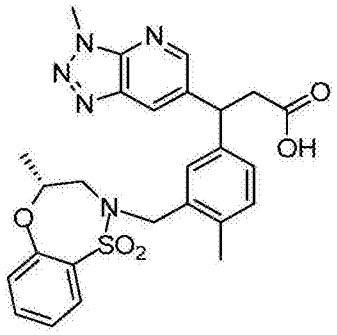
[1394] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙酸乙基酯

[1395] 

[1396] 在0℃，向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙酸乙基酯(80mg,0.226mmol)，(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧

杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(57.8mg,0.271mmol)和ADDP(114mg,0.451mmol)于THF中(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.111mL,0.451mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到90mg(72%)标题化合物。LC-MS m/z 550.3$(M+H)^+$,1.11(保留时间)。

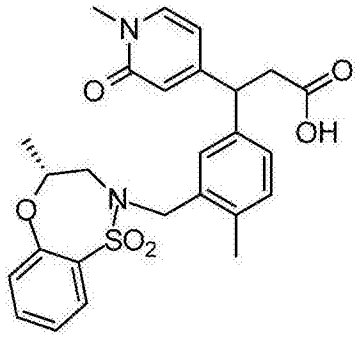
[1397] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙酸

[1398] 

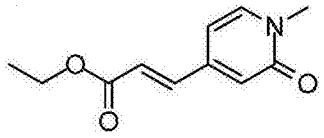
[1399] 将3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙酸乙基酯(90mg,0.164mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(3.27mg,0.136mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μmAcrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到50mg(70%)标题化合物。LC-MS m/z 522.1$(M+H)^+$,0.96(保留时间)。

[1400] 实施例78

[1401] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1402] 

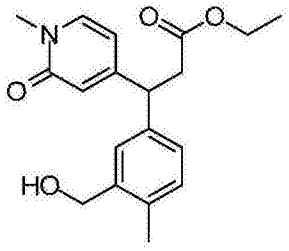
[1403] (E)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯

[1404] 

[1405] 向4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(370mg,1.968mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(1182mg,11.81mmol),三-邻甲苯基膦(180mg,0.590mmol),N-乙基-N-异丙基

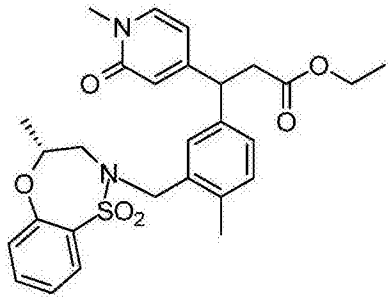
丙-2-胺(1017mg,7.87mmol)和Pd(OAc)$_2$(66.3mg,0.295mmol)。将反应混合物在微波中在120℃加热2h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用CombiflashCompanion纯化粗制产物,以30mL/min洗脱,其中历时35min梯度从100%CH_2Cl_2运行至80%MeOH/CH_2Cl_2,得到334mg(82%)标题化合物。LC-MS m/z 207.9$(M+H)^+$,0.67(保留时间)。

[1406] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[1407] 

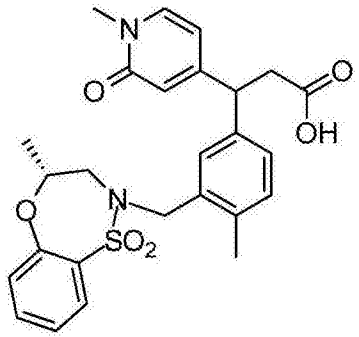
[1408] 向(E)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯(140mg,0.676mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(202mg,1.216mmol),Et_3N(103mg,1.013mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(16.66mg,0.034mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌72h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱纯化产物(40g),使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%(MeOH(7%):NH4OH(3%)于DCM(90%)中)/DCM,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到120mg(53.9%)标题化合物。LC-MS m/z 330.1$(M+H)^+$,0.73(保留时间)。

[1409] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1410] 

[1411] 在0℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯(60mg,0.182mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(46.6mg,0.219mmol)和ADDP(92mg,0.364mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(73.7mg,0.364mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行90%CH_3CN/H_2O得到15mg(15%)标题化合物。LC-MS m/z 525.4$(M+H)^+$,1.01(保留时间)。

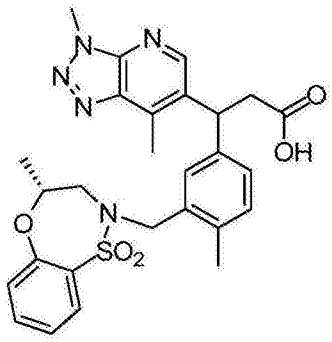
[1412] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1413] 

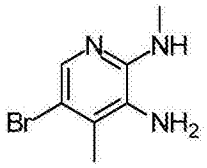
[1414] 将3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(80mg,0.152mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(36.5mg,1.525mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μmAcrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O,得到5mg(7%)标题化合物。LC-MS m/z 497.3$(M+H)^+$,0.89(保留时间)。

[1415] 实施例79

[1416] 3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

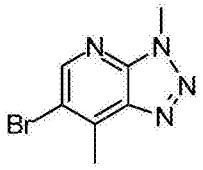
[1417] 

[1418] 5-溴-N2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺

[1419] 

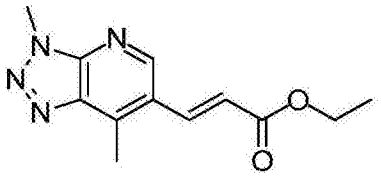
[1420] 在室温,向5-溴-N,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺(1000mg,4.06mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中加入$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(3668mg,16.26mmol)。将反应混合物搅拌1h。减压蒸发溶剂,加入饱和$NaHCO_3$溶液至pH=7,然后将其用EtOAc(3x40mL)萃取并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层得到720mg(82%)标题化合物。LC-MS m/z 216.0,218.0$(M+H)^+$,0.54(保留时间)。

[1421] 6-溴-3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶

[1422] 

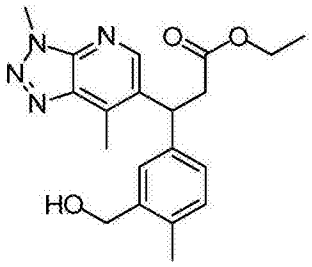
[1423] 在室温，在10min内，向5-溴-N2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺(720mg,3.33mmol)于H_2SO_4(1.78μL,33.3mmol)中的溶液中加入$NaNO_2$(230mg,3.33mmol)。将反应混合物搅拌1h，之后加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层得到750mg(99%)标题化合物。LC-MS m/z 227.0,229.0(M+H)$^+$,0.75(保留时间)。

[1424] (E)-3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙烯酸乙基酯

[1425] 

[1426] 在室温，向6-溴-3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(200mg,0.881mmol)于DMF(8mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(882mg,8.81mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(683mg,5.28mmol)，三-邻甲苯基膦(107mg,0.352mmol)，$Pd(OAc)_2$(39.6mg,0.176mmol)。将反应混合物在微波中在高吸收下在150℃加热2h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤两次，用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将粗制产物在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化，以35mL/min洗脱，其中梯度为历时35min从0%EtOAc/己烷运行至50%。将所需的馏分减压浓缩，得到140mg(65%)标题化合物。LC-MS m/z 247.0(M+H)$^+$,0.79(保留时间)。

[1427] 3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

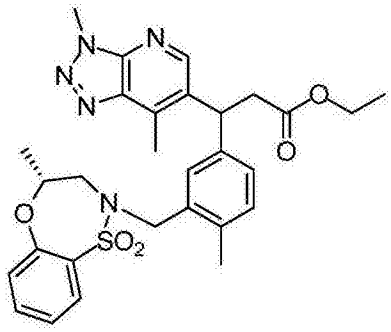
[1428] 

[1429] 向(E)-3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙烯酸乙基酯(140mg,0.568mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中的溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(170mg,1.023mmol)，Et_3N(86mg,0.853mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(14.02mg,0.028mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩，然后用硅胶柱(40g)纯化产物，使用CombiflashCompanion，以18mL/min洗脱，运行梯度为历时30min 0-30%(MeOH(7%):NH4OH(3%)于DCM(90%)中)/DCM，然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到70mg(33%)标题化合物。

[1430] LC-MS m/z 369.1(M+H)$^+$,0.85(保留时间)。

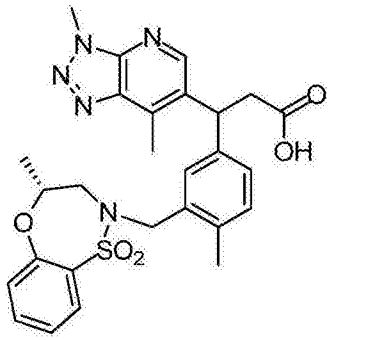
[1431] 3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-

甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1432] 

[1433] 在0℃,向3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(70mg,0.190mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(48.6mg,0.228mmol)和ADDP(96mg,0.380mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.094mL,0.380mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到80mg(74%)标题化合物。LC-MS m/z 564.3$(M+H)^+$,1.13(保留时间)。

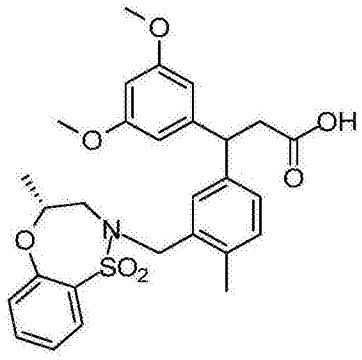
[1434] 3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1435] 

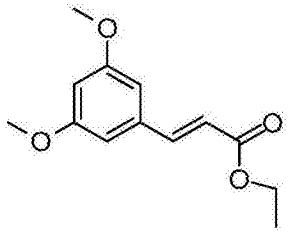
[1436] 将3-(3,7-二甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(80mg,0.142mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(34.0mg,1.419mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到7mg(10%)标题化合物。LC-MSm/z 535.9.3$(M+H)^+$,0.98(保留时间)。

[1437] 实施例80

[1438] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

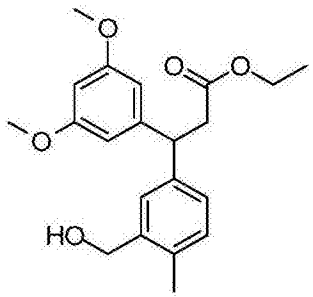
[1439] 

[1440] (E)-3-(3,5-二甲氧基苯基)丙烯酸乙基酯

[1441] 

[1442] 在室温,向1-溴-3,5-二甲氧基苯(400mg,1.843mmol)于DMF(10mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(1845mg,18.43mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.926mL,11.06mmol),三-邻甲苯基膦(224mg,0.737mmol),Pd(OAc)$_2$(83mg,0.369mmol)。将反应混合物在微波中在高吸收下在150℃加热2h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤两次,用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将粗制产物在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化,以35mL/min洗脱,其中梯度为历时35min从0%EtOAc/己烷运行至50%。将所需的馏分减压浓缩得到390mg(90%)标题化合物。LC-MS m/z 237.0(M+H)$^+$,1.04(保留时间)。

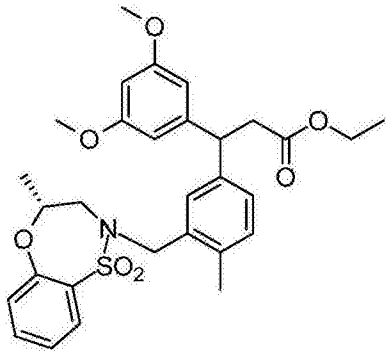
[1443] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1444] 

[1445] 向(E)-3-(3,5-二甲氧基苯基)丙烯酸乙基酯(200mg,0.847mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(253mg,1.524mmol),Et$_3$N(128mg,1.270mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(20.87mg,0.042mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用MgSO$_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min0-30%(MeOH(7%):NH4OH(3%)于DCM(90%)中)/DCM,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到90mg(30%)标题化合物。LC-MS m/z 341.1(M+H)$^+$,1.01(保留时间)。

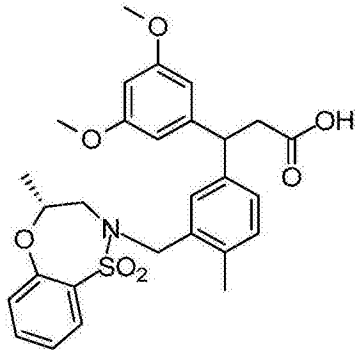
[1446] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-

苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1447] 

[1448] 在0℃,向3-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(90mg,0.251mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(80mg,0.377mmol)和ADDP(127mg,0.502mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.124mL,0.502mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到109mg(78%)标题化合物。LC-MS m/z 554.3 $(M+H)^+$,1.30(保留时间)。

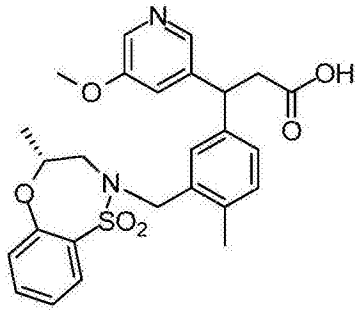
[1449] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1450] 

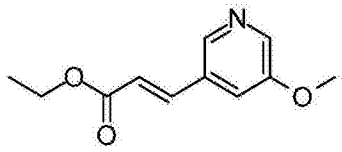
[1451] 将3-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(109mg,0.197mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后用LiOH(47.1mg,1.969mmol)处理。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到53mg(52%)标题化合物。LC-MS m/z 526.3 $(M+H)^+$,1.11(保留时间)。

[1452] 实施例81

[1453] 3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

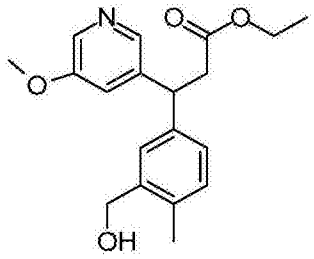
[1454] 

[1455] (E)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)丙烯酸乙基酯

[1456] 

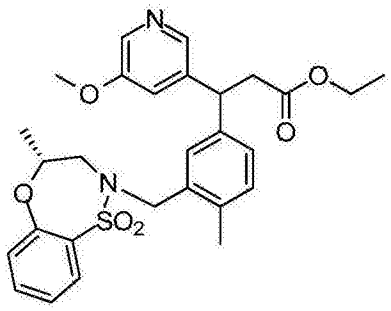
[1457] 向3-溴-5-甲氧基吡啶(500mg,2.66mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1375mg,10.64mmol),三-邻甲苯基膦(243mg,0.798mmol)和$Pd(OAc)_2$(90mg,0.399mmol)。将反应混合物在微波中在120℃加热2h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以30mL/min洗脱,其中历时35min梯度从100%CH_2Cl_2运行至80%MeOH/CH_2Cl_2,得到450mg(82%)标题化合物。LC-MS m/z 207.9$(M+H)^+$,0.64(保留时间)。

[1458] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙基酯

[1459] 

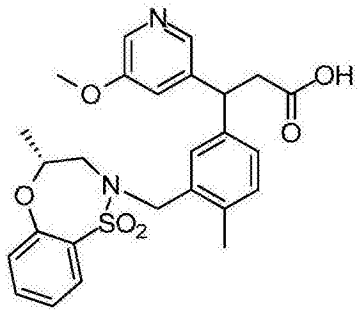
[1460] 在室温,向(E)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)丙烯酸乙基酯(150mg,0.724mmol)于1,4-二噁烷(1mL)和水(1.000mL)中的悬浮液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(144mg,0.869mmol),Et_3N(220mg,2.172mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(35.7mg,0.072mmol)。将所得悬浮液加热至95℃,保持1h。减压蒸发溶剂,然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,其中历时35min梯度从100%己烷运行至80%EtOAc,得到130mg(54.5%)标题化合物。LC-MS m/z 330.1$(M+H)^+$,0.67(保留时间)。

[1461] 3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1462] 

[1463] 在0℃，向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙基酯(70mg,0.213mmol)，(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(68.0mg,0.319mmol)和ADDP(107mg,0.425mmol)于THF中(5mL)的溶液中加入三丁基膦(0.105mL,0.425mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩，然后用硅胶柱(40g)纯化产物，使用Combiflash Companion，以18mL/min洗脱，运行梯度为历时30min0-30％EtOAc/己烷，然后历时20min从30％运行至100％。减压除去溶剂得到80mg(72％)标题化合物。LC-MS m/z 525.3$(M+H)^+$，1.01(保留时间)。

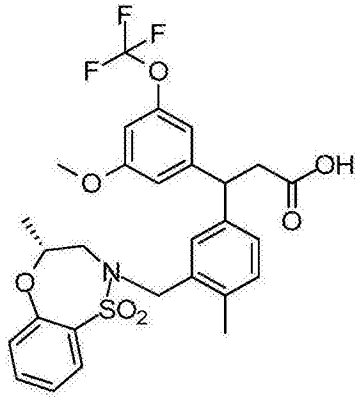
[1464] 3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1465] 

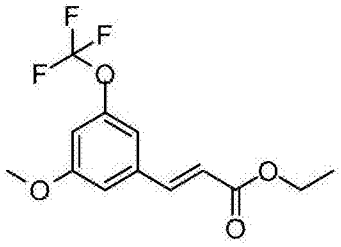
[1466] 将3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(109mg,0.208mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中，然后加入LiOH(49.8mg,2.078mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中，用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱)，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从20％CH_3CN/H_2O运行至90％CH_3CN/H_2O得到37mg(40％)标题化合物。LC-MS m/z 497.2$(M+H)^+$，0.87(保留时间)。

[1467] 实施例82

[1468] 3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

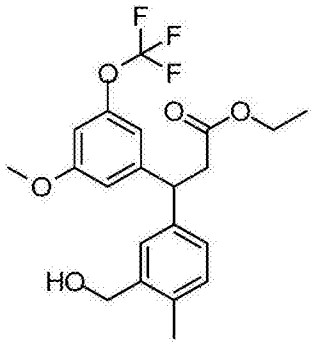
[1469] 

[1470] (E)-3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸乙基酯

[1471] 

[1472] 在室温,向1-溴-3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯(300mg,1.107mmol)于DMF(5mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(1108mg,11.07mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(858mg,6.64mmol),三-邻甲苯基膦(135mg,0.443mmol),$Pd(OAc)_2$(49.7mg,0.221mmol)。将反应混合物在微波中在高吸收下在150℃加热2h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤两次,用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将粗制产物在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化,以35mL/min洗脱,其中梯度为历时35min从0%EtOAc/己烷运行至50%。将所需的馏分减压浓缩,得到215mg(67%)标题化合物。LC-MS m/z 291.1 $(M+H)^+$,1.20(保留时间)。

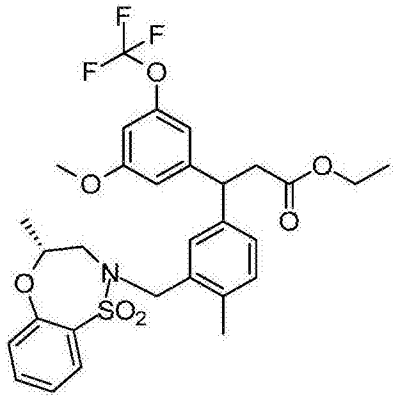
[1473] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙酸乙基酯

[1474] 

[1475] 向(E)-3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸乙基酯(115mg,0.396mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(118mg,0.713mmol),Et_3N(60.1mg,0.594mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(9.77mg,0.020mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%得到120mg(73%)标题化合物。LC-MS m/z 395.1 $(M+H)^+$,1.16(保留时间)。

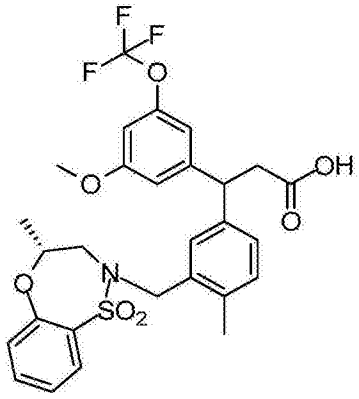
[1476] 3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-

3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1477] 

[1478] 在0℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.121mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(31.0mg,0.145mmol)和ADDP(61.2mg,0.242mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.060mL,0.242mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30% EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到40mg(55%)标题化合物。LC-MS m/z 608.3$(M+H)^+$,1.42(保留时间)。

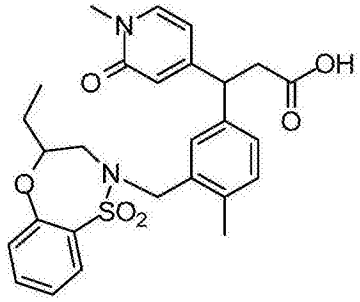
[1479] 3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1480] 

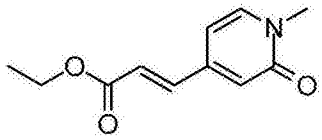
[1481] 将3-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(40mg,0.066mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(15.76mg,0.658mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μmAcrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到17mg(44%)标题化合物。LC-MS m/z 580.2$(M+H)^+$,1.25(保留时间)。

[1482] 实施例83

[1483] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸

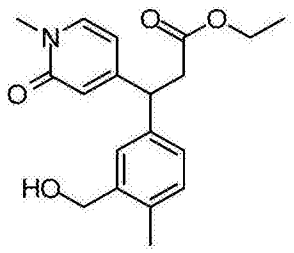
[1484] 

[1485] (E)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯

[1486] 

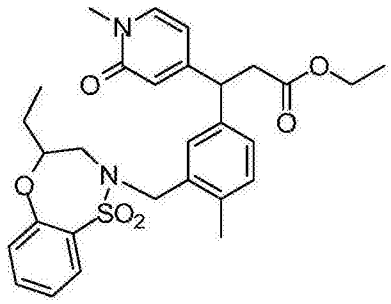
[1487] 向4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1000mg,5.32mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(3195mg,31.9mmol),三-邻甲苯基膦(486mg,1.596mmol),N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2750mg,21.27mmol)和Pd(OAc)$_2$(179mg,0.798mmol)。将反应混合物在微波中在120℃加热2h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用CombiflashCompanion纯化粗制产物,以30mL/min洗脱,其中历时35min梯度从100%CH_2Cl_2运行至80%MeOH/CH_2Cl_2,得到334mg(77%)标题化合物。LC-MS m/z 207.9$(M+H)^+$,0.67(保留时间)。

[1488] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[1489] 

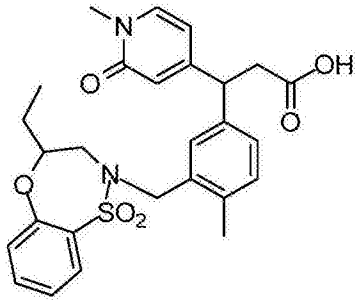
[1490] 向(E)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯(580mg,2.80mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(836mg,5.04mmol),Et_3N(425mg,4.20mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(69.0mg,0.140mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%得到500mg(54%)标题化合物。LC-MS m/z 330.1.1$(M+H)^+$,0.71(保留时间)。

[1491] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[1492] 

[1493] 在0℃，向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯(80mg,0.243mmol)，4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(66.2mg,0.291mmol)和ADDP(123mg,0.486mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(98mg,0.486mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩，然后用硅胶柱(40g)纯化产物，使用Combiflash Companion，以18mL/min洗脱，运行梯度为历时30min0-30％EtOAc/己烷，然后历时20min从30％至100％。减压除去溶剂得到90mg(69％)标题化合物。LC-MS m/z 539.3$(M+H)^+$，1.05(保留时间)。

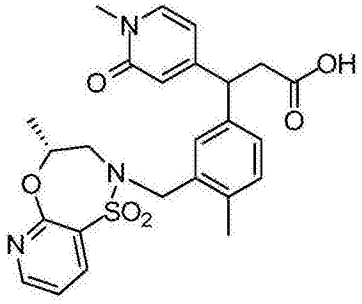
[1494] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸

[1495] 

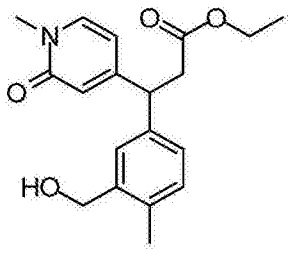
[1496] 将3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯(150mg,0.278mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中，然后加入LiOH(66.7mg,2.78mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中，用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱)，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从20％CH_3CN/H_2O运行至90％CH_3CN/H_2O得到45mg(32％)标题化合物。LC-MS m/z 511.2$(M+H)^+$，0.89(保留时间)。

[1497] 实施例84

[1498] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

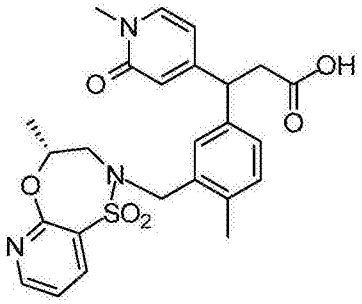
[1499] 

[1500] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[1501] 

[1502] 向(E)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯(580mg,2.80mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(836mg,5.04mmol),Et_3N(425mg,4.20mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(69.0mg,0.140mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%得到500mg(54%)标题化合物。LC-MS m/z 330.1.1$(M+H)^+$,0.71(保留时间)。

[1503] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

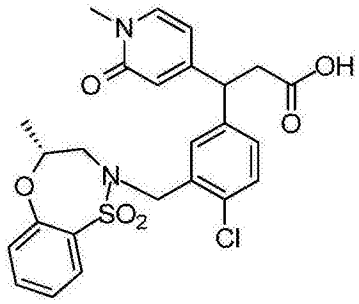
[1504] 

[1505] 在0℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯(80mg,0.243mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(62.4mg,0.291mmol)和ADDP(123mg,0.486mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(98mg,0.486mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min 30%至100%。减压除去溶剂得到190mg粗制3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯。将3-(1-甲基-2-氧

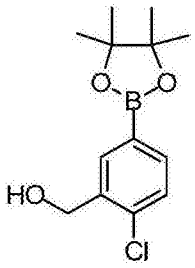
代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(150mg,0.285mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(68.3mg,2.85mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到42mg(30%)标题化合物。LC-MS m/z 498.2$(M+H)^+$,0.73(保留时间)。

[1506] 实施例85

[1507] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸

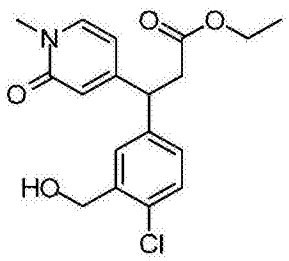
[1508] 

[1509] (2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇

[1510] 

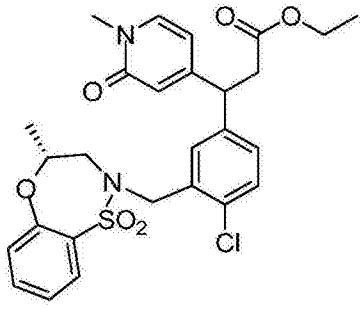
[1511] 将(5-溴-2-氯苯基)甲醇(700mg,3.16mmol),乙酸钾(1179mg,12.01mmol))和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂戊环)(963mg,3.79mmol)的悬浮液用氮气流脱气~10min,之后加入$(PPh_3)_2PdCl_2$(133mg,0.190mmol)并将混合物在微波中高功率加热至120℃,保持30min。之后,将悬浮液冷却并用硅藻土过滤,使用EtOAc洗涤所述硅藻土。将深色溶液用水(4x轻微)、盐水(1x)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将粗制产物用硅胶柱(12g,固体上样)纯化,使用Combiflash Companion,以30mL/min洗脱,运行梯度为历时40min 0-30%EtOAC/己烷。减压除去溶剂得到350mg(41%)标题化合物。LC-MS m/z 251.0$(M+H)^+$,1.01(保留时间)。

[1512] 3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[1513] 

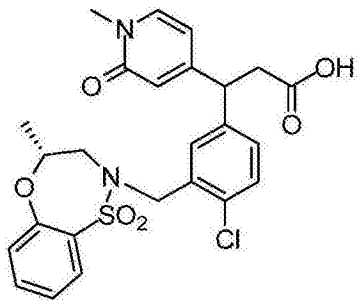
[1514] 向(E)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯(150mg,0.724mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(350mg,1.303mmol),Et_3N(110mg,1.086mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(17.85mg,0.036mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用CombiflashCompanion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%得到162mg(64%)标题化合物。LC-MS m/z350.1$(M+H)^+$,0.74(保留时间)。

[1515] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[1516] 

[1517] 在0℃,向3-(4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯(162mg,0.463mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(178mg,0.834mmol)和ADDP(117mg,0.463mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.114mL,0.463mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。再加2当量的三丁基膦和ADDP并使其运行过周末。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用CombiflashCompanion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到150mg(60%)标题化合物。LC-MS m/z 545.2$(M+H)^+$,1.05(保留时间)。

[1518] 3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸

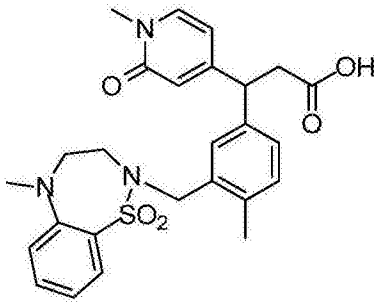
[1519] 

[1520] 将3-(4-氯-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯(150mg,0.275mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(65.9mg,2.75mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制

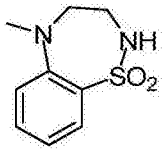
备柱)，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从20％CH_3CN/H_2O运行至90％CH_3CN/H_2O得到74mg(52％)标题化合物。LC-MS m/z 517.1 $(M+H)^+$，0.90(保留时间)。

[1521] 实施例86

[1522] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

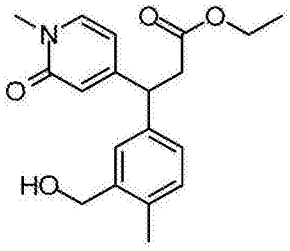
[1523] 

[1524] 5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物

[1525] 

[1526] 向(E)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯(580mg,2.80mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(836mg,5.04mmol)，Et_3N(425mg,4.20mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(69.0mg,0.140mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤，浓缩。用硅胶柱(40g)纯化产物，使用Combiflash Companion，以18mL/min洗脱，运行梯度为历时30min 0-30％EtOAc/己烷，然后历时20min从30％至100％。减压除去溶剂得到500mg(54％)标题化合物。LC-MS m/z 330.1 $(M+H)^+$，0.71(保留时间)。

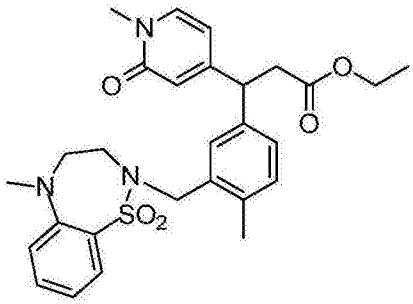
[1527] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[1528] 

[1529] 将(E)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯(580mg,2.80mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)加至(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(836mg,5.04mmol)，Et_3N(425mg,4.20mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(69.0mg,0.140mmol)中。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩，然后用硅胶柱(40g)纯化产物，使用Combiflash Companion，以18mL/min洗脱，运行梯度为历时30min 0-30％EtOAc/己烷，然后历时20min从30％至100％得到500mg(54％)标题化合物。LC-MS m/z 330.1.1 $(M+H)^+$，0.71(保留时间)。

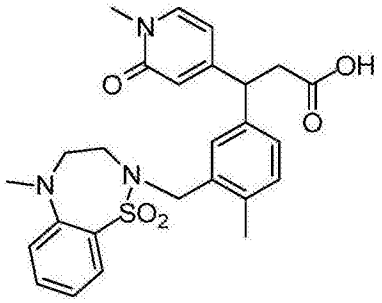
[1530] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-

4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1531] 

[1532] 在0℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯(80mg,0.243mmol),5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(61.9mg,0.291mmol)和ADDP(123mg,0.486mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(98mg,0.486mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。再加入2当量的三丁基膦和ADDP并使其运行过周末。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用CombiflashCompanion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min从30%至100%。减压除去溶剂得到80mg(63%)标题化合物。LC-MS m/z 524.3$(M+H)^+$,0.98(保留时间)。

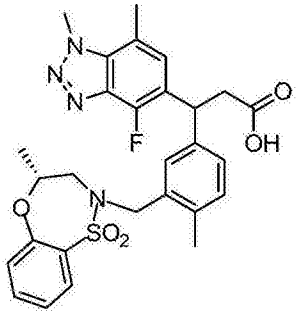
[1533] 3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[1534] 

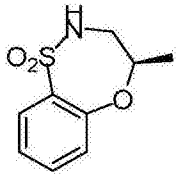
[1535] 将3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(80mg,0.153mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(36.6mg,1.528mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到37mg(49%)标题化合物。LC-MS m/z 496.3$(M+H)^+$,0.85(保留时间)。

[1536] 实施例87

[1537] 3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

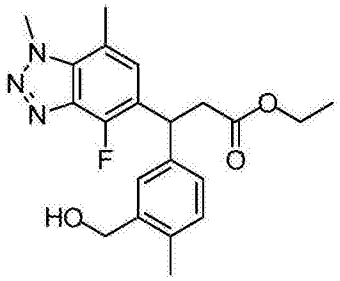
[1538] 

[1539] (R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[1540] 

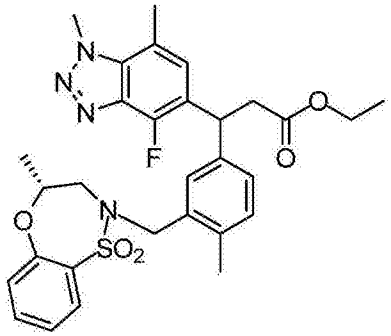
[1541] 向(R)-1-氨基丙-2-醇(2.023mL,25.7mmol)/THF(40mL)和水(10.00mL)中加入K_2CO_3(3551mg,25.7mmol),然后缓慢加入2-氟苯-1-磺酰氯(3.40mL,25.7mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,用EtOAc(20+2*10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩得到6750mg粗制(R)-2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺。将(R)-2-氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(4.56mL,28.7mmol)/DMSO(16mL)加至KOt-Bu(3223mg,28.7mmol)中,然后在80℃加热2h。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释,用HCl(1N)酸化至pH～7,用EtOAc(3x 60mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到4700mg(60%)标题化合物。LC-MS m/z 216.0$(M+H)^+$,0.57(保留时间)。

[1542] 3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1543] 

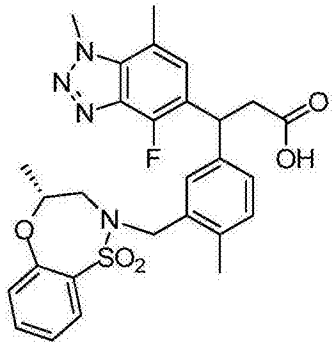
[1544] 向(E)-3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(200mg,0.760mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(227mg,1.367mmol),Et_3N(0.159mL,1.140mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(18.73mg,0.038mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min30%至100%得到146mg(50%)标题化合物。LC-MS m/z 386.3$(M+H)^+$,0.96(保留时间)。

[1545] 3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1546] 

[1547] 在0℃，向3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(146mg,0.379mmol)，(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(242mg,1.136mmol)和ADDP(191mg,0.758mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.187mL,0.758mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。再添加2当量的三丁基膦和ADDP并使其运行过周末。50h后用LCMS检测。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩，然后用硅胶柱(40g)纯化产物，使用Combiflash Companion，以18mL/min洗脱，运行梯度为历时30min 0-30％EtOAc/己烷，然后历时20min 30％至100％。减压除去溶剂得到139mg(63％)标题化合物。LC-MS m/z 581.4$(M+H)^+$,1.21(保留时间)。

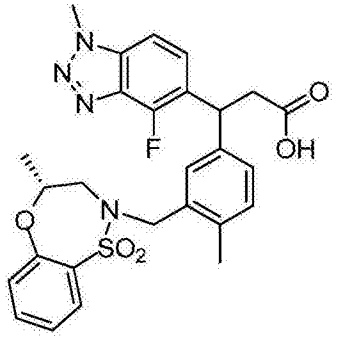
[1548] 3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1549] 

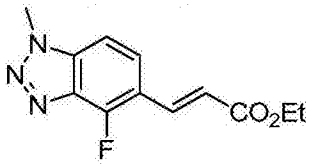
[1550] 将3-(4-氟-1,7-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(139mg,0.239mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中，然后加入LiOH(57.3mg,2.394mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中，用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱)，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从20％CH_3CN/H_2O运行至90％CH_3CN/H_2O得到37mg(49％)标题化合物。LC-MS m/z 553.3$(M+H)^+$,1.05(保留时间)。

[1551] 实施例88

[1552] 3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

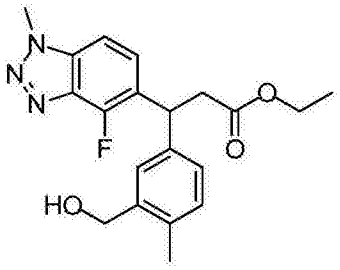
[1553] 

[1554] (E)-3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1555] 

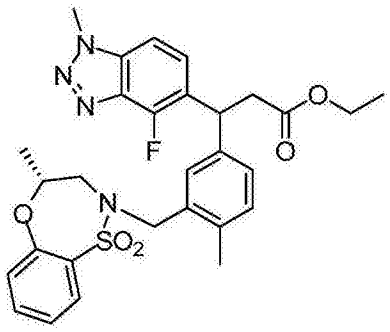
[1556] 向5-溴-4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(780mg,3.39mmol),3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-鎓(672mg,6.78mmol)于N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(20mL)中的溶液中加入三苯基膦(178mg,0.678mmol)和Et_3N(0.945mL,6.78mmol),然后加入$Pd(OAc)_2$(152mg,0.678mmol)。将所得反应混合物在120℃搅拌3h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。将粗制产物通过硅胶色谱法来纯化(石油醚:EtOAc=3:1)得到400mg(46.4%)标题化合物。LC-MSm/z 250.0$(M+H)^+$,1.63(保留时间)。

[1557] 3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1558] 

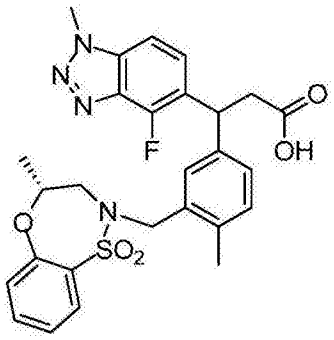
[1559] 向(E)-3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(200mg,0.802mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(240mg,1.444mmol),Et_3N(0.168mL,1.204mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(19.78mg,0.040mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min30%至100%得到173mg(58%)标题化合物。LC-MS m/z 372.2$(M+H)^+$,0.86(保留时间)。

[1560] 3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1561] 

[1562] 在0℃,向3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(173mg,0.466mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(298mg,1.397mmol)和ADDP(235mg,0.932mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.230mL,0.932mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min 30%至100%。减压除去溶剂得到110mg(42%)标题化合物。LC-MS m/z 537.3$(M+H)^+$,1.15(保留时间)。

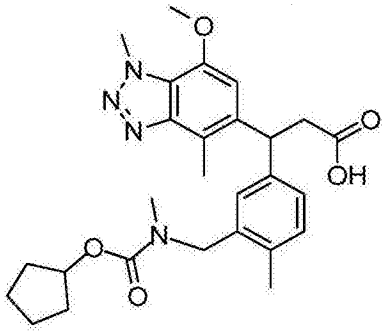
[1563] 3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1564] 

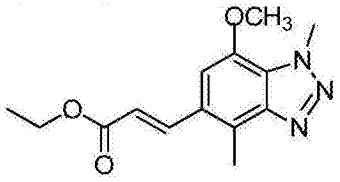
[1565] 将3-(4-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(110mg,0.194mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(46.5mg,1.941mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μmAcrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到37mg(49%)标题化合物。LC-MS m/z 553.3$(M+H)^+$,1.05(保留时间)。

[1566] 实施例89

[1567] 3-(3-(((((环戊基氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

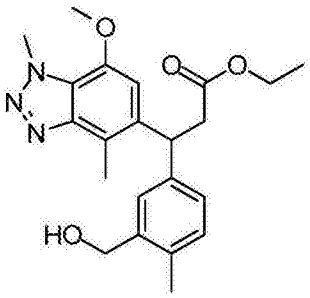
[1568] 

[1569] (E)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1570] 

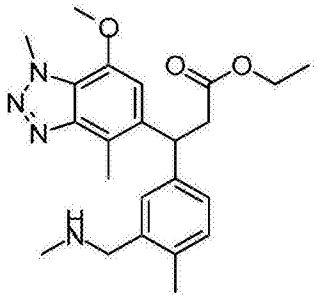
[1571] 向5-溴-7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1000mg,3.90mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(2346mg,23.43mmol),三-邻甲苯基膦(357mg,1.171mmol),N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2019mg,15.62mmol)和Pd(OAc)$_2$(131mg,0.586mmol)。将反应混合物在微波中在110℃加热1h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以30mL/min洗脱,其中历时35min梯度从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷,得到950mg(88%)标题化合物。LC-MS m/z 276.0(M+H)$^+$,0.97(保留时间)。

[1572] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1573] 

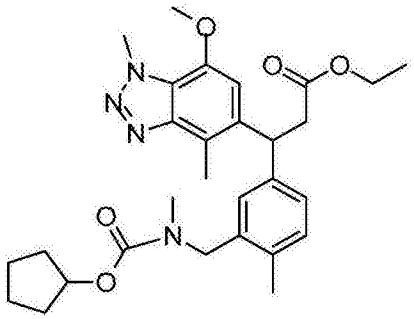
[1574] 向(E)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯乙基酸酯(150mg,0.545mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5.00mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(163mg,0.981mmol),Et$_3$N(83mg,0.817mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(13.43mg,0.027mmol)。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用MgSO$_4$干燥,过滤并浓缩,然后用硅胶柱(40g)纯化产物,使用Combiflash Companion,以18mL/min洗脱,运行梯度为历时30min 0-30%EtOAc/己烷,然后历时20min30%至100%得到170mg(70%)标题化合物。LC-MS m/z 398.2(M+H)$^+$,0.93(保留时间)。

[1575] 3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((甲基氨基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1576] 

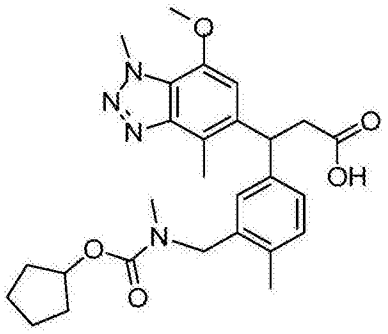
[1577] 向溶解在DCM(6mL)中的3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(350mg,0.881mmol)的溶液中加入亚硫酰氯(0.096mL,1.321mmol)并将混合物在室温搅拌48h。在LC-MS检测后,用V10蒸发仪真空蒸发混合物以减小体积,得到326mg粗制3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯.1)。向溶解在THF(2mL)中的粗制的3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(200mg,0.481mmol)的溶液中加入甲胺(14.93mg,0.481mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(249mg,1.923mmol),将混合物在微波条件(120℃,1h,高)下加热,然后用旋转蒸发仪真空蒸发混合物以减小体积,溶解在DCM中并通过Combi flash纯化得到170mg(70%)标题化合物。LC-MS m/z411.2$(M+H)^+$,0.70(保留时间)。

[1578] 3-(3-((((环戊基氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1579] 

[1580] 在冰浴中,向3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((甲基氨基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(90mg,0.219mmol)和Et_3N(33.3mg,0.329mmol)于DCM(4mL)中的溶液中滴加氯甲酸环戊酯(0.055mL,0.438mmol)的DCM(1mL)溶液。将所得溶液从冰浴中取出并使其搅拌18h。将反应混合物进一步用DCM稀释并用水(3x)和盐水(1x)洗涤。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并减压浓缩得到52mg(60%)标题化合物。LC-MS m/z523.4$(M+H)^+$,1.26(保留时间)。

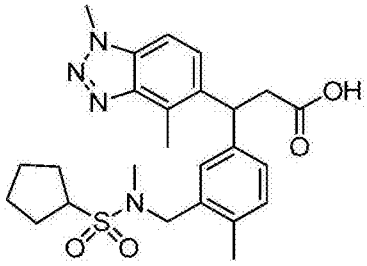
[1581] 3-(3-((((环戊基氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1582] 

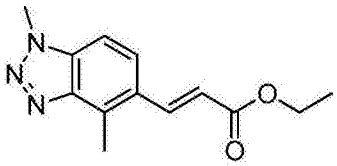
[1583] 将3-(3-((((环戊基氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(60mg,0.115mmol)溶解在THF(2mL)和水(0.4mL)中,然后加入LiOH(27.5mg,1.148mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用HCl(1N)酸化并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(2mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到10mg(17%)标题化合物。LC-MS m/z 495.3$(M+H)^+$,1.08(保留时间)。

[1584] 实施例90

[1585] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基环戊烷磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸

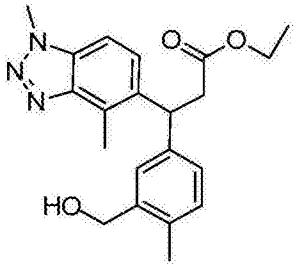
[1586] 

[1587] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1588] 

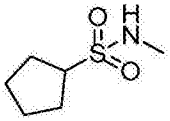
[1589] 在室温,向5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1100mg,4.87mmol)于DMF(5mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(3.11mL,29.2mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(3.40mL,19.46mmol)、三-邻甲苯基膦(444mg,1.460mmol),然后加入$Pd(OAc)_2$(164mg,0.730mmol)。将反应混合物在微波中在高吸收下在150℃加热2h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤两次,用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将粗制产物通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(662mg,2.70mmol,55.5%收率)和纯度较低的批次(481mg,1.961mmol,40.3%收率)。LC-MS m/z 246.1$(M+H)^+$,0.85min(保留时间)。

[1590] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1591] 

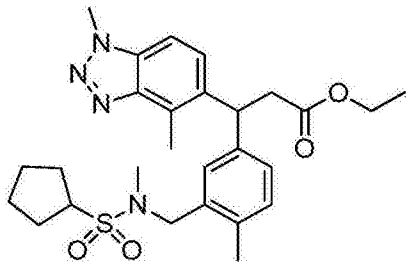
[1592] 在室温，向(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1200mg,4.89mmol)、(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(974mg,5.87mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(271mg,0.489mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的悬浮液中加入Et_3N(2.046mL,14.68mmol)。将所得悬浮液在Biotag微波中以高吸收在150℃加热60min。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤两次，用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。粗制产物通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(1290mg,3.51mmol,71.8%收率)和纯度较低的批次(453mg)。LC-MS m/z 367.8$(M+H)^+$,0.86min(保留时间)。

[1593] N-甲基环戊烷磺酰胺

[1594] 

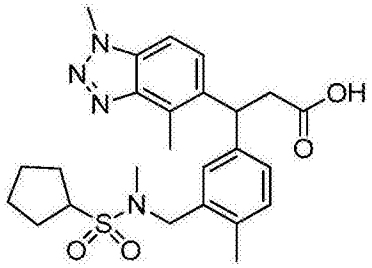
[1595] 在0℃，将甲胺-2.0M THF(2.5mL,5mmol)加至环戊烷磺酰氯(0.3mL,2.275mmol)于DCM(5mL)中的溶液中。将该溶液搅拌20h。加入DCM(2mL)并用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层，过滤并减压浓缩滤液得到粗制产物。将该粗制产物重新溶解在DCM(4mL)中，加入0.5mL Et_3N并搅拌1h。加入水(2mL)并将混合物用DCM萃取两次。将有机层用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩得到标题化合物(212mg,1.299mmol,57.1%收率)。LC-MS m/z 163.9$(M+H)^+$,0.48min(保留时间)。

[1596] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基环戊磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1597] 

[1598] 在氮气中，向在0℃搅拌的3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(70mg,0.191mmol)、N-甲基环戊烷磺酰胺(31.1mg,0.191mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(96mg,0.381mmol)于THF(3mL)中的溶液中加入三-正丁基膦(0.094mL,0.381mmol)。将反应混合物在25℃搅拌40min，期间有析出物生成。将混合物在室温搅拌18h。除去溶剂，将粗制产物通过制备型HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(34mg,0.066mmol,34.8%收率)。LC-MS m/z 513.3$(M+H)^+$,1.15min(保留时间)。

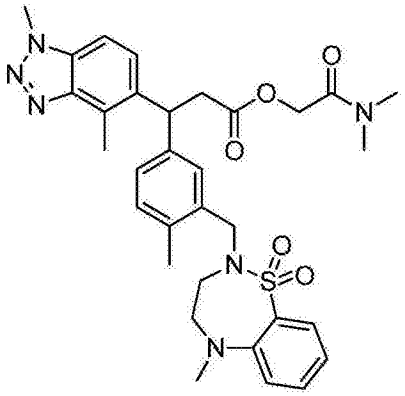
[1599] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基环戊烷磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸

[1600] 

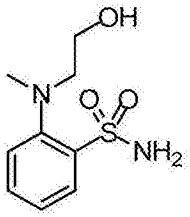
[1601] 在室温，向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基环戊烷磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(34mg,0.066mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中加入2M LiOH溶液(0.332mL,0.663mmol)。将混合物在Biotage微波中在常规吸收在85℃加热30min。将其用1N HCl酸化至pH～1，然后用EtOAc萃取两次。用Na_2SO_4干燥有机层，过滤并浓缩。将粗制产物通过制备性HPLC在酸性条件下纯化。向所得产物中加入0.1mL 2M的LiOH溶液和1mL MeOH。将混合物搅拌6h。加入EtOAc并萃取得到有机层1。将水层用1N HCl调整pH至1，然后用EtOAc萃取得到有机层2。将合并的有机层浓缩，然后通过制备性HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(13mg,0.027mmol,40.4%收率)，其为固体。LC-MS m/z 485.3$(M+H)^+$,0.91min(保留时间)。

[1602] 实施例91

[1603] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂**䓬**-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基酯

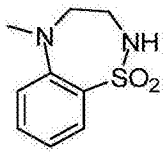
[1604] 

[1605] 2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)苯磺酰胺

[1606] 

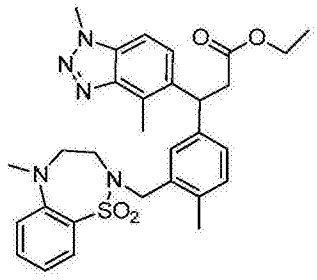
[1607] 将2-氟苯磺酰胺(1.80g,10.28mmol)/2-(甲基氨基)乙醇(8.25mL,103mmol)用微波辐射在130℃加热1h。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释，用6N HCl调整pH至～5，用EtOAc(3x 50mL)萃取。将有机层用盐水(25mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩得到标题化合物(1.975g,8.58mmol,83%收率)，其为白色固体。LC-MS m/z 231.1$(M+H)^+$,0.55min(保留时间)。

[1608] 5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物

[1609] 

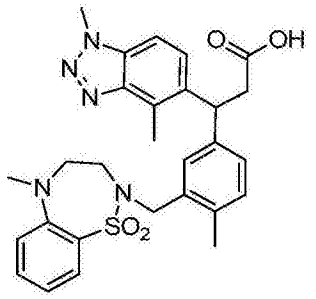
[1610] 向2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)苯磺酰胺(1.975g,8.58mmol)/THF(100mL)中加入DIAD(2.001mL,10.29mmol)、PS-PPh_3(4.29g,12.86mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物,浓缩并通过快速色谱法纯化得到标题化合物。将该物质用乙醚研磨两次得到标题化合物(1.04g,4.90mmol,57.1%收率)(27-A3),其为白色固体。LC-MS m/z 213.0$(M+H)^+$,0.56min(保留时间)。

[1611] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1612] 

[1613] 在0℃,向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(580mg,1.578mmol)、5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(352mg,1.657mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(797mg,3.16mmol)于THF中(15mL)中的溶液中加入三-正丁基膦(0.779mL,3.16mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌20h。将反应混合物通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(659mg,1.173mmol,74.3%收率),其为油状物。LC-MS m/z 561.9$(M+H)^+$,1.13min(保留时间)。

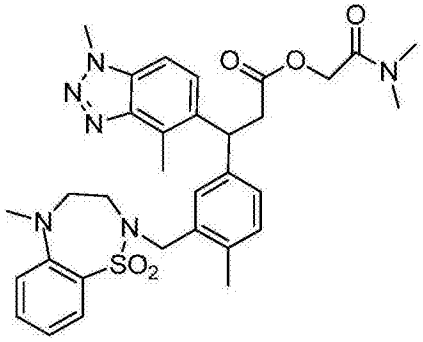
[1614] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[1615] 

[1616] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(659mg,1.173mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中加入几滴THF。将混合物在室温搅拌并加入2M LiOH溶液(5.87mL,11.73mmol)。将混合物在室温搅拌17h。将pH用1N HCl调整至1。没有固体从所述溶液中析出来。将其用EtOAc萃取两次。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩得到标题化合物(652mg,1.222mmol,104%收率),其为固体。LC-MS m/z 533.9$(M+H)^+$,0.99min(保留时

间)。

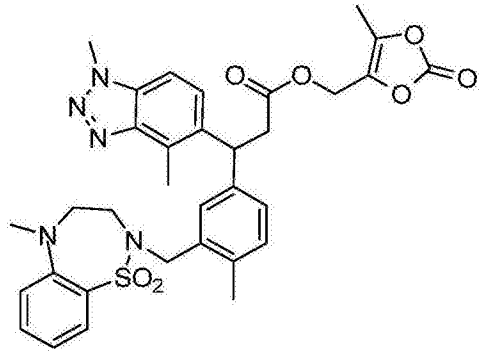
[1617] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基酯

[1618] 

[1619] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(50mg,0.094mmol)于丙酮(1mL)中的溶液中加入2-溴-N,N-二甲基乙酰胺(31.1mg,0.187mmol)。将混合物在Biotage微波中在高吸收在100℃加热50min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(35.35mg,0.057mmol,61.0%收率)。LC-MS m/z 619.3(M+H)$^+$,1.03min(保留时间)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.79(d,J=7.8Hz,1H),7.62-7.48(m,3H),7.30(s,1H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),7.18-7.05(m,3H),4.86(t,J=7.7Hz,1H),4.74-4.62(m,2H),4.25(s,3H),4.10(s,2H),3.30-3.16(m,6H),2.99(s,3H),2.84(s,3H),2.76(d,J=4.0Hz,6H),2.24(s,3H)。

[1620] 实施例92

[1621] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基酯

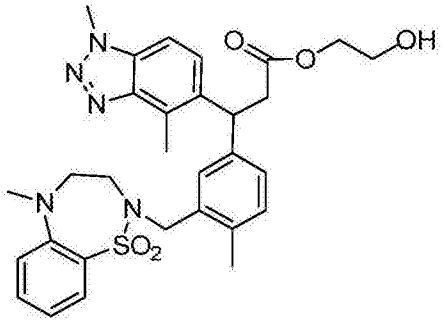
[1622] 

[1623] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(60mg,0.112mmol)于丙酮(1mL)中的溶液中加入4-(氯甲基)-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-酮(33.4mg,0.225mmol)。将混合物在Biotage微波中在高吸收在100℃加热50min,在100℃再加热50min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(31mg,0.048mmol,42.7%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 646.4(M+H)$^+$,1.10min(保留时

间)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.64-7.46(m,3H),7.34-7.03(m,5H),4.94-4.75(m,3H),4.23(s,3H),4.08(s,2H),3.29-3.16(m,2H),2.99(s,3H),2.75(s,3H),2.23(s,3H),1.96(s,3H)。

[1624] 实施例93

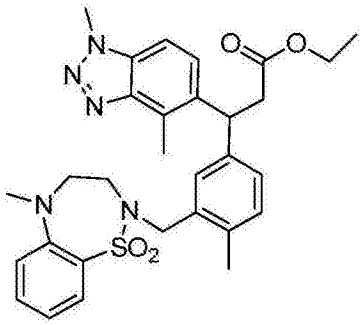
[1625] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-羟基乙基酯

[1626] 

[1627] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(55mg,0.103mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.059mL,0.412mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌20h。加入乙烷-1,2-二醇(64.0mg,1.031mmol)并搅拌2h。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(36mg,0.062mmol,60.5%收率)。LC-MS m/z 578.4(M+H)$^+$,0.96min(保留时间)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.62-7.46(m,3H),7.31-7.02(m,5H),4.85(t,J=7.9Hz,1H),4.75(t,J=5.4Hz,1H),4.25(s,3H),4.09(s,2H),3.91(t,J=5.0Hz,2H),3.46(q,J=5.1Hz,2H),3.30-3.25(m,2H),3.18(d,J=7.8Hz,4H),2.99(s,3H),2.76(s,3H),2.23(s,3H)。

[1628] 实施例94

[1629] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

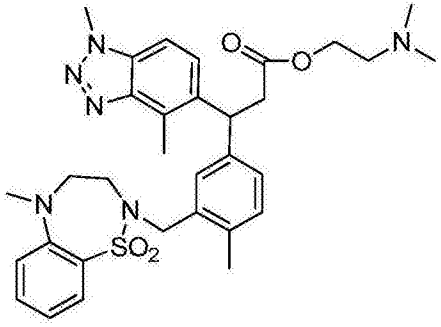
[1630] 

[1631] 在0℃,向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.136mmol)、5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(43.3mg,0.204mmol)和ADDP(68.7mg,0.272mmol)于THF中(3mL)中的溶液中加入三-正丁基膦(0.067mL,0.272mmol)。添加后,移去冰浴并在室温搅拌20h。将粗制产物通过制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(31mg,0.055mmol,40.6%收率)。LC-MS m/z 562.3(M+H)$^+$,1.18min(保留时间)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.79(d,J=

7.8Hz,1H),7.63-7.45(m,3H),7.33-7.04(m,5H),4.83(t,J=7.9Hz,1H),4.25(s,3H),4.09(s,2H),3.94(q,J=7.0Hz,2H),3.30-3.12(m,6H),2.99(s,3H),2.76(s,3H),2.23(s,3H),1.03(t,3H)。

[1632] 实施例95

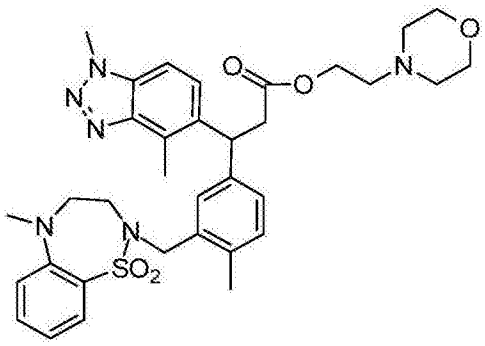
[1633] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(二甲基氨基)乙基酯

[1634] 

[1635] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(55mg,0.103mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.036mL,0.412mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌20h。加入2-(二甲基氨基)乙醇(0.104mL,1.031mmol)并搅拌2h。除去溶剂,将粗制产物通过制备型HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(31mg,0.051mmol,49.7%收率),其为固体。LC-MS m/z 605.3(M+H)$^+$,0.88min(保留时间)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.79(d,J=7.8Hz,1H),7.62-7.46(m,3H),7.31-7.04(m,5H),4.83(t,J=7.9Hz,1H),4.25(s,3H),4.09(s,2H),3.96(t,J=5.8Hz,2H),3.28(宽单峰,2H),3.17(t,J=8.5Hz,4H),2.99(s,3H),2.75(s,3H),2.32-2.19(m,5H),2.03(s,6H)。

[1636] 实施例96

[1637] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-吗啉代乙基酯

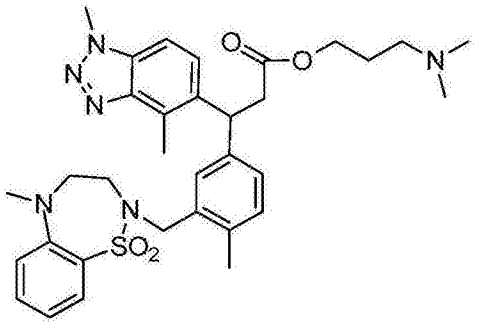
[1638] 

[1639] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(55mg,0.103mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.036mL,0.412mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌20h。加入2-吗啉代乙醇(13.52mg,0.103mmol)并搅拌2h。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(32.9mg,0.051mmol,49.4%

收率)，其为白色固体。LC-MS m/z 647.4(M+H)$^+$，0.86min(保留时间)。

[1640] 实施例97

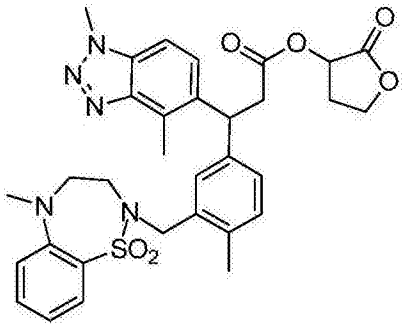
[1641] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二甲基氨基)丙基酯

[1642] 

[1643] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(55mg,0.103mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.036mL,0.412mmol)，然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌20h。加入3-(二甲基氨基)丙-1-醇(106mg,1.031mmol)并搅拌2h。除去溶剂，并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(50.8mg,0.082mmol,80%收率)，其为白色固体。LC-MS m/z 619.5(M+H)$^+$，0.89min(保留时间)。

[1644] 实施例98

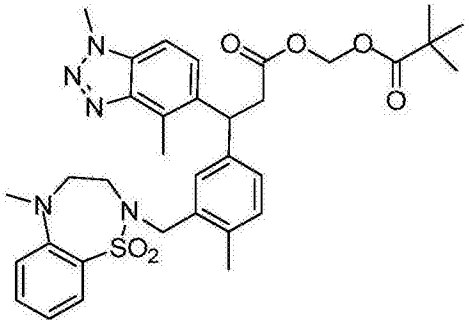
[1645] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-氧代四氢呋喃-3-基酯

[1646] 

[1647] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(60mg,0.112mmol)于丙酮(1mL)中的溶液中加入3-溴二氢呋喃-2(3H)-酮(0.026mL,0.281mmol)。将混合物在Biotage微波中在高吸收在100℃加热50min。除去溶剂，并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(50mg,0.081mmol,72.0%收率)，其为白色固体。LC-MS m/z 618.2(M+H)$^+$，1.03min(保留时间)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.71(d,J＝7.5Hz,1H)，7.56-7.41(m,3H)，7.21(s,1H)，7.17-7.06(m,2H)，7.05-6.95(m,2H)，5.32(t,J＝9.2Hz,1H)，4.78(宽单峰,1H)，4.29-4.07(m,5H)，4.02(s,2H)，3.23-3.18(m,4H)，3.15-3.08(m,2H)，2.92(s,3H)，2.68(s,3H)，2.39-2.27(m,1H)，2.16(s,3H)，1.94-1.78(m,1H)。

[1648] 实施例99

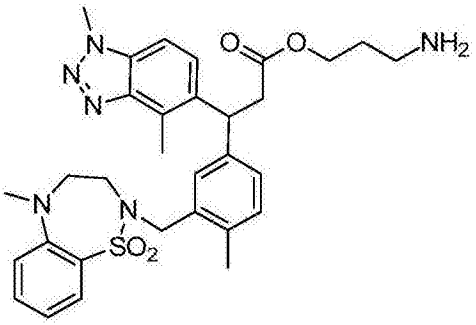
[1649] 特戊酸((3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酰基)氧基)甲基酯

[1650] 

[1651] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(60mg,0.112mmol)于丙酮(1mL)中的溶液中加入特戊酸氯甲基酯(33.9mg,0.225mmol)。将混合物在Biotage微波中在高吸收在100℃加热50min。加入特戊酸氯甲基酯(33.9mg,0.225mmol)和Et_3N(0.047mL,0.337mmol)并在微波中在100℃加热50min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(35mg,0.054mmol,48.1%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 648.4$(M+H)^+$,1.24min(保留时间)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.79(d,J=7.5Hz,1H),7.62-7.49(m,3H),7.27(s,1H),7.24-7.13(m,2H),7.13-7.04(m,2H),5.60(s,2H),4.84(t,J=7.9Hz,1H),4.24(s,3H),4.08(s,2H),3.30-3.22(m,4H),3.19(宽单峰,2H),2.99(s,3H),2.76(s,3H),2.23(s,3H),0.92(s,9H)。

[1652] 实施例100

[1653] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-氨基丙基酯

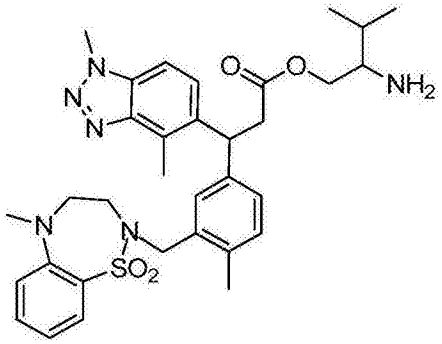
[1654] 

[1655] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(55mg,0.103mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.059mL,0.412mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌20h。加入(3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.040mL,0.412mmol)并搅拌2h。加入4M HCl的二噁烷溶液(0.129mL,0.515mmol)并搅拌2h。除去溶剂,并将粗制产物通过制备性HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(28mg,0.040mmol,38.5%收率),其为浅粉色固体。LC-MS m/z 591.3$(M+H)^+$,0.86min(保留时间)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=

7.79(d,J=7.8Hz,1H),7.71-7.47(m,5H),7.28(s,1H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),7.18-7.05(m,3H),4.84(s,1H),4.25(s,3H),4.09(s,2H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.20(d,J=7.5Hz,6H),2.99(s,3H),2.77(s,6H),2.22(s,3H),1.76(d,2H)。

[1656] 实施例101

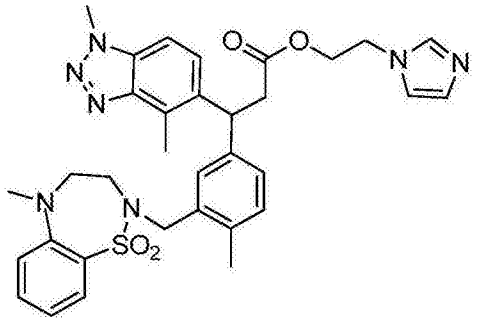
[1657] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-氨基-3-甲基丁基酯

[1658] 

[1659] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(60mg,0.112mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.064mL,0.450mmol)和一滴DMF。将混合物在室温搅拌20h。加入(1-羟基-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(68.6mg,0.337mmol)并搅拌2h。加入30mg(1-羟基-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁基酯并搅拌18h。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(50mg,0.068mmol,60.7%收率)as pink solid。LC-MS m/z 619.4$(M+H)^+$,0.89min(保留时间)。

[1660] 实施例102

[1661] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-(1H-咪唑-1-基)乙基酯

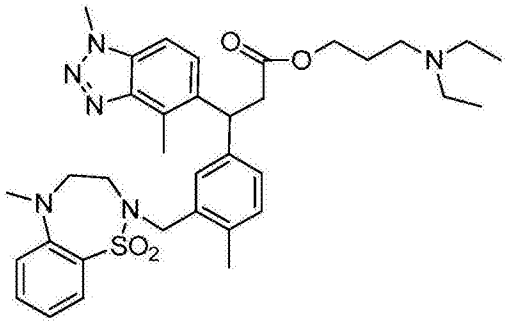
[1662] 

[1663] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(50mg,0.094mmol)于丙酮(1mL)中的溶液中加入1-(2-氯乙基)-1H-咪唑盐酸盐(31.3mg,0.187mmol)和Et_3N(0.065mL,0.468mmol)。将混合物在Biotage微波中在高吸收在100℃加热2h。过滤盐并将滤液重新溶解在DMF(1mL)中。加入1-(2-氯乙基)-1H-咪唑盐酸盐(31.3mg,0.187mmol)和Et_3N(0.065mL,0.468mmol)。将混合物在Biotage微波中在高吸收在

120℃加热1h。过滤固体并浓缩滤液。将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(31mg,0.049mmol,52.7%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 628.3(M+H)$^+$,0.89min(保留时间)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.78(d,J=7.3Hz,1H),7.64-7.44(m,4H),7.28-7.17(m,2H),7.16-7.01(m,4H),6.83(s,1H),4.79(t,J=7.8Hz,1H),4.25(s,3H),4.21-4.05(m,6H),3.29-3.14(m,6H),2.98(s,3H),2.72(s,3H),2.22(s,3H)。

[1664] 实施例103

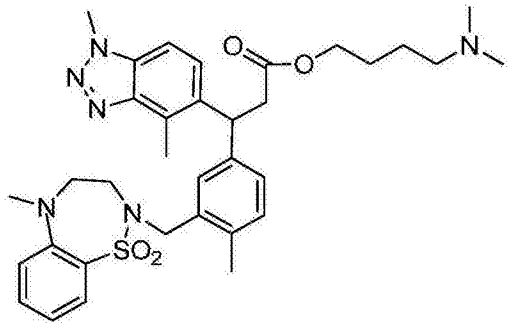
[1665] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二乙基氨基)丙基酯

[1666] 

[1667] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(55mg,0.103mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.036mL,0.412mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌2h。加入3-(二乙基氨基)丙-1-醇(135mg,1.031mmol)并搅拌18h。加入1mL THF并在Biotage微波中在100℃高吸收加热40min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(31.6mg,0.049mmol,47.4%收率),其为固体。LC-MS m/z 647.4(M+H)$^+$,0.92Min(保留时间)。

[1668] 实施例104

[1669] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸4-(二甲基氨基)丁基酯

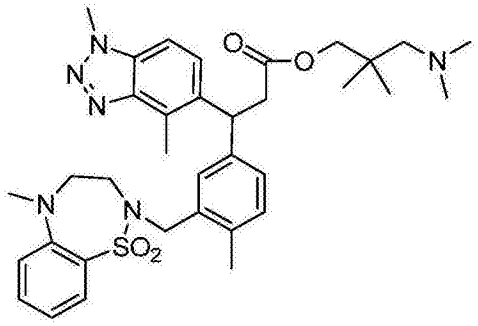
[1670] 

[1671] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(55mg,0.103mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.036mL,0.412mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌2h。加入4-(二甲基氨基)丁-1-醇(121mg,1.031mmol)并搅拌18h。加入

1mL THF并在Biotage微波中在高吸收在100℃加热40min。除去溶剂，并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(38.6mg,0.061mmol,59.2%收率)，其为固体。LC-MS m/z 633.5(M+H)$^+$,0.93min(保留时间)。

[1672] 实施例105

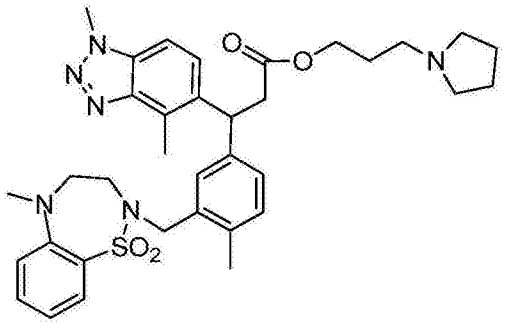
[1673] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基酯

[1674] 

[1675] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(50mg,0.094mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.033mL,0.375mmol)，然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌2h。加入3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙-1-醇(123mg,0.937mmol)并搅拌20h。将其在50℃加热17h。加入1mL THF并在Biotage微波中在高吸收在100℃加热40min。除去溶剂，并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(11.8mg,0.018mmol,19.47%收率)，其为固体。LC-MS m/z 647.5(M+H)$^+$,0.94min(保留时间)。

[1676] 实施例106

[1677] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-(吡咯烷-1-基)丙基酯

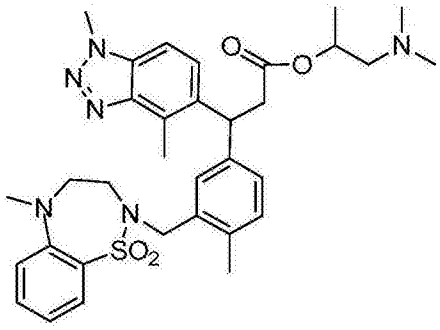
[1678] 

[1679] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(55mg,0.103mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.036mL,0.412mmol)，然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌2h。加入3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇(12.11mg,0.094mmol)和THF(1mL)并在Biotage微波中在高吸收在100℃加热40min。除去溶剂，并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(11.2mg,0.017mmol,18.54%收率)，其为固体。LC-MS m/z

645.3(M+H)$^+$,0.93min(保留时间)。

[1680] 实施例107

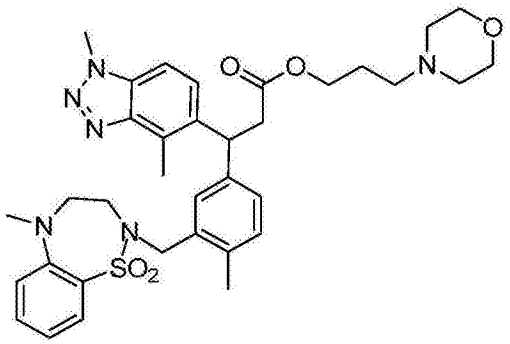
[1681] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-(二甲基氨基)丙-2-基酯

[1682] 

[1683] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(50mg,0.094mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.033mL,0.375mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌3h。加入1-(二甲基氨基)丙-2-醇(97mg,0.937mmol)并搅拌17h。加入1mL THF并在Biotage微波中在正常吸收下在100℃加热40min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(14.9mg,0.024mmol,25.7%收率),其为固体。LC-MS m/z 619.4(M+H)$^+$,0.91min(保留时间)。

[1684] 实施例108

[1685] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸3-吗啉代丙基酯

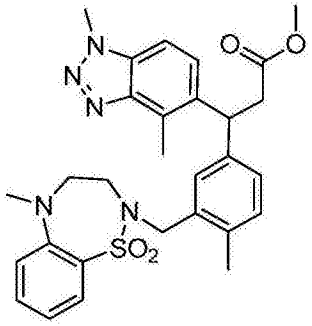
[1686] 

[1687] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(50mg,0.094mmol)于DMF(1mL)中的溶液中加入4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐(37.5mg,0.187mmol)和Et_3N(0.065mL,0.468mmol)。将混合物在Biotage微波中在高吸收在120℃加热1h,在150℃加热1h。过滤反应混合物并浓缩滤液,用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(27.5mg,0.042mmol,44.4%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 661.3(M+H)$^+$,0.92min(保留时间)。

[1688] 实施例109

[1689] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二

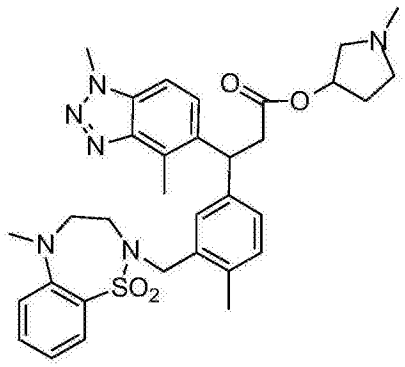
氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯

[1690] 

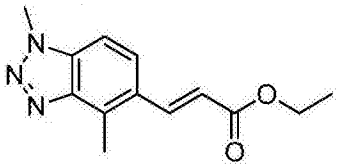
[1691] 标题化合物(7.8mg,0.014mmol)是从2-(5-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-羟基丙基)-2-甲基苄基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物的纯化操作中获得的。LC-MS:m/z 548.2(M+H)$^+$,1.11min.(保留时间)。

[1692] 实施例110

[1693] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸甲基吡咯烷-3-基酯

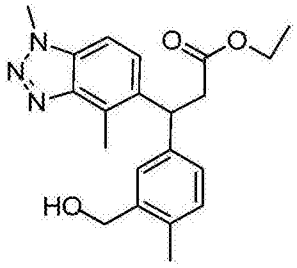
[1694] 

[1695] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1696] 

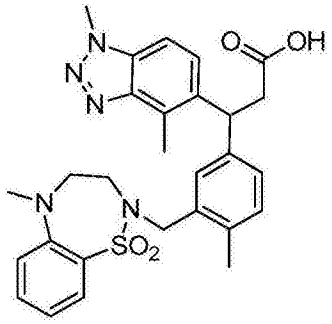
[1697] 在室温,向5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1100mg,4.87mmol)于DMF(5mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(3.11mL,29.2mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(3.40mL,19.46mmol)、三-邻甲苯基膦(444mg,1.460mmol),然后加入Pd(OAc)$_2$(164mg,0.730mmol)。将反应混合物在微波中在高吸收下在150℃加热2h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水(1x)和盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩。粗制产物通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(450mg,1.835mmol,37.7%收率)和不纯的批次。将不纯的批次用乙醚研磨得到标题化合物(740mg,3.02mmol,62.0%收率),其为黄色固体。LC-MS m/z 246.0(M+H)$^+$,0.88min(保留时间)。

[1698] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1699] 

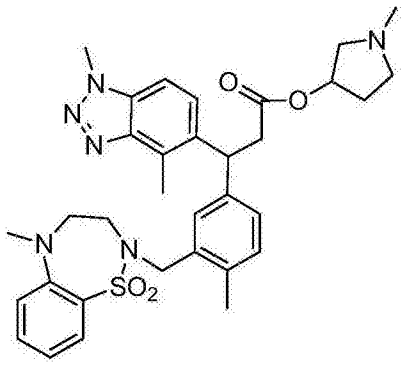
[1700] 在室温，向(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1200mg,4.89mmol)、(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(974mg,5.87mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(241mg,0.489mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)中的悬浮液中加入Et_3N(2.046mL,14.68mmol)。将所得悬浮液在Biotage微波中在高吸收下在150℃加热60min。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤两次、用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩。粗制产物通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(1.04g,2.83mmol,57.9%收率)，其为油状物。LC-MS m/z 367.9$(M+H)^+$,0.89min(保留时间)。

[1701] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[1702] 

[1703] 在0℃，向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1040mg,2.83mmol)、5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(631mg,2.97mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1428mg,5.66mmol)于THF中(10mL)的溶液中加入三-正丁基膦(1.397mL,5.66mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌20h。加入2M的LiOH溶液(9.91mL,19.81mmol)并将反应混合物搅拌18h。将反应混合物用1N HCl酸化、稀释并用EtOAc萃取两次。合并有机层并浓缩。将其通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(818mg,1.533mmol,54.2%收率)，其为油状物，并且得到较低纯度的批次(401mg,0.751mmol,26.5%收率)。LC-MSm/z 534.1$(M+H)^+$,0.98min(保留时间)。

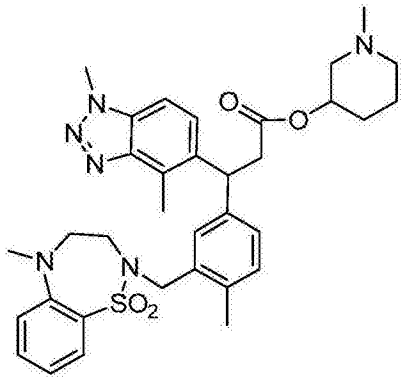
[1704] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-甲基吡咯烷-3-基酯

[1705] 

[1706] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(50mg,0.094mmol)(N26428-95-A1)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.033mL,0.375mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌2h。加入1-甲基吡咯烷-3-醇(95mg,0.937mmol)并搅拌20h。加入1mL DMF并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收下在100℃加热40min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(12mg,0.019mmol,20.77%收率),其为固体。LC-MS m/z 617.2$(M+H)^+$,0.91min(保留时间)。

[1707] 实施例111

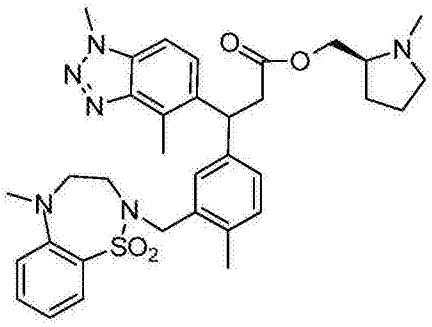
[1708] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-甲基哌啶-3-基酯

[1709] 

[1710] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(50mg,0.094mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.033mL,0.375mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌2h。加入1-甲基哌啶-3-醇(108mg,0.937mmol)并搅拌20h。加入1mL DMF并在Biotage微波中在高吸收下在100℃加热40min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(14mg,0.022mmol,23.69%收率)。LC-MSm/z 631.5$(M+H)^+$,0.92Min(保留时间)。

[1711] 实施例112

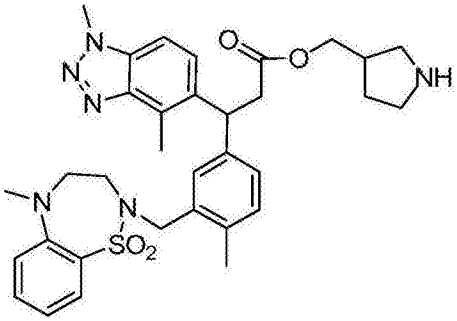
[1712] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基酯

[1713] 

[1714] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(40mg,0.075mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.026mL,0.300mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌2h。加入(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(86mg,0.750mmol)并搅拌20h。将其在50℃加热17h。加入1mL THF并在Biotage微波中在高吸收在100℃加热40min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(14.2mg,0.023mmol,30.0%收率),其为固体。LC-MS m/z 647.5(M+H)$^+$,0.94min(保留时间)。

[1715] 实施例113

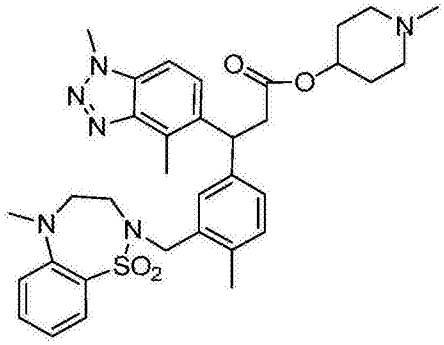
[1716] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸吡咯烷-3-基甲基酯

[1717] 

[1718] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(40mg,0.075mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.026mL,0.300mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在Biotage微波中在高吸收下在100℃加热40min,在100℃加热30min。加入4M HCl的二噁烷溶液(0.094mL,0.375mmol)并搅拌20h。干燥溶剂并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(12mg,0.019mmol,26.0%收率)。LC-MS m/z 617.4(M+H)$^+$,0.89min(保留时间)。

[1719] 实施例114

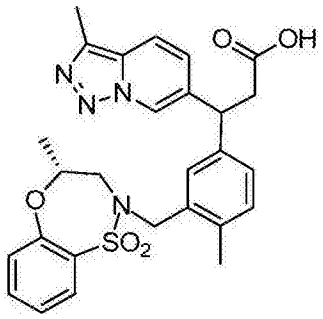
[1720] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸1-甲基哌啶-4-基酯

[1721] 

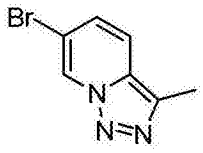
[1722] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(50mg,0.094mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入草酰氯(0.033mL,0.375mmol),然后加入一滴DMF。将混合物在室温搅拌2h。加入1-甲基哌啶-4-醇(108mg,0.937mmol)并搅拌1h。加入1mL DMF并在Biotage微波中在高吸收在100℃加热40min。除去溶剂,并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(24.7mg,0.039mmol,41.8%收率),其为固体。LC-MS m/z 631.6(M+H)$^+$,0.91min(保留时间)。

[1723] 实施例115

[1724] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙酸

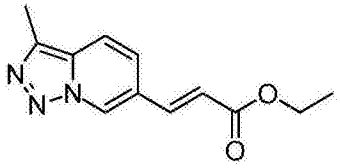
[1725] 

[1726] 6-溴-3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶

[1727] 

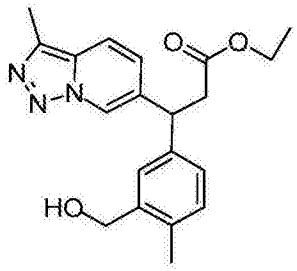
[1728] 将1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮(1g,5.00mmol)、水合肼(2.67mL,55.0mmol)于MeOH(15mL)中的混合物加热至回流,保持3h。加入1N NaOH(5mL)并用DCM萃取两次。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩。将残余物溶解在8mL $CHCl_3$中,加入二氧化锰(1.043g,12.00mmol)并将混合物在70℃加热19h,然后再加热4h。将其冷却,用硅藻土过滤并浓缩得到标题化合物(960mg,4.53mmol,91%收率),其为黄色固体。LC-MS m/z 213.9(M+H)$^+$,0.67min(保留时间)。

[1729] (E)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙烯酸乙基酯

[1730] 

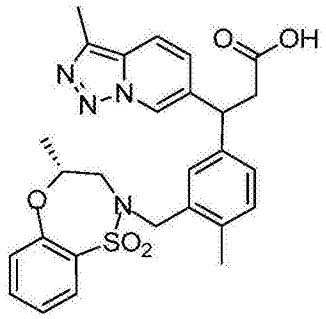
[1731] 在室温，向6-溴-3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶(200mg,0.943mmol)于DMF(3mL)中的悬浮液中加入丙烯酸乙基酯(0.602mL,5.66mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.659mL,3.77mmol)、三-邻甲苯基膦(86mg,0.283mmol)，然后加入$Pd(OAc)_2$(31.8mg,0.141mmol)。将反应混合物在微波中在高吸收下在150℃加热1.5h。使粗制反应混合物通过硅藻土并用EtOAc洗涤。将滤液用盐水(1x)洗涤。收集有机层并浓缩。粗制产物通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(70mg,0.303mmol,32.1%收率)，其为固体。LC-MSm/z 246.0$(M+H)^+$,0.88min(保留时间)。

[1732] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙酸乙基酯

[1733] 

[1734] 向(E)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙烯酸乙基酯(220mg,0.951mmol)、(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(189mg,1.142mmol)、Et_3N(0.396mL,2.85mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(2.000mL)中的悬浮液中加入$[RhCl(cod)]_2$(46.9mg,0.095mmol)。将所得悬浮液在Biotage微波中在高吸收下在130℃加热60min。使其通过硅藻土并用EtOAc洗涤。除去溶剂，将粗制产物通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(194mg,0.549mmol,57.7%收率)，其为黄色油状物。LC-MS m/z 354.2$(M+H)^+$,0.85min(保留时间)。

[1735] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙酸

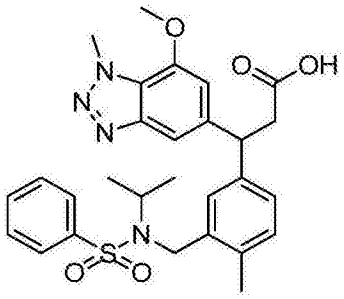
[1736] 

[1737] 在0℃，向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙酸乙基酯(90mg,0.255mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(57.0mg,0.267mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(129mg,0.509mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入三-正丁基膦(0.126mL,0.509mmol)。20min后移去冰浴并在室温继续搅拌20h。除去溶剂，并将粗制产物用制备性HPLC在中性条件下纯化得到

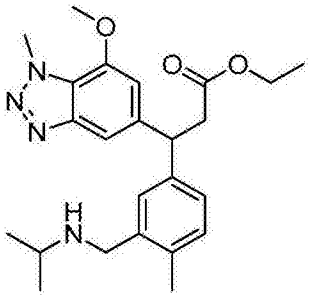
中间体3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3-甲基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)丙酸乙基酯。将其溶解在MeOH(2mL)中。加入2M的LiOH溶液(0.891mL,1.783mmol)并将混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。加入1N HCl以调整pH至2。将其用制备性HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(64.4mg,0.124mmol,48.6%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 521.2(M+H)$^+$,0.97min(保留时间)。

[1738] 实施例116

[1739] 3-(3-((N-异丙基苯基磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

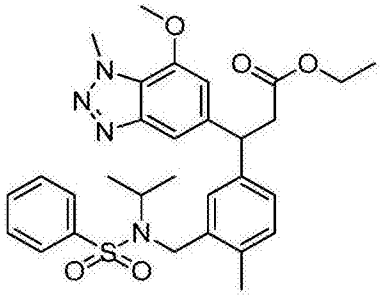
[1740] 

[1741] 3-(3-((异丙基氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1742] 

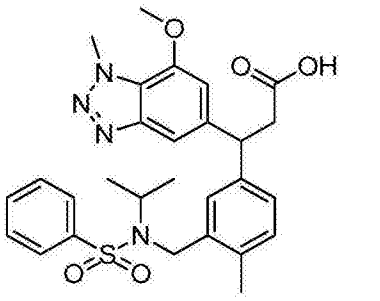
[1743] 在-78℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(150mg,0.391mmol)和Et_3N(0.271mL,1.956mmol)于DCM(4mL)中的溶液中逐渐加入甲磺酰氯(0.076mL,0.978mmol)。然后将混合物在该温度在氮气中搅拌2.5。之后,加入甲磺酰氯(0.076mL,0.978mmol),然后再搅拌2h。然后加入丙-2-胺(0.333mL,3.91mmol)并在搅拌的同时放置混合物使其返回到室温,保持18h。然后将混合物吸收在DCM中并用NaCl溶液(4x)和$NaHCO_3$溶液(1x)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩减少体积得到黄色固体(231mg,83%)。LC-MS m/z 425(M+H)$^+$,0.78min.(保留时间)。

[1744] 3-(3-((N-异丙基苯基磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1745] 

[1746] 在冰浴中，向3-(3-((异丙基氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(231mg,0.544mmol)和Et_3N(0.379mL,2.72mmol)于DCM(6mL)中的溶液中加入苯磺酰氯(0.105mL,0.816mmol)。然后将该混合物温热至室温并搅拌18h。之后，加入苯磺酰氯(0.035mL,0.272mmol)并搅拌1h，然后加入Et_3N(0.152mL,1.088mmol)。将反应混合物再搅拌3h。之后，将溶液进一步用DCM稀释，用水(3x)和盐水(1x)洗涤。将有机层用$MgSO_4$干燥，过滤并减压浓缩。然后将所得残余物通过硅胶色谱法纯化，使用Isco Combiflash Rf并且用0-60％EtOAc/己烷得到标题化合物(70mg,22.78％)。LC-MS m/z 565$(M+H)^+$,1.25min.(保留时间)。

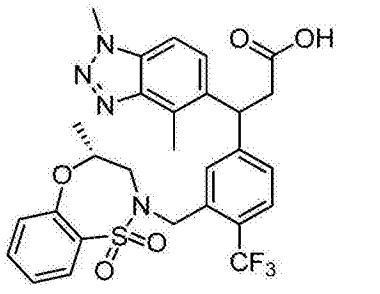
[1747] 3-(3-((N-异丙基苯基磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[1748] 

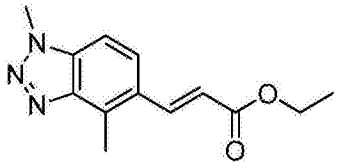
[1749] 向3-(3-((N-异丙基苯基磺酰氨基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(70mg,0.110mmol)于THF中(1mL)和水(1mL)中的溶液中加入LiOH(13.21mg,0.552mmol)。使其搅拌17h。之后，向反应混合物中滴加1N HCl直到混合物pH为1。将酸性溶液用EtOAc稀释，用水(3x)洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并减压除去溶剂得到固体。将所得残余物通过反相HPLC纯化(Sunfire 19x100mm 5u制备柱)，以18mL/min洗脱，梯度为0-80％CH_3CN/水，保持10min，得到标题化合物(51mg,86％)。LC-MS m/z 537$(M+H)^+$,1.06min.(保留时间)。

[1750] 实施例117

[1751] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸

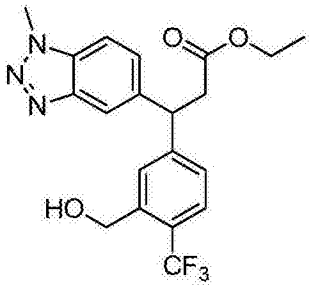
[1752] 

[1753] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1754] 

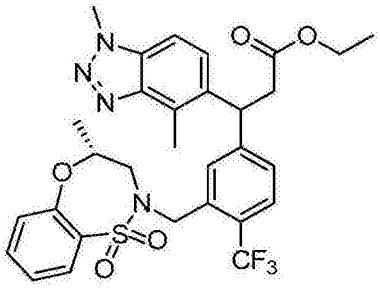
[1755] 向5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(2g,8.85mmol)于DMF(60mL)中的溶液中加入丙烯酸乙基酯(5.78mL,53.1mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(6.16mL,35.4mmol)、三-邻甲苯基膦(0.808g,2.65mmol)和$Pd(OAc)_2$(0.298g,1.327mmol)。将混合物平均分装在4个20mL微波小瓶中,然后进行微波辐射在120℃在高吸收保持2h。之后,将分开的反应溶剂合并并用硅藻土过滤,用EtOAc洗涤。然后将滤液用水(3x)和盐水(1x)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压除去溶剂。然后将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,使用Isco Combiflash Rf,并用0-40%EtOAc/己烷洗脱得到标题化合物(1.719g,71.3%)。LC-MS m/z 246$(M+H)^+$,0.86min.(保留时间)。

[1756] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1757] 

[1758] 向(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(369mg,1.223mmol)、(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(200mg,0.815mmol)和Et_3N(0.170mL,1.223mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(6mL)中的悬浮液中加入$[RhCl(cod)]_2$(20.10mg,0.041mmol)并使其在95℃搅拌1h。减压除去1,4-二噁烷并将混合物用硅藻土过滤,将其用EtOAc洗涤。将滤液用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机相用水(3x)洗涤,用盐水(1x)洗涤,用$MgSO_4$干燥并减压除去溶剂得到黄色油状物。然后将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,使用Isco Combiflash Rf并用0-60%EtOAc/己烷洗脱得到标题化合物(238mg,69.3%)。LC-MS m/z 422$(M+H)^+$,0.96min.(保留时间)。

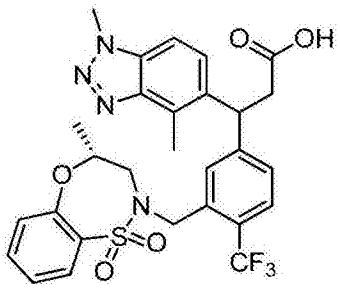
[1759] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1760] 

[1761] 在氩气中和在冰浴中,将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-

(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯(238mg,0.565mmol),(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(516mg,1.694mmol)溶解在THF(5mL)中,然后加入三丁基膦(0.282mL,1.130mmol))。将反应混合物搅拌5min,然后加入ADDP(285mg,1.130mmol)。然后将其搅拌10min,然后温热至23C并搅拌64h。然后将溶液在冰浴中冷却至0℃,再加入三丁基膦(0.282mL,1.130mmol)和ADDP(285mg,1.130mmol)并使其再搅拌3h。之后,减压除去溶剂。然后将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,使用Isco Combiflash Rf,并用0-50%EtOAc/己烷洗脱得到标题化合物(344mg,95%)。LC-MS m/z 617 $(M+H)^+$,1.23min.(保留时间)。

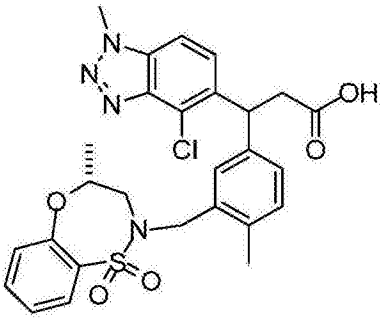
[1762] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸

[1763] 

[1764] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯(344mg,0.558mmol)于THF(4mL)和水(2mL)中的溶液中加入LiOH(66.8mg,2.79mmol)。使其搅拌18h。之后,将1N HCl滴加至反应混合物中直至混合物pH为1。将酸性溶液用EtOAc稀释,用水(3x)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压除去溶剂得到白色固体。将所得残余物通过反相HPLC纯化(Atlantics T3,19x100mm,5u制备柱),以18mL/min洗脱,梯度为40-70%CH_3CN/水,保持10min,得到标题化合物(169mg,51.5%)。LC-MSm/z 589 $(M+H)^+$,1.1min.(保留时间)。

[1765] 实施例118

[1766] 3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

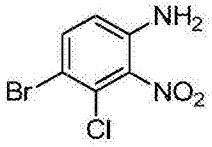
[1767] 

[1768] 3-氯-2-硝基苯胺

[1769] 

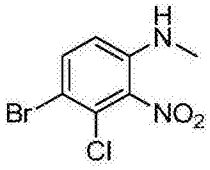
[1770] 将3-氯-2-硝基苯甲酸(20g,99mmol)和Et_3N(20.74mL,149mmol)于DMF(100mL)中的溶液用叠氮磷酸二苯酯(32.8g,119mmol)处理,然后在室温搅拌3h。然后将反应混合物用水(200mL)处理,接着在100℃加热1h。冷却溶液并给烧瓶配备短径蒸馏头并在高真空下通过蒸馏除去DMF。将固体残余物溶解在EtOAc中并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。用硅藻土过滤并将滤液用水(3x)、盐水洗涤,并用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩得到10g(53.4%)标题化合物。LC-MS m/z 173.1$(M+H)^+$,1.67(保留时间)。

[1771] 4-溴-3-氯-2-硝基苯胺

[1772] 

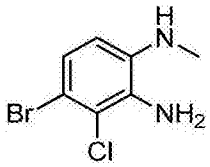
[1773] 将3-氯-2-硝基苯胺(10g,57.9mmol)和NBS(10.31g,57.9mmol)溶解在AcOH(500mL)中。将反应混合物在回流温度搅拌45min。冷却后,向反应混合物中加入1.5L水。过滤出所得析出物并高真空干燥得到10g(68.6%)标题化合物。

[1774] 4-溴-3-氯-N-甲基-2-硝基苯胺

[1775] 

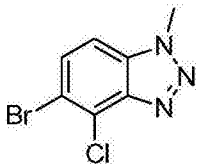
[1776] 在0℃,向4-溴-3-氯-2-硝基苯胺(10g,39.8mmol)于DMF(300mL)中的溶液中加入NaH(1.145g,47.7mmol)。搅拌30min后,加入MeI(2.98mL,47.7mmol)并将反应混合物再搅拌30min。加入水(10mL)。过滤收集红色析出物,用水洗涤并干燥得到6g(56.8%)标题化合物。

[1777] 4-溴-3-氯-N1-甲基苯-1,2-二胺

[1778] 

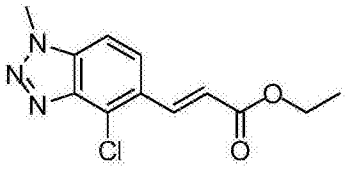
[1779] 向4-溴-3-氯-N-甲基-2-硝基苯胺(6g,22.60mmol)/AcOH(200mL)中分小份加入锌(4.43g,67.8mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌10h。将反应混合物用硅藻土过滤并将固体用EtOAc充分洗涤。将合并的溶液浓缩得到5g(80%)标题化合物。LC-MS m/z 235.0$(M+H)^+$,1.76(保留时间)。

[1780] 5-溴-4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[1781] 

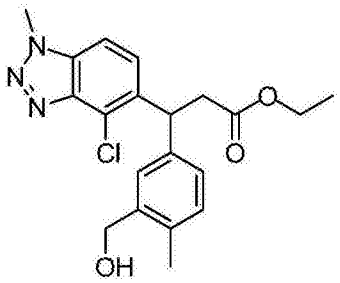
[1782] 在0℃,向4-溴-3-氯-N1-甲基苯-1,2-二胺(5g,21.23mmol)/H_2SO_4(10mL,188mmol)中历时20分钟分小份加入$NaNO_2$(2.051g,29.7mmol)。再搅拌30min后,加入200mL水。过滤收集所得析出物,用水洗涤并干燥。使母液静置16h并形成第二批析出物,如之前所述收集。将合并的固体在EtOAc中进行柱层析以除去无机盐得到3.73g(71.3%)标题化合物。LC-MSm/z 245.9$(M+H)^+$,1.69(保留时间)。

[1783] (E)-3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1784] 

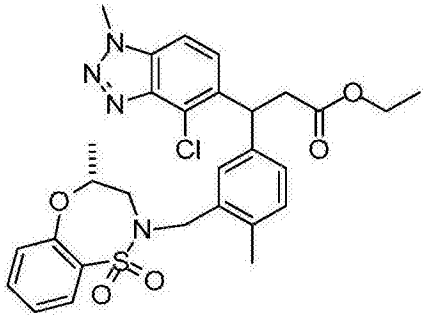
[1785] 将5-溴-4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(739mg,3.0mmol)、$Pd(OAc)_2$(135mg,0.600mmol)、三-邻甲苯基膦(365mg,1.200mmol)、DMF(3mL)、丙烯酸乙基酯(3.93mL,36.0mmol)和Hunig's碱(4.19mL,24.00mmol)的溶液合并在微波小瓶中并使氩气流鼓泡通过所述混合物,保持1min,然后将所述小瓶密封并在微波上在130℃在高吸收下加热3h。冷却,加入更多的$Pd(OAc)_2$(0.067g,0.30mmol)和三-甲苯基膦(183mg,0.6mmol),并将混合物再次用氩气流脱气,将所得混合物密封并在微波中在130℃加热2h。将反应混合物用EtOAc(75mL)稀释,用玻璃纤维滤器过滤,并将滤液用水(3x 50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩成深棕色固体。将所述粗制产物预吸附在惰性载体上并在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化,以40mL/min洗脱,梯度为历时35min从己烷运行至60%EtOAc/己烷。将所需的馏分汇集并浓缩得到535mg(67%)标题化合物。LC-MS m/z 266.0$(M+H)^+$,0.84(保留时间)。

[1786] 3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1787] 

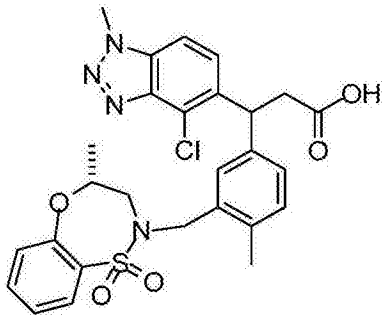
[1788] 向(E)-3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.8g,3.01mmol)/1,4-二噁烷(20.00mL)和水(10mL)中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.750g,4.52mmol)、Et_3N(0.420mL,3.01mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.074g,0.151mmol)。使氩气鼓泡通过反应混合物,保持3min,然后将混合物加热至95℃内部温度,保持1.5h。冷却反应混合物,用EtOAc(50mL)稀释,用水(2X 50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),浓缩,预吸附在惰性载体上并将粗制产物在硅胶柱(40g)上用CombiflashCompanion纯化,以40mL/min洗脱,梯度历时30min从己烷运行至100%EtOAc。将所需的馏分汇集并浓缩得到953mg(82%)标题化合物。LC-MS m/z388.0 390.3$(M+H)^+$,0.85(保留时间)。

[1789] 3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萁**-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1790] 

[1791] 氩气中，将3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(125mg,0.322mmol)和(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(84mg,0.394mmol)溶解在THF(2.5mL)中并在冰浴上冷却至4℃，然后加入三丁基膦(0.161mL,0.645mmol)。搅拌5min，然后加入ADDP(163mg,0.645mmol)。搅拌10min，然后温热至23℃并搅拌3h得到棕色悬浮液。真空除去挥发物并将粗制反应混合物预吸附在惰性载体上，将粗制产物在硅胶柱(12g)上用CombiflashCompanion纯化，以30mL/min洗脱，梯度历时25min从己烷运行至70%EtOAc/己烷。将所需的馏分汇集得到180mg(96%)标题化合物。LC-MS m/z582.9 585.0(M+H)$^+$,1.14(保留时间)。

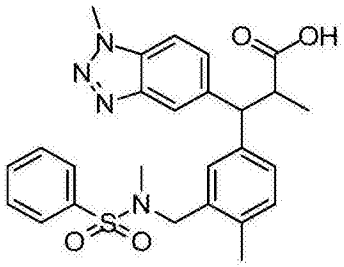
[1792] 3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1793] 

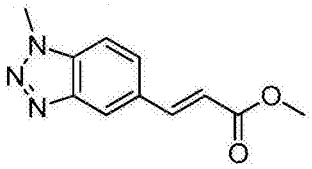
[1794] 将3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(178mg,0.305mmol)溶解在THF(3mL)中并加入溶解在水(3mL)中的LiOH(146mg,6.11mmol)溶液。将所得2相混合物用MeOH(1mL)稀释，得到均质但浑浊的悬浮液。搅拌1.5h并真空浓缩反应混合物，将残余的混合物与1M HCl(20mL)和EtOAc(75mL)合并并将EtOAc用H2O(20mL)和饱和NaCl水溶液(20mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将粗制产物溶解在DMSO(4mL)，用0.45μm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱)，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)运行至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。将所需的馏分汇集并真空浓缩得到153mg 3-(4-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(90%)。LC-MS m/z 555.0556.9(M+H)$^+$,0.99(保留时间)。

[1795] 实施例119

[1796] 2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸

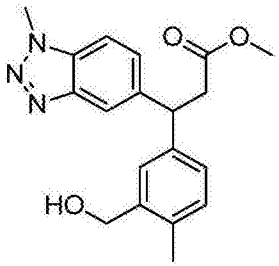
[1797] 

[1798] (E)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸甲基酯

[1799] 

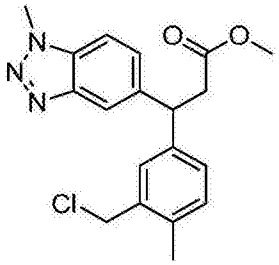
[1800] 在0℃,向KOt-Bu(2.61g,23.27mmol)于THF(115mL)中的悬浮液中加入2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(4.50mL,27.9mmol)。1h 15min后加入历时15min分小份加入1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛(3g,18.61mmol)。将所得溶液再搅拌1h 15min。加入饱和NH_4Cl和水以淬灭反应。将混合物用EtOAc(3x)萃取,用水(3x)和盐水(1x)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压除去溶剂得到橙色粉末(3.678g,91%)。LC-MS m/z 218$(M+H)^+$,0.67min(保留时间),100%纯度。

[1801] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1802] 

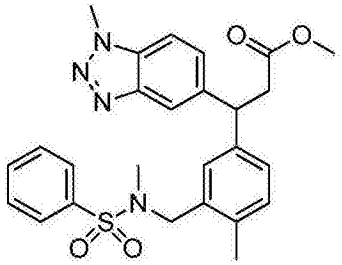
[1803] 在100mL配备搅拌子和回流冷凝器的圆底烧瓶中,向(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(1.142g,6.88mmol)、(E)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸甲基酯(1g,4.60mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.255g,0.517mmol)于水(20.00mL)和1,4-二噁烷(50mL)中的悬浮液中加入Et_3N(1.276mL,9.21mmol)。将所得悬浮液加热至95℃并使其搅拌3h。将反应混合物冷却,用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将有机相用水(3x)和盐水(1x)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到棕色油状物。然后将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,使用Isco Combiflash Rf,并用0-40%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(583mg,33.6%)。LC-MS m/z 340$(M+H)^+$,0.77min(保留时间),90%纯度。

[1804] 3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯

[1805] 

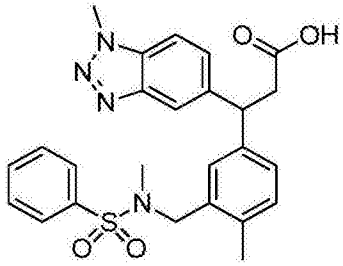
[1806] 在-78℃，向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(580mg,1.538mmol)和Et_3N(2mL,14.35mmol)于DCM(26mL)中的溶液中逐渐加入甲磺酰氯(0.300mL,3.85mmol)。然后将混合物历时1h温热至23℃并在氩气环境中搅拌22h。然后将混合物用水稀释和用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用水(3x)和盐水(1x)洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩得到3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯，其为棕色油状物(1.323g,240%)。LC-MSm/z 358.2,360.2$(M+H)^+$,1.09min(保留时间),79%纯度。

[1807] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸甲基酯

[1808] 

[1809] 向3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(1.3g,2.87mmol)于CH_3CN(20mL)中的溶液中加入碘化钾(0.238g,1.435mmol)、碳酸钾(0.754g,5.45mmol)和N-甲基苯磺酰胺(0.483mL,3.44mmol)并使所得溶液在23℃再搅拌19.5h。然后将温度升至50℃，再保持20h，将反应混合物冷却至4℃，保持～60h(过周末)。然后将反应混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。接着将合并的有机层合并并用水(3x)和盐水(1x)洗涤，用$MgSO_4$干燥并减压除去溶剂。然后将所得残余物通过硅胶色谱法纯化，使用Isco Combiflash Rf，并用0-20%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(323mg,22.85%)。LC-MS m/z 494$(M+H)^+$,1.08min(保留时间),100%纯度。

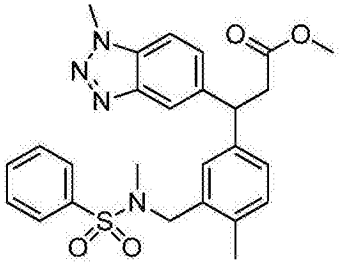
[1810] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸

[1811] 

[1812] 向3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸甲基酯(0.32g,0.650mmol)于THF中(10mL)、MeOH(5.00mL)和水(5.00mL)中的溶液中加入LiOH(78mg,3.26mmol)，使其在室温搅拌23h。之后，向反应混合物

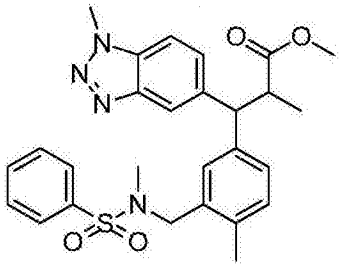
中滴加1N HCl直至混合物pH为1。将酸性溶液用EtOAc稀释，用水(3x)洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并减压除去溶剂得到白色固体(310mg,100%)。LC-MS m/z 479$(M+H)^+$,0.94min(保留时间),100%纯度。

[1813] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸甲基酯

[1814] 

[1815] 向3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸(100mg,0.209mmol)于DMF(5mL)中的溶液中加入碳酸钾(116mg,0.836mmol)和4-甲基苯磺酸甲基酯(117mg,0.627mmol)，使其在23℃搅拌1h 20min。之后，将反应混合物用水淬灭，在EtOAc和饱和$NaHCO_3$之间分配。然后将有机相用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并减压除去溶剂得到白色固体。然后将残余物与下面随即要描述的第二反应混合物合并以进一步纯化。在第二个反应中，将3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸(201mg,0.420mmol)于DMF(11mL)中的溶液用碳酸钾(232mg,1.680mmol)和4-甲基苯磺酸甲基酯(235mg,1.260mmol)处理并使其在23℃搅拌40min。之后，将反应混合物用水淬灭，在EtOAc和饱和$NaHCO_3$之间分配。然后将有机相用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并减压除去溶剂得到白色固体。此时，将残余物与第一个实验的残余物合并以进一步纯化。然后将所得残余物通过硅胶色谱法纯化，使用Isco Combiflash Rf，并用0-20%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(143mg,46%合并收率)。LC-MSm/z 493$(M+H)^+$,1.08min(保留时间),100%纯度。

[1816] 2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸甲基酯

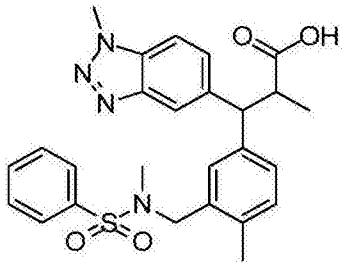
[1817] 

[1818] 将2M n-BuLi/己烷(0.780mL,1.559mmol)滴加至干冰-丙酮浴(~-70℃)冷却的二异丙基胺(0.273mL,1.949mmol)于THF(2mL)中的溶液中。搅拌10min，然后将所述干冰-丙酮浴替换为冰浴并再搅拌10min得到0.52MLDA/THF。

[1819] 将一部分0.52M LDA/THF(0.325mL,0.169mmol)加至THF(1mL)中并在干冰丙酮上冷却至接近-70℃。在干冰丙酮浴冷却(内部温度≤-65℃)的情况下，向其中滴加3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸甲基酯(64mg,0.130mmol)/THF(2mL)，并将浅黄色溶液在<-65℃搅拌30min，将该浴替换

为干冰CH_3CN浴(～-40℃)并搅拌15min。然后一次性加入MeI(0.162mL,2.60mmol)并将混合物温热至23℃,搅拌30min。将反应混合物用水(10mL)淬灭,用EtOAc(75mL)稀释,进一步用1N HCl(20mL)稀释并且将所得有机相再次用饱和NaCl水溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压除去溶剂得到61mg棕色胶状物,根据LCMS,其为异构体的78:22混合物。通过制备性HPLC分离所述非对映异构体。(Sunfire C18,19x100mm,5u;A＝水+0.1％TFA:B＝MeCN+0.1％TFA;18mL/min;在12min内从35％B至65％B)得到20mg(34％)标题化合物的主要非对映异构体,其为该化合物的对映异构体的混合物,在母核C-2和C-3有未确定的相对立体化学(20mg)LC-MS m/z 506.9$(M+H)^+$,1.08(保留时间);且得到7mg(10％)标题化合物的次要非对映异构体,其为该化合物对映异构体的混合物,在母核C-2和C-3有未确定的相对立体化学LC-MS m/z507.0$(M+H)^+$,1.08(保留时间)。

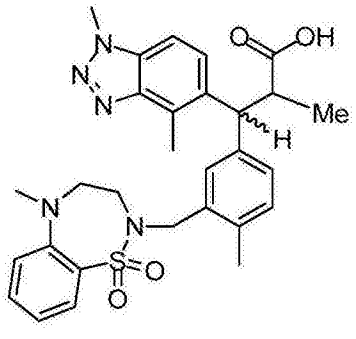
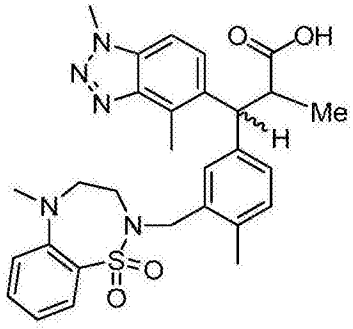
[1820] 2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸

[1821] 

[1822] 将2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((N-甲基苯基磺酰氨基)甲基)苯基)丙酸酯(20mg,0.039mmol)(单一非对映异构体,其为该化合物的对映异构体的混合物,在母核的C-2和C-3具有未确定的相对立体化学)(来自前一步骤的主要产物)溶解在THF(1mL)中,加入1M LiOH水溶液(0.790mL,0.790mmol)得到2相系统。加入MeOH(1mL)形成浑浊的单相,将悬浮液搅拌3天。除去挥发性溶剂并将残余物用EtOAc(75mL)和1M HCl水溶液(25mL)稀释。将EtOAc用水和饱和NaCl水溶液洗涤并干燥(Na_2SO_4),浓缩得到16mg,将其通过制备性HPLC纯化(Atlantics T3,19x100mm,5u;A＝水+0.1％TFA:B＝MeCN+0.1％TFA;18mL/min;在15min内从20％B至65％B)得到11mg标题化合物,其为单一非对映异构体并且为所述化合物的对映异构体的混合物,在母核的C-2和C-3具有未确定的相对立体化学。LC-MS m/z 493.1$(M+H)^+$,1.00(保留时间)。

[1823] 实施例120

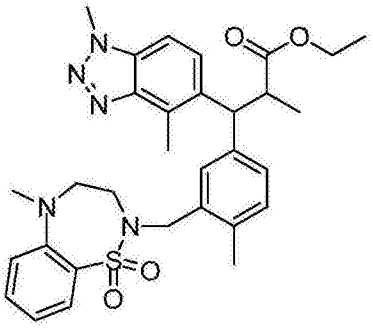
[1824] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂**萁**-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[1825]  

对映异构体 1 对映异构体 2

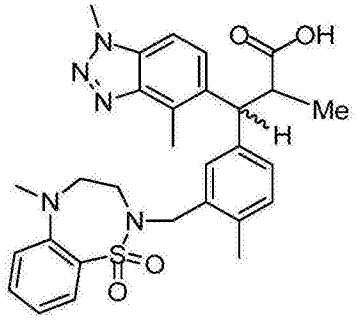
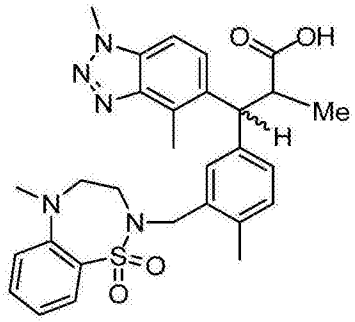
实施例 121 实施例 122

[1826] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1827] 

[1828] 将2M n-BuLi的己烷溶液(1.100mL,2.200mmol)加至干冰丙酮浴冷却的(~-70℃)二异丙基胺(0.381mL,2.67mmol)于THF中(2mL)的溶液中。将澄清溶液在干冰丙酮浴温度搅拌10min,然后在冰-水浴上温热并搅拌10min得到0.63M LDA。

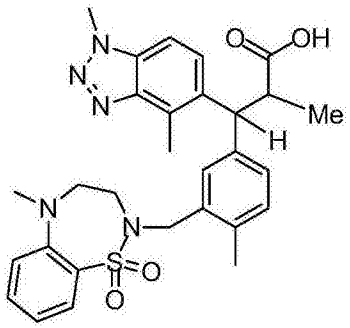
[1829] 将用THF(1mL)稀释的一部分0.63M LDA(0.367mL,0.231mmol)在干冰丙酮浴上冷却,滴加溶解在THF(2mL)中的3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(100mg,0.178mmol)的溶液(T<-65℃)。将红色溶液在干冰丙酮冷却下搅拌30min,然后将干冰丙酮浴替换为干冰CH_3CN浴(~-40℃)并将所述溶液搅拌15min,一次性加入MeI(0.223mL,3.56mmol)并将黄色溶液温热至23℃,搅拌15min。真空除去挥发物并将残余物用EtOAc(75mL)稀释并用0.5M HCl溶液(25mL)和饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到103mg棕色泡沫。将粗制产物溶解在CH_3CN(4mL)中,用0.45mm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5mm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。将所需的馏分真空浓缩得到99mg(97%)标题化合物,其为异构体的混合物。LC-MS m/z 576.3(M+H)$^+$,1.20(保留时间)。

[1830]  

对映异构体 1 对映异构体 2

实施例 121 实施例 122

[1831] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[1832] 

[1833] 将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(99mg,0.172mmol)溶解在THF(3mL)中,然后加入溶解在水(3mL)和MeOH(1mL)中的LiOH(82mg,3.44mmol),获得澄清溶液。在23℃搅拌20h,然后加热至50℃,保持6h,冷却至23℃并在密封小瓶中搅拌3天。然后将反应混合物再次加热至50℃,保持6h。真空蒸发溶剂并将残余物与EtOAc(75mL)和1M HCl水溶液(25mL)合并。分离各相并将水相用EtOAc(25mL)萃取,将合并的EtOAc用水(25mL)和饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),浓缩得到69mg。将粗制产物溶解在DMSO(3.5mL)中,用0.45mm Acrodisc过滤并通过反相HPLC纯化(YMC C18S-5mm/12nm50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)至85%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)(0.5mL/注射)。

[1834] 实施例121

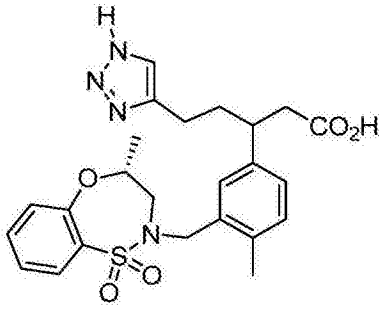
[1835] 所洗脱的第一个馏分:16mg((17%)LC-MS m/z 548.2$(M+H)^+$,0.99(保留时间)。

[1836] 实施例122

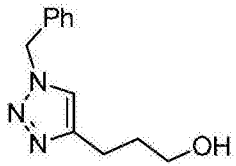
[1837] 所洗脱的第二个馏分:26mg(28%)LC-MS m/z 548.2$(M+H)^+$,1.04(保留时间)。

[1838] 实施例123

[1839] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

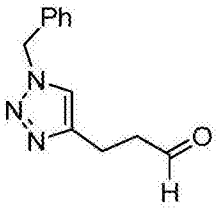
[1840] 

[1841] 3-(1-苄基-1H-1,23-三唑-4-基)丙-1-醇

[1842] 

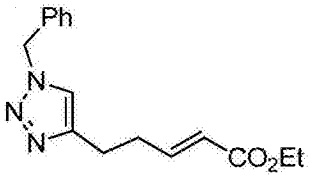
[1843] 将$CuSO_4$(0.60g,15mol%)、抗坏血酸钠(1.0g,20mol%)和戊-4-炔-1-醇(2.32mL,24.97mmol)加至(叠氮基甲基)苯(3.12mL,24.97mmol)于MeOH(100mL)中的溶液中。将溶液在23℃搅拌2天。蒸发MeOH并将混合物用EtOAc稀释,用二氧化硅过滤。浓缩混合物,得到4.8g(88%)标题化合物。LC-MS m/z 218.1 $(M+H)^+$,0.59(保留时间)。

[1844] 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙醛

[1845] 

[1846] 在-78℃,将DMSO(2.61mL,36.8mmol)滴加至草酰氯(1.61mL,18.41mmol)的CH_2Cl_2(15mL)溶液中。2min后,历时5min缓慢添加3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(1.0g,4.6mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液。再过15min后,加入Et_3N(5.14mL,36.8mmol)并将混合物在-78℃搅拌5min,然后将混合物温热至23℃。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤。将合并的萃取物用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并在硅胶(40g)上用CombiflashCompanion纯化,以40mL/min洗脱,梯度为历时25min从0%运行至100%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并减压除去溶剂得到0.48g(48%)标题化合物。LC-MS m/z 216.0 $(M+H)^+$,0.72(保留时间)。

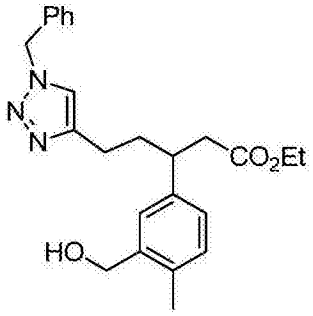
[1847] (E)-5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯

[1848] 

[1849] 在0℃,将NaH(106mg,2.66mmol)分小份加至2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙基酯(325mg,1.45mmol)的DCM(6mL)溶液中,将混合物在23℃搅拌10min。然后在23℃加入3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙醛(260mg,1.21mmol)。将混合物搅拌1h。加入NH_4Cl(饱和水溶液)并将溶液用DCM萃取。将合并的萃取物用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并在硅胶(12g)上用CombiflashCompanion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时20min从0%运行至100%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并减压除去溶剂得到0.63g(52%)标题化合物。LC-MS m/z

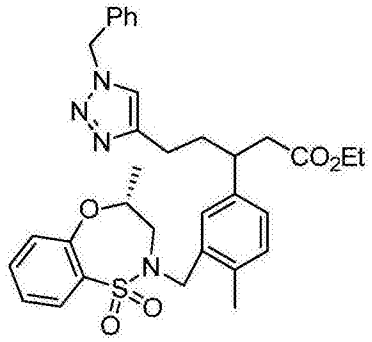
286.1(M+H)$^+$,0.91(保留时间)。

[1850] 5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯

[1851] 

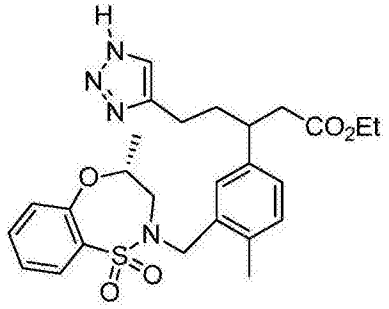
[1852] 将(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.24g,1.47mmol)、Et_3N(0.21mL,1.47mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(24mg,49μmol)加至(E)-5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(0.28g,0.98mmol)的1,4-二噁烷(5mL)和水(2.5mL)溶液中。将反应混合物在微波中在120℃(高吸收)加热1h,然后在微波中在140℃(高吸收)再加热2h。将反应混合物浓缩以除去大多数1,4-二噁烷并在EtOAc中稀释,用水和盐水洗涤。将合并的萃取物用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时20min从0%运行至100%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并减压除去溶剂得到0.28g(70%)标题化合物。LC-MS m/z 408.3(M+H)$^+$,0.97(保留时间)。

[1853] 5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[1854] 

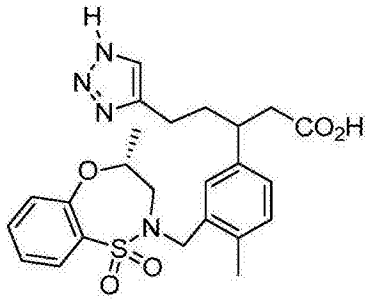
[1855] 在0℃,将三-正丁基膦(0.121mL,0.491mmol)加至5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(100mg,0.26mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(54.9mg,0.26mmol)和ADDP(124mg,0.49mmol)于THF(3mL)中的溶液中。20min后移去冰浴并在23℃搅拌1h。将反应混合物浓缩并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时25min从0%运行至100%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并减压除去溶剂得到0.11g(77%)标题化合物。LC-MS m/z 603.5(M+H)$^+$,1.26(保留时间)。

[1856] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[1857] 

[1858] 在23℃和在1大气压H_2中，将Pd/C(30mg,0.028mmol,10％Wt)加至5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(113.6mg,0.19mmol)的MeOH(2mL)溶液中，保持3天，过滤并浓缩得到47.8mg(50％)标题化合物。LC-MS m/z 513.3$(M+H)^+$,1.04(保留时间)。

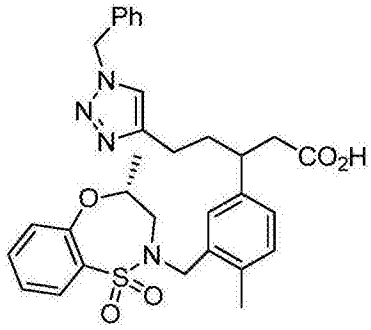
[1859] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[1860] 

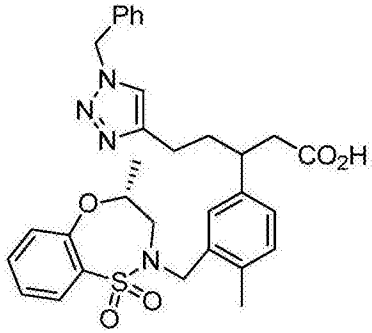
[1861] 将LiOH(26mg,1.09mmol)加至3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(27.8mg,0.054mmol)于THF(2.5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中。将反应混合物在23℃搅拌30h。将反应混合物用HCl(1N,1mL)酸化，浓缩并通过Gilson HPLC(YMC C18 5mm/12nm 50x 20mm制备柱)纯化，以20mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从10％CH_3CN/H_2O运行至90％CH_3CN/H_2O得到9mg(34％)标题化合物。LC-MS m/z 485.1$(M+H)^+$,0.90(保留时间)。

[1862] 实施例124

[1863] 5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[1864] 

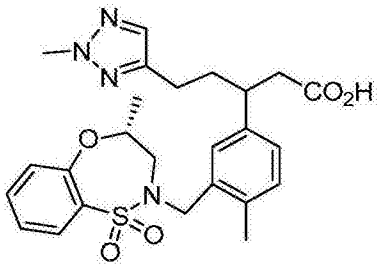
[1865] 5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[1866] 

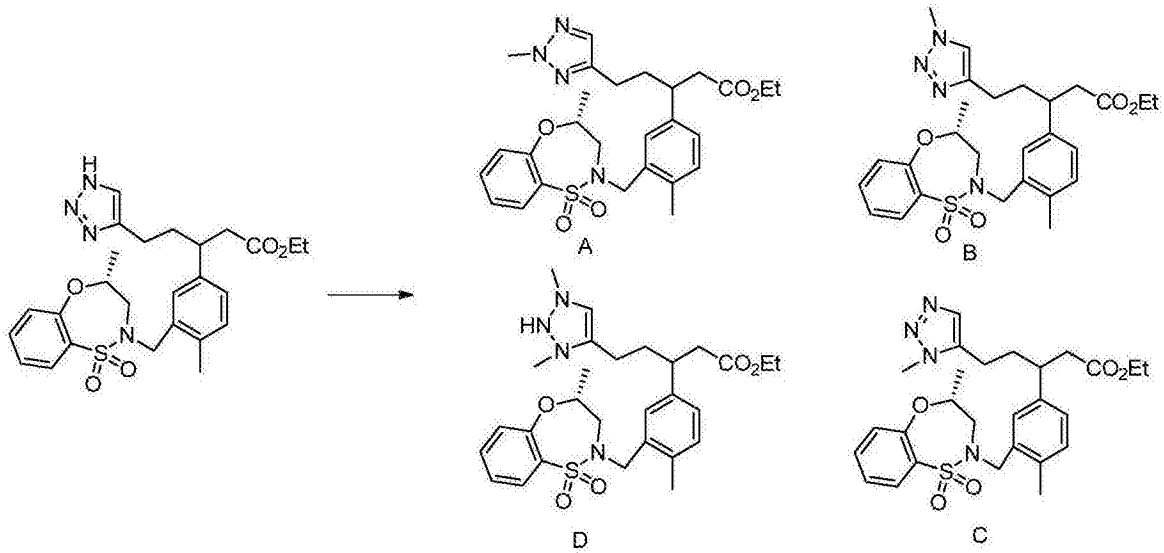
[1867] 将LiOH(63.6mg,2.65mmol)加至5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(80mg,0.13mmol)于THF(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中。将反应混合物在23℃搅拌18h并在50℃再加热12h。将反应混合物用HCl(1N,2.65mL)酸化,浓缩并通过Gilson HPLC(YMC C18 5mm/12nm 50x 20mm制备柱)纯化,以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O得到42mg(55%)标题化合物。LC-MS m/z 575.3$(M+H)^+$,1.09(保留时间)。

[1868] 实施例125

[1869] 5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸

[1870] 

[1871] 5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(A)

[1872] 

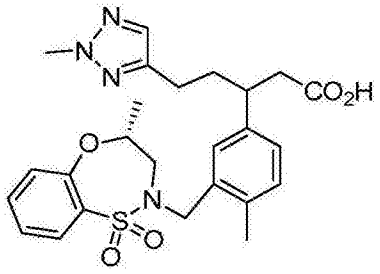
[1873] 在0℃和氮气中,将K_2CO_3(13.35mg,0.097mmol)和碘甲烷(6.0μL,0.097mmol)加至

3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(45mg,0.088mmol)/DMF(1mL)中。将混合物在0℃搅拌1h,使其温热至23℃并搅拌16h。蒸发溶剂,在EtOAc中稀释,用水和盐水洗涤。将合并的萃取物用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并在硅胶(4g)上用CombiflashCompanion纯化,以18mL/min洗脱,梯度为历时25min从0%运行至100%EtOAc/己烷。首先洗脱出含产物的馏分,将该馏分合并并减压除去溶剂得到11mg(24%)标题化合物(A)LC-MS m/z 527.2(M+H)$^+$,1.19(保留时间),

[1874] 随后获得的馏分含有未经分离的5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(B)和5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(C)的混合物LC-MS m/z 527.2(M+H)$^+$,1.11(保留时间);

[1875] 继续在相同柱上进行色谱法,以18mL/min洗脱,梯度为历时10min从0%运行至20%MeOH/DCM。将来自更为极性溶剂的馏分合并并减压除去溶剂得到5-(1,3-二甲基-2,3-二氢-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(D)LC-MS m/z 541.2(M+H)$^+$,0.94(保留时间)。

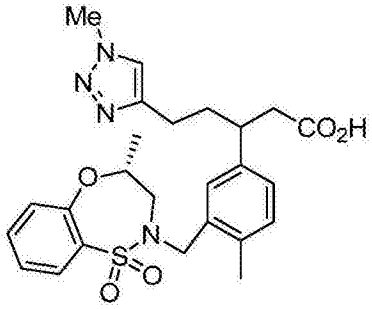
[1876] 5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[1877] 

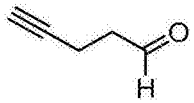
[1878] 将LiOH(9.09mg,0.38mmol)加至5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(10mg,0.019mmol)于THF(1mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中。将所得反应混合物在23℃搅拌30h。将反应混合物用HCl(1N,0.38mL)酸化,浓缩并通过Gilson HPLC(YMC C18 5mm/12nm 50x 20mm制备柱)纯化,以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O至90%CH_3CN/H_2O,得到5.9mg(63%)标题化合物。LC-MS m/z499.3(M+H)$^+$,1.01(保留时间)。

[1879] 实施例126

[1880] 5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

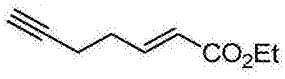
[1881] 

[1882] 戊-4-炔醛

[1883] 

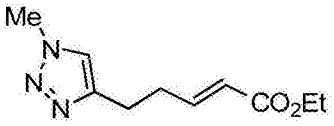
[1884] 在-78℃，将DMSO(5.58g,71.4mmol)滴加至草酰氯(4.53g,35.7mmol)的CH_2Cl_2(80mL)溶液中。将混合物在-78℃搅拌15min，将3-戊炔-1-醇(2.0g,23.8mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液滴加至所述反应混合物中并将混合物搅拌15min。加入Et_3N(10.84g,107.1mmol)并将反应混合物再搅拌15min，然后将反应混合物温热至0℃并用水淬灭。将水层用DCM萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥。浓缩有机层，得到0.6g(31%)标题化合物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 2.54(td,J=7.03,2.51Hz,2H)；2.68-2.76(m,2H)；4.72(s,1H)；9.83(s,1H)。

[1885] (E)-庚-2-烯-6-炔酸乙基酯

[1886] 

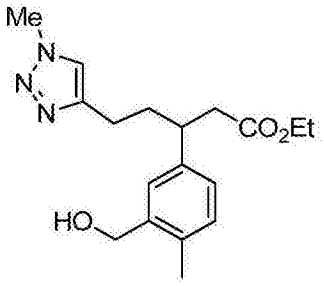
[1887] 将NaH(1.056g,26.4mmol)分小份加至2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙基酯(3.03mL,14.4mmol)的DCM(15mL)溶液中。将混合物在23℃搅拌5min，缓慢添加粗制戊-4-炔醛(~1mL,12mmol)/DCM(10mL)并将混合物在23℃搅拌30min。加入NH_4Cl(饱和水溶液)并将溶液用DCM萃取。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物，以30mL/min洗脱，梯度为历时20min从0%运行至60%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并减压除去溶剂得到1.32g(72%)标题化合物。LC-MS m/z 153.0$(M+H)^+$,0.82(保留时间)。

[1888] (E)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯

[1889] 

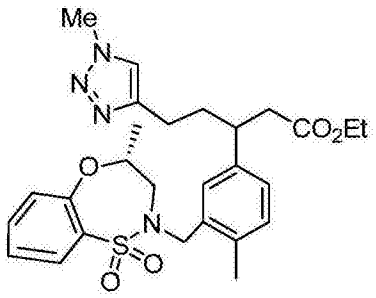
[1890] 将NaN_3(0.077g,1.183mmol)、CuI(0.2mg,1.183umol)和碘甲烷(0.074mL,1.18mmol)加至(E)-庚-2-烯-6-炔酸乙基酯(0.2mL,1.18mmol)的水(5mL)溶液中，将混合物在70℃搅拌14h。浓缩混合物并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化，以30mL/min洗脱，梯度为历时16min从0%运行至20%MeOH/DCM，得到80mg(32%)标题化合物。LC-MS m/z 210.0$(M+H)^+$,0.63(保留时间)。

[1891] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[1892] 

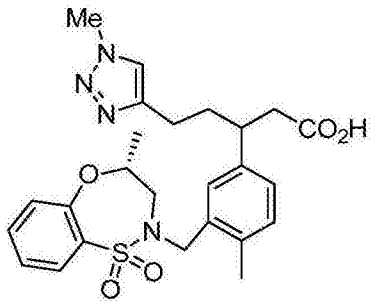
[1893] 将(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.095g,0.57mmol)、Et_3N(0.08mL,0.57mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(9.43mg,0.019mmol)加至(E)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(0.08g,0.38mmol)的1,4-二噁烷(1mL)和水(0.5mL)溶液中。将反应混合物在微波中在140℃(高吸收)加热4h。浓缩混合物并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时16min从0%运行至20%MeOH/DCM,得到0.12g(95%)标题化合物。LC-MS m/z 332.2$(M+H)^+$,0.77(保留时间)。

[1894] 5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[1895] 

[1896] 在0℃,将三-正丁基膦(0.089mL,0.36mmol)缓慢加至3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(60mg,0.18mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(41mg,0.19mmol)和ADDP(91mg,0.36mmol)的THF(2mL)溶液中。20min后移去冰浴并继续在23℃搅拌2h。将反应混合物浓缩并在硅胶(12g)上用Combiflash色谱仪纯化,使用Combiflash Companion,以30mL/min洗脱,梯度为历时25min从0%运行至70%EtOAc/己烷,得到87mg(91%)标题化合物。LC-MS m/z 527.3$(M+H)^+$,1.06(保留时间)。

[1897] 5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸

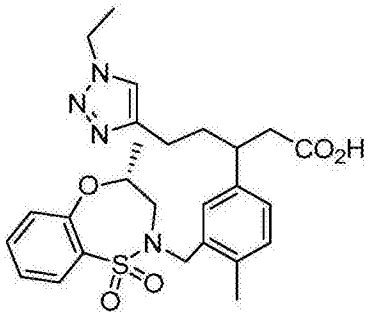
[1898] 

[1899] 将LiOH(79mg,3.3mmol)加至5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯

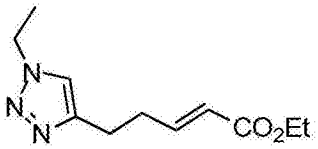
基)戊酸乙基酯(87mg,0.17mmol)的THF(1.5mL)和H_2O(1.5mL)溶液中。将反应混合物在23℃搅拌16h。将混合物用EtOAc洗涤并将水层用1N HCl酸化,用EtOAc萃取。将酸性相萃取物浓缩得到44mg(53%)标题化合物。LC-MS m/z 499.2$(M+H)^+$,0.91(保留时间)。

[1900] 实施例127

[1901] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

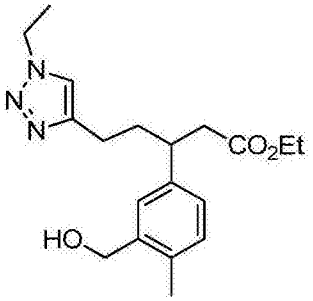
[1902] 

[1903] (E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯

[1904] 

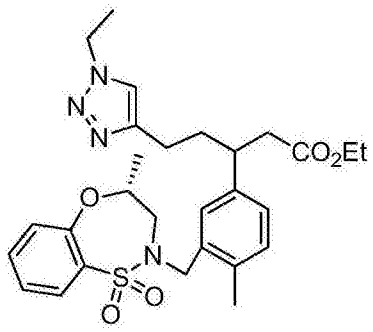
[1905] 将NaN_3(0.085g,1.31mmol)、CuI(0.25mg,1.31umol)和碘乙烷(0.090mL,1.31mmol)加至(E)-庚-2-烯-6-炔酸乙基酯(0.2g,1.31mmol)的水(5mL)溶液中,将混合物在70℃搅拌14h。浓缩混合物并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时20min从0%运行至30%MeOH/DCM,得到100mg(34%)标题化合物。LC-MS m/z 224.1$(M+H)^+$,0.65(保留时间)。

[1906] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯

[1907] 

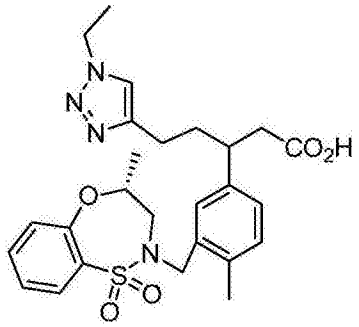
[1908] 将(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.11g,0.67mmol)、Et_3N(0.094mL,0.67mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(11mg,0.022mmol)加至(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(0.1g,0.45mmol)的1,4-二噁烷(1mL)和水(0.5mL)溶液中。将反应混合物在微波中在140℃(高吸收)加热4h。浓缩混合物并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时20min从0%运行至10%MeOH/DCM,得到64mg(41%)标题化合物和50mg回收的(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯。LC-MS m/z 346.2$(M+H)^+$,0.81(保留时间)。

[1909] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[1910] 

[1911] 在0℃,将三-正丁基膦(0.091mL,0.37mmol)缓慢加至5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(64mg,0.19mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(41mg,0.2mmol)和ADDP(93mg,0.37mmol)的THF(2mL)溶液中。20min后移去冰浴并继续在23℃搅拌2h。将反应混合物浓缩并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时25min从0%运行至100%EtOAc/己烷,得到100mg(100%)标题化合物。LC-MS m/z 541.2(M+H)$^+$,1.09(保留时间)。

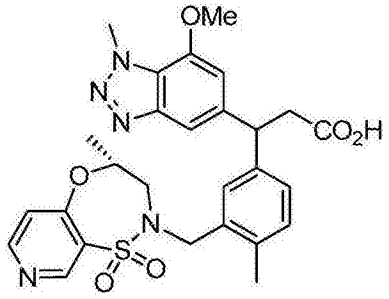
[1912] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[1913] 

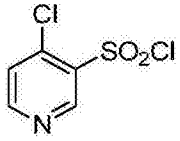
[1914] 将LiOH(79mg,3.3mmol)加至5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(105mg,0.2mmol)的THF(2mL)和H_2O(2mL)溶液中。将反应混合物在23℃搅拌过夜。将混合物用EtOAc洗涤,将水层用1NHCl酸化,用EtOAc萃取。浓缩后,将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45mm Acrodisc过滤并在Gilson HPLC上纯化(YMC C18 5mm/12nm50x20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O至90%CH_3CN/H_2O,得到92mg(92%)标题化合物。LC-MSm/z 513.4(M+H)$^+$,0.97(保留时间)。

[1915] 实施例128

[1916] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

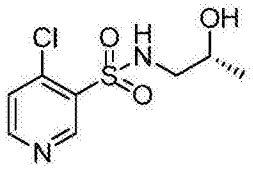
[1917] 

[1918] 4-氯吡啶-3-磺酰氯

[1919] 

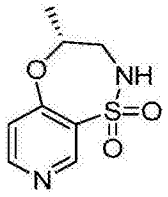
[1920] 将五氯化磷(7.29g,35mmol)、磷酰氯(1.86mL,20mmol)加至4-羟基吡啶-3-磺酸(1.75g,10mmol)中。将混合物在125℃搅拌1h。使溶液冷却至23℃,然后浓缩以除去过量$POCl_3$,用Et_2O稀释并倒在冰上。将残余物搅拌5min,然后用固体$NaHCO_3$中和,将混合物用EtOAc萃取并干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物,浓缩得到2.02g(95%)标题化合物。LC-MS m/z 211.8$(M+H)^+$,0.74(保留时间)。

[1921] (R)-4-氯-N-(2-羟基丙基)吡啶-3-磺酰胺

[1922] 

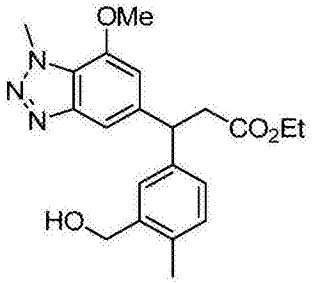
[1923] 将K_2CO_3(0.36g,2.59mmol)和2-氯吡啶-3-磺酰氯(0.5g,2.36mmol)缓慢加至(R)-1-氨基丙-2-醇(0.2g,2.59mmol)于THF(5mL)和水(2mL)中的溶液中。将反应混合物在23℃搅拌1h。将反应混合物用H_2O稀释,用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到0.55g(93%)标题化合物。LC-MS m/z 251.0$(M+H)^+$,0.45(保留时间)。

[1924] (R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[1925] 

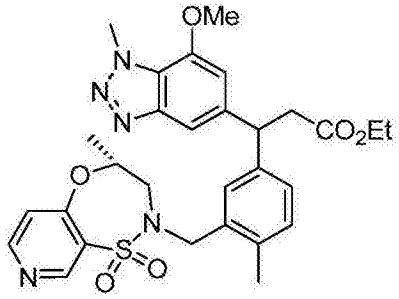
[1926] 将KOt-Bu(0.74g,6.57mmol)分小份加至(R)-4-氯-N-(2-羟基丙基)吡啶-3-磺酰胺(0.55g,2.19mmol)的DMSO(10mL)溶液中,然后在80℃加热2h。将反应混合物用H_2O稀释,用HCl(1N)酸化至pH～7并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时30min从0%运行至100%EtOAc/己烷。将含产物的馏分合并并减压除去溶剂得到0.19g(41%)标题化合物。LC-MS m/z 215.0$(M+H)^+$,0.29(保留时间)。

[1927] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1928] 

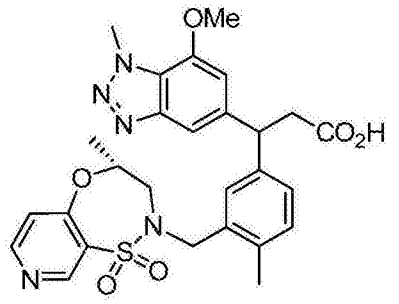
[1929] 将(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.95g,5.74mmol)、Et_3N(0.8mL,5.74mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.094g,0.19mmol)加至(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1.0g,3.83mmol)的1,4-二噁烷(20mL)和水(10mL)溶液中。将反应混合物在95℃搅拌1h。蒸发反应混合物以除去大多数1,4-二噁烷,用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的萃取物用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并在硅胶(40g)上用CombiflashCompanion纯化,以40mL/min洗脱,梯度为历时35min从0%运行至100%EtOAc/己烷,得到1.07g(73%)标题化合物。LC-MS m/z 384.2$(M+H)^+$,0.89(保留时间)。

[1930] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1931] 

[1932] 在0℃,将三-正丁基膦(0.13mL,0.52mmol)加至3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(100mg,0.26mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(58.7mg,0.27mmol)和ADDP(132mg,0.52mmol)的THF(3mL)溶液中。20min后移去冰浴并继续在23℃搅拌2h。过滤反应混合物,浓缩得到标题化合物。将粗制产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤。LC-MSm/z 580.4$(M+H)^+$,1.08(保留时间)。

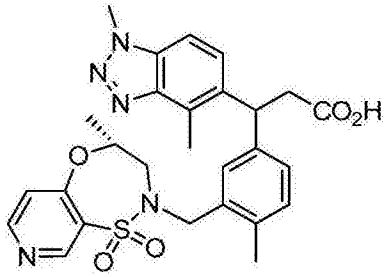
[1933] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1934] 

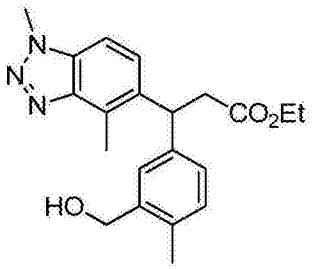
[1935] 将LiOH(125mg,5.22mmol)加至3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(151mg,0.26mmol)的THF(12.5mL)和H_2O(2.5mL)溶液中。将反应混合物在23℃搅拌30h。将混合物用EtOAc洗涤并将水层用1N HCl酸化,用EtOAc萃取。浓缩后,将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45mm Acrodisc过滤和在中性Gilson HPLC上纯化(YMC C18 5mm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O,得到36.8mg(26%,2步)标题化合物。LC-MS m/z 552.3$(M+H)^+$,0.92(保留时间)。

[1936] 实施例129

[1937] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

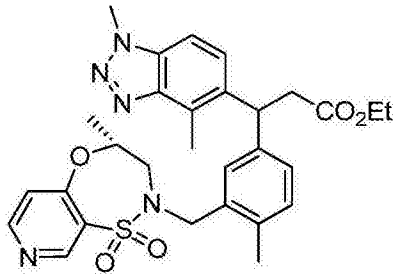
[1938] 

[1939] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[1940] 

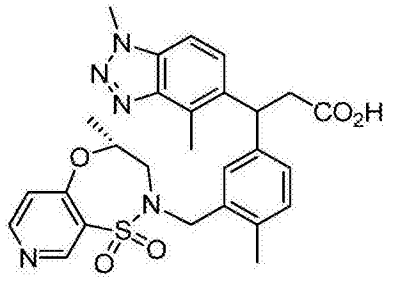
[1941] 将3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.51g,3.06mmol)、Et_3N(0.43mL,3.06mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.05g,0.1mmol)加至(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.50g,2.04mmol)/1,4-二噁烷(10mL)和水(5mL)中。将所得反应混合物在95℃搅拌1h。蒸发反应混合物以除去大多数1,4-二噁烷,用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的萃取物用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩并在硅胶(12g)上用Combiflash Companion纯化,以30mL/min洗脱,梯度为历时25min从0%运行至100%EtOAc/己烷,得到550mg(73%)标题化合物。LC-MS m/z 368.2$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

[1942] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1943] 

[1944] 在0℃,将三-正丁基膦(0.13mL,0.54mmol)加至3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(100mg,0.27mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(61.2mg,0.29mmol)和ADDP(137mg,0.54mmol)于THF(3mL)中的溶液中。20min后移去冰浴并继续在23℃搅拌2h。过滤反应混合物,浓缩得到标题化合物。将粗制产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z 564.4(M+H)$^+$,1.06(保留时间)。

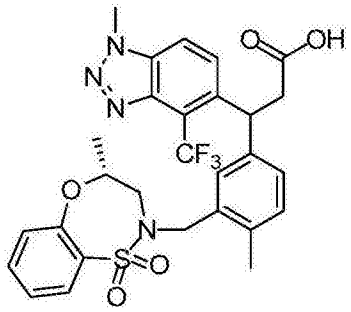
[1945] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[1946] 

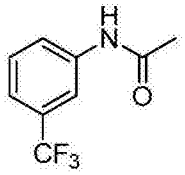
[1947] 将LiOH(8.47mg,0.35mmol)加至3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(153mg,0.27mmol)于THF(1mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中。将反应混合物在23℃搅拌30h。将混合物用EtOAc洗涤并将水层用1N HCl酸化,用EtOAc萃取。浓缩酸相萃取物后,将粗制产物溶解在DMSO(1mL)中,用0.45microm Acrodisc过滤并在GilsonHPLC上纯化(YMC C18 5mm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O运行至90%CH_3CN/H_2O,得到32mg(22%,2步)标题化合物。LC-MS m/z 536.1(M+H)$^+$,0.89(保留时间)。

[1948] 实施例130

[1949] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

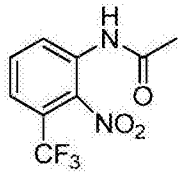
[1950] 

[1951] N-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺

[1952] 

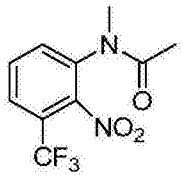
[1953] 将3-(三氟甲基)苯胺(20g,124mmol)的乙酸酐(70mL,741mmol)溶液在室温搅拌16h。加入水并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩得到20g(79%)标题化合物。

[1954] N-(2-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺

[1955] 

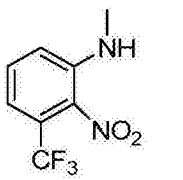
[1956] 在-30℃,将N-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺(5.0g,24.61mmol)分小份加至冷的装在干燥圆底烧瓶中的发烟硝酸(10mL,224mmol)中。将反应混合物在相同温度再搅拌10min,然后用水(50mL)淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法来纯化(己烷:EtOAc:4:1)得到1.0g(6.37%)标题化合物.

[1957] N-甲基-N-(2-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺

[1958] 

[1959] 将NaH(0.484g,20.15mmol)加至N-(2-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺(5.0g,20.15mmol)的DMF(3mL)溶液中。30min后,加入MeI(1.254mL,20.15mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。加入$NaHCO_3$水溶液,然后将其用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并过滤。减压浓缩滤液。将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(己烷:EtOAc=2:1)得到4.6g(87%)标题化合物。LC-MS m/z 263.0$(M+H)^+$,1.65(保留时间)。

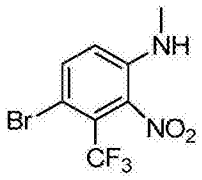
[1960] N-甲基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯胺

[1961] 

[1962] 向N-甲基-N-(2-硝基-3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺(100mg,0.381mmol)的EtOH

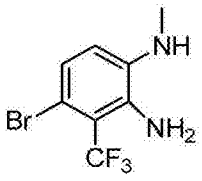
(5mL)溶液中加入NaOH(100mg,2.500mmol)于2mL水中的溶液。然后将反应混合物在回流温度搅拌1h。然后将反应混合物冷却至室温并减压蒸发溶剂。将粗制产物用水(50mL)稀释,用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥并浓缩得到40mg,(47.6%)标题化合物。

[1963] 4-溴-N-甲基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯胺

[1964] 

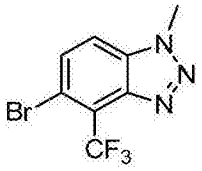
[1965] 向N-甲基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯胺(3.9g,17.72mmol)的DMF(2mL)溶液中加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮(3.15g,17.72mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。加入水并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩得到4.2g,(79%)粗制标题化合物。LC-MS m/z 299.0 $(M+H)^+$,1.22(保留时间)。

[1966] 4-溴-N1-甲基-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

[1967] 

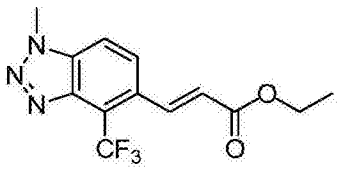
[1968] 在0℃,向4-溴-N-甲基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯胺(14.4g,48.2mmol)的AcOH(5mL)溶液中加入锌(3.15g,48.2mmol)。然后将反应混合物在50℃搅拌2h。过滤反应混合物。减压浓缩滤液得到8.6g,(66.4%)粗制标题化合物。LC-MS m/z 271.0 $(M+H)^+$,1.77(保留时间)。

[1969] 5-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[1970] 

[1971] 在0℃,向4-溴-N1-甲基-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(8.6g,32.0mmol)/H_2SO_4(350mL,1400mmol)中滴加$NaNO_2$(2.205g,32.0mmol)/水(20mL),将所得反应混合物在0℃搅拌2h。将混合物用浓氨水碱化,然后用CH_2Cl_2萃取。将分离出的有机层用水洗涤,用MgSO4干燥,过滤并减压蒸发溶剂。将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(己烷:EtOAc=4:1)得到4.2g(42.7%)标题化合物。LC-MS m/z 281 $(M+H)^+$,1.71(保留时间)。

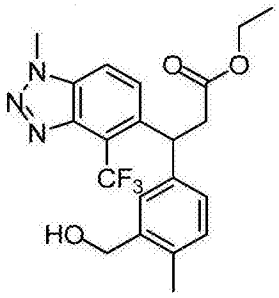
[1972] (E)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[1973] 

[1974] 在20mL微波反应容器中,向5-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1.00g,3.57mmol)的DMF(10mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(1.425mL,13.06mmol)、三-邻甲苯基膦(0.199g,0.654mmol)和DIPEA(1.524mL,8.73mmol)。将溶液用氮气吹洗3min,之后加入$Pd(OAc)_2$(0.073g,0.325mmol)。将反应混合物在微波反应器中在150℃加热30min。然后

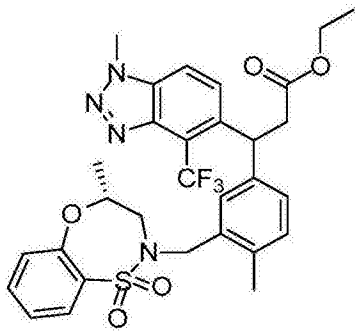
将反应混合物用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤。将有机物用水(3X)洗涤。将水层用EtOAc反萃取,将合并的有机物用水、盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。浓缩溶剂并将残余物通过硅胶色谱法来纯化,使用Isco Combiflash Rf,并先后用0至40%EtOAc/己烷和5%MeOH/DCM洗脱,得到标题化合物(0.680g,52%)LC-MS m/z 300$(M+H)^+$,0.95min(保留时间)。

[1975] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1976] 

[1977] 向(E)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.680g,1.886mmol)和(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.509g,3.07mmol)的1,4-二噁烷(25mL)和水(15mL)溶液中加入Et_3N(0.394mL,2.83mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.052g,0.105mmol)。将反应混合物在95℃加热1.5h。之后,冷却反应混合物并除去大部分溶剂。将残余物用水稀释并用EtOAc(3X)萃取,将合并的有机物用水、盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。浓缩溶剂并将残余物通过硅胶色谱法来纯化,使用Isco Combiflash Rf,并用0至40%EtOAc/DCM洗脱,得到标题化合物(0.649g,80%)LC-MS m/z 422$(M+H)^+$,0.95min(保留时间)。

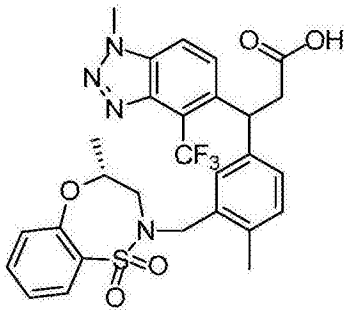
[1978] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1979] 

[1980] 在0℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(0.100g,0.237mmol)和(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(0.061g,0.285mmol)的无水THF(10mL)溶液中加入三丁基膦(0.119mL,0.475mmol)。搅拌反应混合物5min,然后加入ADDP(0.120g,0.475mmol)并在0℃搅拌10min,然后在室温搅拌19h。浓缩溶剂并将残余物通过硅胶色谱法来纯化,使用IscoCombiflash Rf,并用0至50%EtOAc/己烷洗脱得到标题化合物(0.132,90%)LC-MS m/z 422$(M+H)^+$,1.22min(保留时间)。

[1981] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙

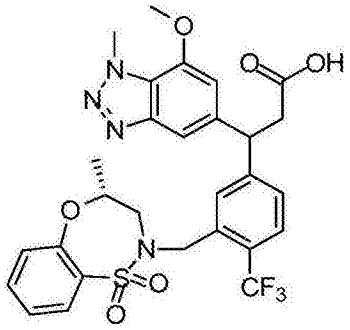
酸

[1982] 

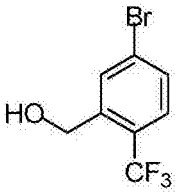
[1983] 向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(0.132g,0.214mmol)于THF(1mL)、MeOH(1.000mL)和水(1.000mL)中的溶液中加入LiOH(0.015g,0.642mmol)并在室温搅拌18h。浓缩溶剂,将残余物用EtOAc稀释并用1N HCl酸化。将水层用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物用水(2X)、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥和浓缩溶剂。将所得残余物通过反相HPLC纯化(Atlantics T3 19x150mm 5u制备柱),以18mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从40%运行至65%CH_3CN/水,得到标题化合物(81mg,64%),LC-MS m/z 589$(M+H)^+$,1.03min(保留时间)。

[1984] 实施例131

[1985] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸

[1986] 

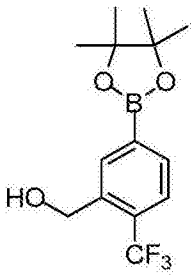
[1987] (5-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇

[1988] 

[1989] 在冰浴中,向5-溴-2-(三氟甲基)苯甲酸(2.50g,9.29mmol)的THF(25mL)溶液中加入1.7M BH_3·THF(24.78mL,37.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h。然后将反应混合物在冰浴中冷却,加入额外1.0M BH_3·THF(27.9mL,27.9mmol)并搅拌9h。之后,将反应混合物用MeOH淬灭并浓缩所有溶剂。将残余物溶解在EtOAc/饱和NaHCO3的混合物中,用水,EtOAc(3X)和盐水萃取,用$MgSO_4$干燥。浓缩溶剂并将残余物通过硅胶色谱法来纯化,使用Isco Combiflash Rf,并用0至3%EtOAc/DCM洗脱,得到标题化合物(1.20g,81%)LC-MS m/z 254

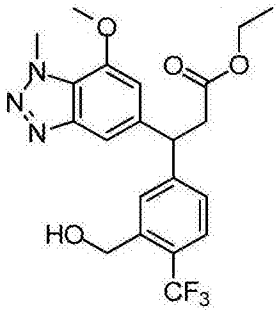
$(M+H)^+$,0.99min(保留时间)。

[1990] (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇

[1991] 

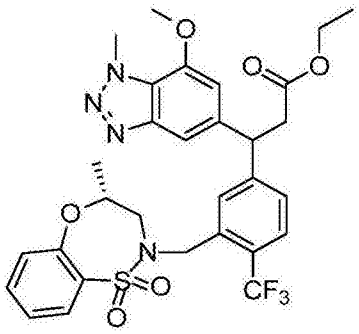
[1992] 将该反应分成在3个微波反应容器中的3个相同反应。在20mL微波反应容器,向(5-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(1.918g,7.52mmol)的1,4-二噁烷(34.2mL)溶液中加入双(频哪醇合)二硼烷(2.292g,9.02mmol)和乙酸钾(2.214g,22.56mmol)。将溶液用氮气脱气5min,然后加入$(PPh_3)_2PdCl_2$(0.317g,0.451mmol)。将反应混合物在微波反应器中在150℃加热20min。将合并的样品用硅藻土柱过滤并用EtOAc洗涤。浓缩所有溶剂。将残余物溶解在EtOAc中,用水(4X)、盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。浓缩溶剂并将残余物通过硅胶色谱法来纯化,使用Isco Combiflash Rf,并用0至20%EtOAc/DCM洗脱。将产物用0至20%丙酮/己烷再次纯化,得到标题化合物(0.722g,31%)。产物对LCMS条件不稳定,因此通过NMR确定结构。^1H NMR(400MHz CDCl3)δppm 1.39(s,12H)1.82(t,J=6.40Hz,1H)4.91(d,J=6.02Hz,2H)7.67(d,J=7.53Hz,1H)7.85(d,J=7.78Hz,1H)8.14(s,1H)。

[1993] 3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[1994] 

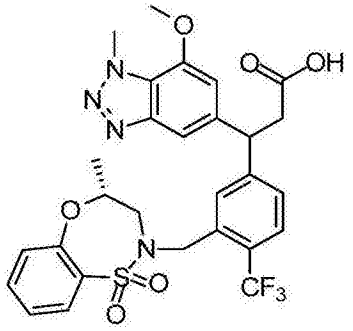
[1995] 向(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.200g,0.765mmol)和(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.168g,0.556mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.25mL)溶液中加入Et_3N(0.160mL,1.148mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.019g,0.038mmol)。将反应混合物在95℃加热2h。此时加入额外(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.062g,0.205mmol)并且再加热2h。浓缩溶剂并将残余物用水稀释和用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。浓缩溶剂并将残余物通过硅胶色谱法来纯化,使用Isco Combiflash Rf,并用0至40%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(1.23g,28%)LC-MS m/z 438$(M+H)^+$,1.02min(保留时间)。

[1996] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萆**-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯

[1997] 

[1998] 在0℃，向3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(0.123g,0.217mmol)和(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.055g,0.260mmol)的无水THF(10mL)溶液中加入三丁基膦(0.108mL,0.433mmol)。将反应混合物搅拌5min，然后加入ADDP(0.109g,0.433mmol)并在0℃搅拌10min，然后在室温搅拌2h。然后将其加热至50℃，保持2h。之后，将反应混合物冷却至0℃并加入额外一部分三丁基膦(0.108mL,0.433mmol)，在室温搅拌18h。将反应混合物冷却至0℃并加入额外一部分三丁基膦(0.054mL,0.217mmol)，搅拌10min。加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(9.23mg,0.043mmol)和ADDP(0.055g,0.217mmol)并搅拌5h。浓缩溶剂并将残余物通过硅胶色谱法来纯化，使用Isco Combiflash Rf，并用0至50%EtOAc/己烷洗脱和通过用0至10%EtOAc/DCM洗脱来再次纯化，得到标题化合物(0.080g,47%)LC-MS m/z 633$(M+H)^+$,1.22min(保留时间)。

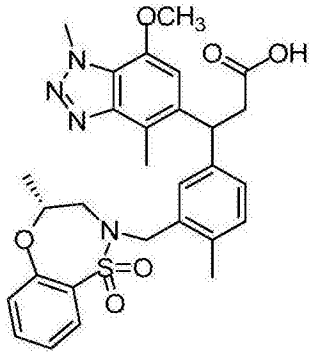
[1999] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸

[2000] 

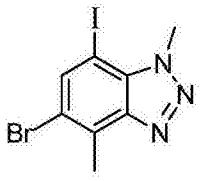
[2001] 向3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯(0.080g,0.102mmol)于THF中(1mL)、MeOH(1.000mL)和水(1.000mL)中的溶液中加入LiOH(7.36mg,0.307mmol)并在室温搅拌5h。浓缩溶剂并将残余物用EtOAc稀释，用1N HCl酸化。将水层用EtOAc(3X)萃取，将合并的有机物用水(2X)、盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥和浓缩溶剂。将所得残余物通过反相HPLC纯化(Atlantics T3 19x150mm 5u制备柱)，以18mL/min进行线性梯度洗脱，其中历时10min从40%运行至70%CH_3CN/水，得到标题化合物(41mg,62%)，LC-MS m/z 605$(M+H)^+$,1.11min(保留时间)。

[2002] 实施例132

[2003] 3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

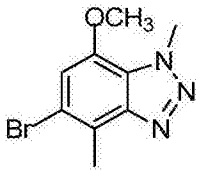
[2004] 

[2005] 5-溴-7-碘-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[2006] 

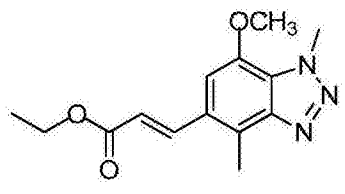
[2007] 将$NaIO_4$(0.378g,1.769mmol)悬浮在搅拌的AcOH(2mL)与Ac_2O(2.98mL,31.5mmol)的冷却至5-10℃的混合物中。非常缓慢地滴加浓H_2SO_4(1.792mL,33.6mmol)。然后加入5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1g,4.42mmol)并继续在室温搅拌16h。将反应混合物倒在含有之前溶解的Na_2SO_3的冰水中。15min后,将收集的析出物用EtOAc和Na_2SO_3溶液后处理。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以40mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷,得到286mg(18.34%)标题化合物。LC-MS m/z 351.9,353.9$(M+H)^+$,1.03(保留时间)。

[2008] 5-溴-7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[2009] 

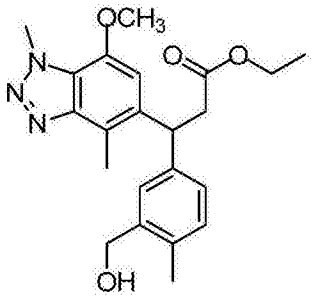
[2010] 在室温,向5-溴-7-碘-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(286mg,0.813mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入碘化亚铜(I)(77mg,0.406mmol)和Cs_2CO_3(530mg,1.625mmol)。然后将反应混合物在110℃搅拌40min。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以20mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷,得到68mg(32.7%)标题化合物。LC-MS m/z 256.1,258.0$(M+H)^+$,0.91(保留时间)。

[2011] (E)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯乙基酸酯

[2012] 

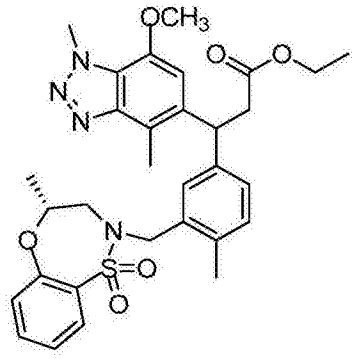
[2013] 向5-溴-7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(88mg,0.344mmol)的DMF(1mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(206mg,2.062mmol)、DIPEA(0.240mL,1.374mmol)和Pd(OAc)$_2$(11.57mg,0.052mmol)。将反应混合物在微波中在110℃加热1h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以40mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷,得到90mg(95%)标题化合物。LC-MS m/z 276.1(M+H)$^+$,0.93(保留时间)。

[2014] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2015] 

[2016] 在室温,向(E)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(90mg,0.327mmol)、(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(65.1mg,0.392mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(16.12mg,0.033mmol)于1,4-二噁烷(1mL)和水(1.000mL)中的悬浮液中加入Et$_3$N(0.137mL,0.981mmol)。将所得悬浮液加热至95℃,保持4h。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以20mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%己烷运行至80%EtOAc/己烷,得到90mg(69.3%)标题化合物。LC-MS m/z 398.0(M+H)$^+$,0.94(保留时间)。

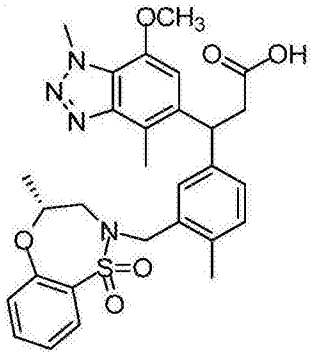
[2017] 3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2018] 

[2019] 在0℃,向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(43mg,0.112mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(26.3mg,0.123mmol)、ADDP(56.6mg,0.224mmol)于THF(1mL)中的溶液中加入三丁基膦(0.056mL,0.224mmol)。添加后,移去冰浴并在室温继续搅拌2h。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以

20mL/min洗脱，梯度为历时35min从100％己烷运行至80％EtOAc/己烷，得到53mg(71.8％)标题化合物。LC-MS m/z 593.3(M+H)$^+$，1.14(保留时间)。

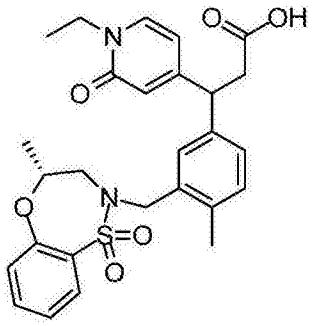
[2020] 3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2021] 

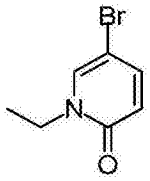
[2022] 向3-(7-甲氧基-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(53mg,0.089mmol)的MeOH(1mL)溶液中加入NaOH(35.8mg,0.894mmol)。将反应混合物在60℃搅拌2h。然后将粗制物冷却降至室温。加入HCl(1N)直至pH＝1。过滤固体并通过反相HPLC在中性条件下纯化，得到23.4mg(45.5％)标题化合物。LC-MS m/z 565.2(M+H)$^+$，1.02(保留时间)。

[2023] 实施例133

[2024] 3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2025] 

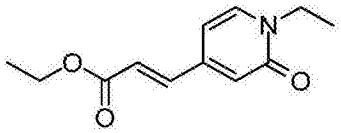
[2026] 5-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮

[2027] 

[2028] 向5-溴-2-甲氧基吡啶(600mg,3.19mmol)的DMF(10mL)溶液中加入碘乙烷(747mg,4.79mmol)和K_2CO_3(1323mg,9.57mmol)。将反应混合物在70℃搅拌4h。然后蒸发溶剂。向残余物中加入20mL水，然后将其调整至pH＝8。用EtOAc(3x30mL)萃取水层。将合并的有机层用Mg_2SO_4干燥并浓缩得到粗制产物。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物，以40mL/min洗脱，梯度为历时35min从100％CH_2Cl_2运行至80％MeOH/CH_2CH_2，得到

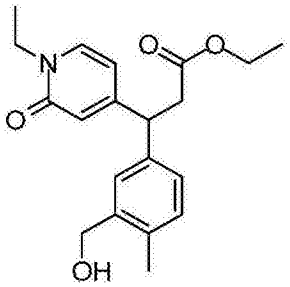
300mg(46.5%)标题化合物。LC-MS m/z 202.1(M+H)$^+$,0.61(保留时间)。

[2029] (E)-3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯

[2030] 

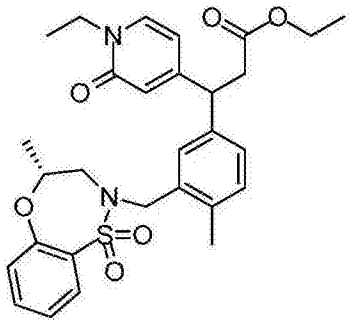
[2031] 向4-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮(285mg,1.411mmol)的DMF(20mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(847mg,8.46mmol)、三-邻甲苯基膦(129mg,0.423mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(729mg,5.64mmol)和Pd(OAc)$_2$(47.5mg,0.212mmol)。将反应混合物在微波中在120℃加热2h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以40mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%CH_2Cl_2运行至80%MeOH/CH_2Cl_2,得到208mg(66.6%)标题化合物。LC-MS m/z 221.9(M+H)$^+$,0.71(保留时间)。

[2032] 3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2033] 

[2034] 向(E)-3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯(100mg,0.452mmol)于1,4-二噁烷(4.5mL)和水(1.5mL)的混合物中的溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(90mg,0.542mmol)以及Et_3N(0.189mL,1.356mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(22.29mg,0.045mmol)。然后将其在微波中在150℃加热1h。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用CombiflashCompanion纯化粗制产物,以20mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%CH_2Cl_2运行至80%MeOH/CH_2Cl_2,得到88.5mg(57%)标题化合物。LC-MSm/z 344.3(M+H)$^+$,0.78(保留时间)。

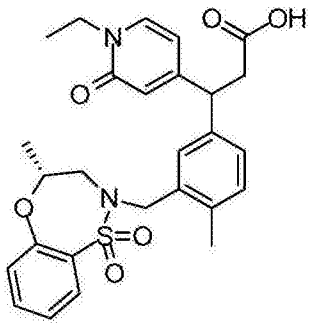
[2035] 3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2036] 

[2037] 在0℃,向3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(86.5mg,0.263mmol)的THF(2mL)的溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-

苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(88mg,0.289mmol)和ADDP(133mg,0.525mmol)。然后加入三丁基膦(106mg,0.525mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2h。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以20mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%CH_2Cl_2运行至80%MeOH/CH_2Cl_2,得到56mg(39.6%)标题化合物。LC-MS m/z 539.3$(M+H)^+$,1.05(保留时间)。

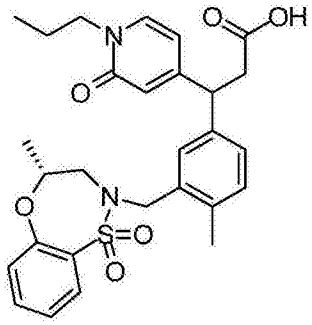
[2038] 3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2039] 

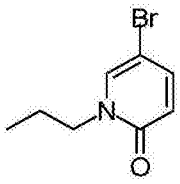
[2040] 向3-(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(56mg,0.104mmol)的MeOH(1mL)和水(0.1mL)溶液中加入LiOH(24.90mg,1.040mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌4h。加入HCl(1N)直至pH=1。过滤固体并通过反相HPLC在中性条件下纯化得到40mg(75%)标题化合物。LC-MS m/z 511.3$(M+H)^+$,0.91(保留时间)。

[2041] 实施例134

[2042] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸

[2043] 

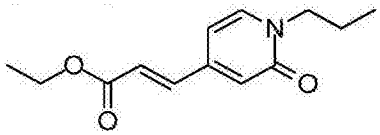
[2044] 5-溴-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[2045] 

[2046] 向5-溴吡啶-2(1H)-酮(600mg,3.45mmol)的DMF(10mL)溶液中加入K_2CO_3(1906mg,13.79mmol)和1-碘丙烷(879mg,5.17mmol)。然后将反应混合物在70℃搅拌4h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以40mL/min洗

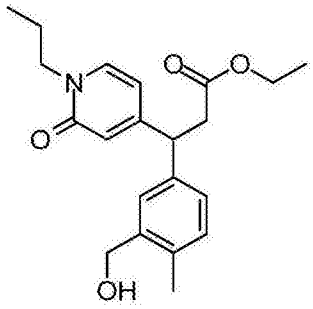
脱，梯度为历时35min从100％CH_2Cl_2运行至80％MeOH/CH_2Cl_2，得到600mg(83％)标题化合物。LC-MS m/z 216.2$(M+H)^+$，0.68(保留时间)。

[2047] (E)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯

[2048] 

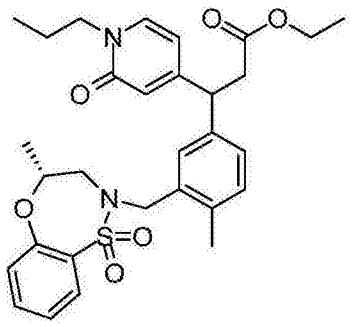
[2049] 向4-溴-1-丙基吡啶-2(1H)-酮(620mg,2.87mmol)的DMF(20mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(1724mg,17.22mmol)、三-邻甲苯基膦(262mg,0.861mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1483mg,11.48mmol)和$Pd(OAc)_2$(97mg,0.430mmol)。将反应混合物在微波中在120℃加热2h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物，以40mL/min洗脱，梯度为历时35min从100％CH_2Cl_2运行至80％MeOH/CH_2Cl_2，得到532mg(79％)标题化合物。LC-MS m/z 235.9$(M+H)^+$，0.77(保留时间)。

[2050] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[2051] 

[2052] 向(E)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙烯酸乙基酯(150mg,0.638mmol)于1,4-二噁烷(4.5mL)和水(1.5mL)的混合物中的溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(127mg,0.765mmol)、Et_3N(194mg,1.913mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(31.4mg,0.064mmol)，然后将其在微波中在150℃加热1小时。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物，以20mL/min洗脱，梯度为历时35min从100％CH_2Cl_2运行至80％MeOH/CH_2Cl_2，得到107mg(47％)标题化合物。LC-MS m/z 358.1$(M+H)^+$，0.82(保留时间)。

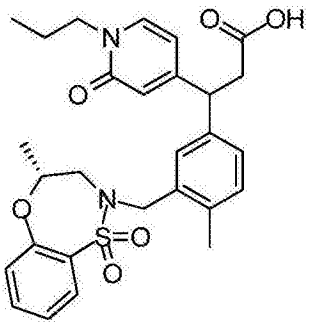
[2053] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)苯基)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯

[2054] 

[2055] 在0℃，向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-

基)丙酸甲基酯(107mg,0.312mmol)的THF(2mL)溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(104mg,0.343mmol)和ADDP(157mg,0.623mmol)。然后加入三丁基膦(126mg,0.623mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2 h。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以20mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%CH_2Cl_2运行至至80%MeOH/CH_2Cl_2,得到160mg(93%)标题化合物。LC-MS m/z 553.5$(M+H)^+$,1.10(保留时间)。

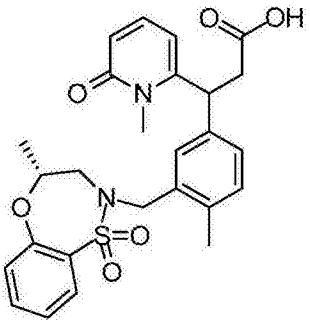
[2056] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸

[2057] 

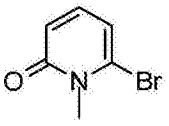
[2058] 向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(2-氧代-1-丙基-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸乙基酯(160mg,0.289mmol)的MeOH(1mL)和水(0.1mL)溶液中加入LiOH(69.3mg,2.89mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌4h。加入HCl(1N)直至pH=1。过滤固体并通过反相HPLC在中性条件下纯化得到31.8mg(20.94%)标题化合物。LC-MS m/z 525.4$(M+H)^+$,0.95(保留时间)。

[2059] 实施例135

[2060] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙酸

[2061] 

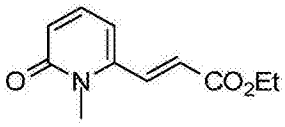
[2062] 6-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

[2063] 

[2064] 向6-溴吡啶-2(1H)-酮(500mg,2.87mmol)的DMF(10mL)溶液中加入K_2CO_3(1191mg,8.62mmol)和MeI(612mg,4.31mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以40mL/min洗脱,梯度为历

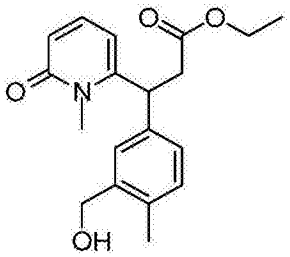
时35min从100％CH_2Cl_2运行至80％MeOH/CH_2Cl_2，得到280mg(51.8％)标题化合物。LC-MS m/z 188.0$(M+H)^+$，0.54(保留时间)。

[2065] (E)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙烯酸乙基酯

[2066] 

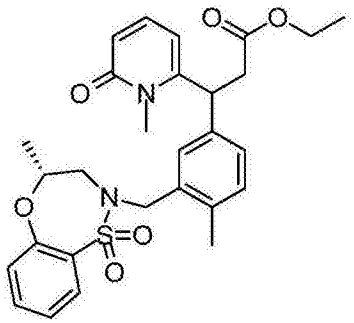
[2067] 向6-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(280mg,1.489mmol)的DMF(10mL)溶液中加入三-邻甲苯基膦(136mg,0.447mmol)、丙烯酸乙基酯(895mg,8.94mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(770mg,5.96mmol)。然后加入$Pd(OAc)_2$(50.2mg,0.223mmol)。将反应混合物在微波中在120℃加热4h。加入水以淬灭反应。加入EtOAc并分离各层。水层用EtOAc萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤一次。浓缩有机层。然后在硅胶柱(40g)上用CombiflashCompanion纯化粗制产物，以40mL/min洗脱，梯度为历时35min从100％CH_2Cl_2运行至80％MeOH/CH_2Cl_2，得到96mg(31.1％)标题化合物。LC-MSm/z 208.1$(M+H)^+$，0.62(保留时间)。

[2068] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙酸乙基酯

[2069] 

[2070] 向(E)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙烯酸乙基酯(95mg,0.458mmol)的1,4-二噁烷(4.5mL)和水(1.5mL)溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(91mg,0.550mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(22.60mg,0.046mmol)。然后将反应混合物在微波中在120℃加热1h。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物，以20mL/min洗脱，梯度为历时35min从100％CH_2Cl_2运行至80％MeOH/CH_2Cl_2，得到130mg(86％)标题化合物。LC-MS m/z 330.2$(M+H)^+$，0.75(保留时间)。

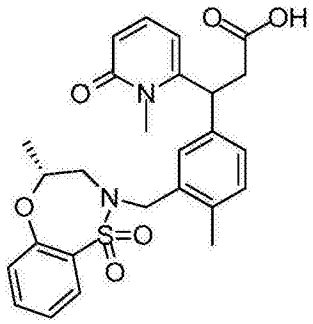
[2071] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙酸乙基酯

[2072] 

[2073] 在0℃，向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙酸甲基酯(95mg,0.301mmol)的THF中(2mL)溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(101mg,0.331mmol)和ADDP(152mg,

0.602mmol)。然后加入三丁基膦(122mg,0.602mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2h。减压蒸发溶剂。然后在硅胶柱(12g)上用Combiflash Companion纯化粗制产物,以20mL/min洗脱,梯度为历时35min从100%CH_2Cl_2运行至80%MeOH/CH_2Cl_2,得到150mg(95%)标题化合物。LC-MS m/z 525.4$(M+H)^+$,1.02(保留时间)。

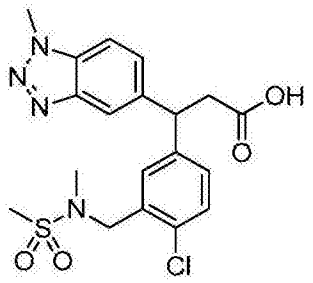
[2074] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙酸

[2075] 

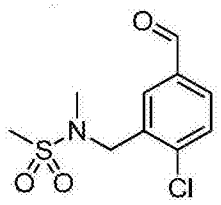
[2076] 在0℃,向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)丙酸乙基酯(95mg,0.181mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入LiOH(4.34mg,0.181mmol)。然后将反应混合物温热至室温并搅拌1.5h。加入HCl(1N)直至pH=1。过滤固体并通过反相HPLC在中性条件下纯化得到31.8mg(20.94%)标题化合物。LC-MS m/z 497.3$(M+H)^+$,0.87(保留时间)。

[2077] 实施例136

[2078] 3-{4-氯-3-[(N-甲基甲磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

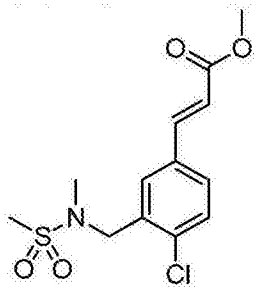
[2079] 

[2080] N-(2-氯-5-甲酰基-苄基)-N-甲基-甲烷磺酰胺

[2081] 

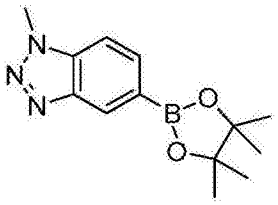
[2082] 将4-氯-3-(溴甲基)苯甲醛(0.25g,1.07mmol),N-甲基甲烷磺酰胺(0.129g,1.18mmol)和K_2CO_3(0.163g,1.18mmol)于MeCN中的混合物在室温和氮气中搅拌过夜。将混合物用水稀释和用DCM(x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤并浓缩至干燥得到产物,其为黄色油状物(0.247g,88%),不经进一步纯化即使用。LCMS(M+18)+279,RT 1.15min.

[2083] (E)-3-{4-氯-3-[(甲磺酰基-甲基-氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酸甲基酯

[2084] 

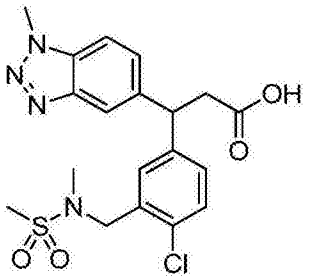
[2085] 在0℃和氮气中，将搅拌的t-BuOK(0.212g,1.89mmol)的THF(10mL)溶液用膦酰乙酸三甲基酯(0.403g,2.17mmol)处理。30min后，加入N-(2-氯-5-甲酰基-苄基)-N-甲基-甲烷磺酰胺(0.247g,0.94mmol)的THF(2mL)溶液。将混合物搅拌3h，然后用NH_4Cl(饱和水溶液)处理，用水稀释并用DCM(x3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。过滤并浓缩至干燥，然后通过硅胶色谱法来纯化(100％DCM)得到产物，其为无色固体(0.277g,92％)。LCMS(M+18)+335/337|(Cl)，RT 1.30min。

[2086] 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-苯并三唑

[2087] 

[2088] 将搅拌的5-溴-1-甲基苯并三唑(根据PCT国际申请2012119046制备；1.28g,6.04mmol)、双(频哪醇合)二硼烷(1.69g,6.04mmol)、KOAc(1.18g,12.08mmol)和$PdCl_2$(dppf)(0.221g,0.30mmol)于二噁烷中的混合物用氮气脱气10min，然后在90℃加热5h。冷却后，使混合物在水和EtOAc之间分配。干燥有机相(MgSO4)，过滤并浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱法来纯化(EtOAc/石油醚梯度0-40％)得到产物(1.21g,72％)。LCMS$(M+H)^+$ 260，RT 1.30min。

[2089] 3-{4-氯-3-[(N-甲基甲磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

[2090] 

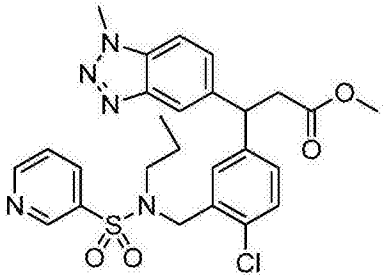
[2091] 将搅拌的(E)-3-{4-氯-3-[(甲磺酰基-甲基-氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酸甲基酯(0.117g,0.37mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-苯并三唑(0.191g,0.74mmol)、$[RhCl(cod)]_2$(0.009g,0.02mmol)、Et_3N(0.056g,0.55mmol)、1,4-二噁烷(0.18mL)和水(1.23mL)的混合物在反应小瓶中在95℃加热18h。加入LiOH(1M,2mL)并将混合物在室温搅拌2h。将混合物用枸橼酸(5％，水溶液)处理和用$CHCl_3$:IPA(3:1,x2)萃取。将合并的有机层依次用水和盐水洗涤，用MgSO4干燥，过滤并浓缩至干燥。通过制备性HPLC纯化(Agilent，甲酸方法和Agilent TFA)得到产物，其为无色油状物(0.028g,

17%)。LCMS(M+H)$^+$437/439(Cl),RT 0.99min。

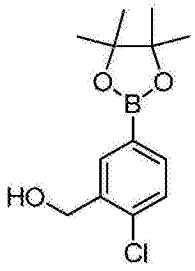
[2092] ^{1}H NMR(400MHz,Me-d3-OD):7.92(1H,s),7.69(1H,d),7.56-7.46(2H,m),7.37(1H,d),7.29(1H,dd),4.75(1H,t),4.44(2H,s),4.31(3H,s),3.18(2H,d),2.92(3H,s),2.76(3H,s)。

[2093] 实施例137

[2094] 3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸甲基酯

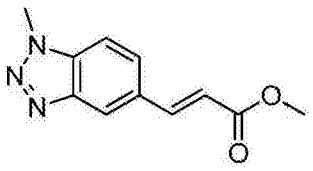
[2095] 

[2096] [2-氯-5-(3,3,4,4-四甲基-二氧杂硼杂戊环-1-基)-苯基]-甲醇

[2097] 

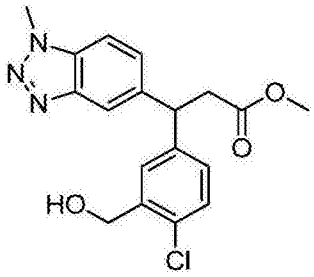
[2098] 将搅拌的5-溴-2-氯苄醇(4.10g,18.0mmol)、双(频哪醇合)二硼烷(5.53g,21.6mmol)和KOAc(7.05g,71.8mmol)于二噁烷中的混合物用氮气脱气,用$(PPh_3)_2PdCl_2$(0.756g,1.08mmol)处理并在回流下加热2.5h。将反应混合物用水稀释,和用EtOAc(x2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法来纯化(50%DCM/石油醚)得到无色固体(3.5g,73%)。分离出另一馏分的纯度稍低的物质,其为黄色油状物(1.0g,12%)。LCMS(M+18)+286/288(Cl),RT 1.38min。

[2099] (E)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙烯酸甲基酯

[2100] 

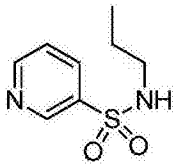
[2101] 在0℃和氮气中,将搅拌的t-BuOK(2.10g,18.6mmol)的THF(100mL)溶液用膦酰乙酸三甲基酯(4.30g,23.3mmol)处理。30min后,逐份缓慢加入1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醛(2.50g,15.5mmol)。1h后,将混合物用NH_4Cl(饱和水溶液)处理,用水稀释然后用正庚烷(x3)萃取,得到析出物,过滤分离该析出物。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥,得到米色固体,将该固体用甲苯洗涤并真空干燥。将该物质与上面的析出物合并得到产物,其为米色固体(3.1g,92%)。LCMS(M+H)$^+$218,RT 1.12min。

[2102] 3-(4-氯-3-羟基甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯

[2103] 

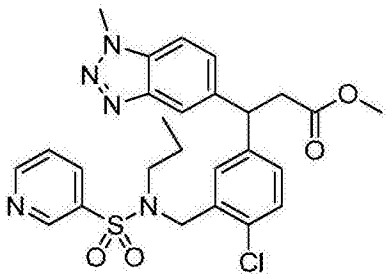
[2104] 将搅拌的[2-氯-5-(3,3,4,4-四甲基-二氧杂硼杂戊环-1-基)-苯基]-甲醇(0.927g,3.45mmol)、(E)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙烯酸甲基酯(0.500g,2.30mmol)、$[RhCl(cod)]_2$(0.057g,0.12mmol)、Et_3N(0.349g,3.45mmol)、1,4-二噁烷(1.2mL)和水(7.7mL)的混合物在95℃加热6h。加入额外的[2-氯-5-(3,3,4,4-四甲基-二氧杂硼杂戊环-1-基)-苯基]-甲醇(0.5eq)和$[RhCl(cod)]_2$(0.050g,0.10mmol)并将混合物再次加热16h。将混合物用水稀释和用$CHCl_3$:IPA(3:1,x3)萃取。将合并的有机层依次用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物吸收在MeOH中并将溶液用2滴浓HCl处理,然后在回流下搅拌4h。浓缩至干燥,然后通过硅胶色谱法来纯化(100%DCM)得到产物,其为白色固体(0.560g,68%)。LCMS $(M+H)^+$360/362(Cl),RT 1.18min。

[2105] 吡啶-3-磺酸丙酰胺

[2106] 

[2107] 在4℃,将搅拌的3-吡啶基磺酰氯盐酸盐(0.240g,1.12mmol)和iPr2NEt(0.217g,1.68mmol)的DCM(4mL)溶液用正丙胺(0.166g,2.80mmol)处理。3h后,将反应混合物用$NaHCO_3$(饱和水溶液)稀释并用EtOAc(x2)萃取。将合并的有机层依次用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥得到黄色油状物(0.217g,97%)。LCMS MH+201,(M-H)-199,RT 0.95min。

[2108] 3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸甲基酯

[2109] 

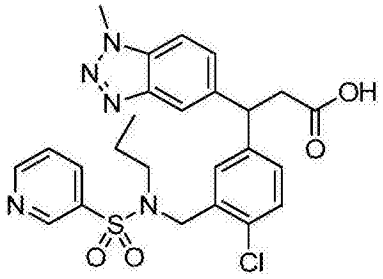
[2110] 在4℃和氮气中,将搅拌的3-(4-氯-3-羟基甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯(0.250g,0.69mmol)、吡啶-3-磺酸丙酰胺(0.139g,0.69mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.354g,1.39mmol)于THF(2mL)中的溶液用三-正丁基膦(0.284g,1.39mmol)处理。形成稠厚的悬浮液并将混合物用THF(4mL)稀释,然后温热至室温。16h后,将混合物冷却至4℃并用更多的1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.354g,1.39mmol)和三-正丁基膦(0.284g,1.39mmol)处理。在室温再过6h后,将混合物用水处理和用EtOAc(x3)萃取。将

合并的有机层用水和盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法以梯度洗脱来纯化(100％DCM至40％EtOAc/DCM)，然后通过制备性HPLC纯化得到产物，其为无色固体(0.040g,11％)。LCMS MH+542/544(Cl)，RT 1.38min。

[2111] ^{1}H NMR(400MHz,Me-d3-OD):8.94(1H,s),8.78(1H,d),8.19(1H,d),7.89(1H,s),7.70(1H,d),7.59(1H,dd),7.47(1H,d),7.43(1H,s),7.32-7.25(2H,m),4.73(1H,t),4.51(2H,s),4.32(3H,s),3.61(3H,s),3.20(2H,dd),3.17-3.08(2H,m),1.35-1.27(2H,m),0.66(3H,t)。

[2112] 实施例138

[2113] 3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

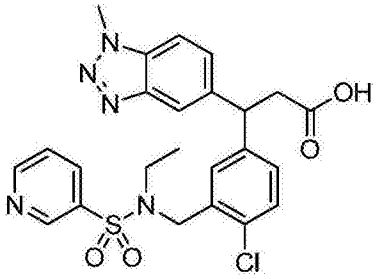
[2114] 

[2115] 将3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸甲基酯(0.10g,0.18mmol)的MeOH(6mL)溶液用LiOH(1M,水溶液,4mL)处理并在室温搅拌过夜。将溶液用水稀释，调整至pH 4-5并用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩至干燥。将残余物通过Phenomenix硅胶柱来纯化。LC/MS显示纯度不足:将残余物吸收在EtOAc中并萃取到NaOH(x2,2M)中。将合并的水层用EtOAc洗涤，然后用枸橼酸(pH～4-5)酸化。将水层用EtOAc(x3)萃取，然后将这些合并的有机层用水和盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩至干燥得到产物，其为无色固体(0.019g,20％)。LCMS$(M+H)^+$528/530(Cl)，RT 1.09min。

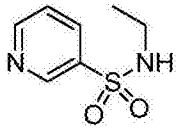
[2116] ^{1}H NMR(400MHz,Me-d3-OD):8.93(1H,s),8.77(1H,d),8.20-8.15(1H,m),7.90(1H,s),7.69(1H,d),7.58(1H,dd),7.48(1H,d),7.44-7.39(1H,m),7.29(2H,s),4.70(1H,t),4.51(2H,s),4.32(3H,s),3.18-3.09(4H,m),1.35-1.28(2H,m),0.65(3H,t)。

[2117] 实施例139

[2118] 3-{4-氯-3-[(N-乙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

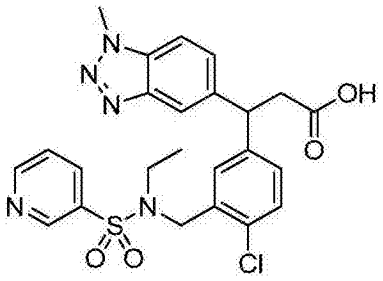
[2119] 

[2120] 吡啶-3-磺酸乙酰胺

[2121] 

[2122] 使用与得到吡啶-3-磺酸丙酰胺类似的操作来制备，使用3-吡啶基磺酰氯盐酸盐(0.300g,1.40mmol)、iPr_2NEt(0.217g,1.68mmol)、乙胺(2M于THF中,1.40mL,2.8mmol)和DCM(4mL)，得到黄色油状物(0.161g,62%)。LCMS M-H 185,RT 0.58min。

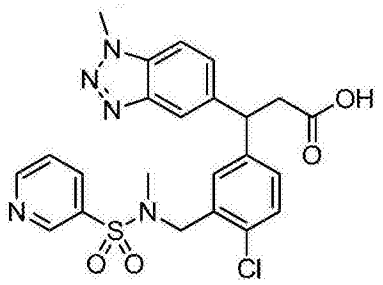
[2123] 3-{4-氯-3-[(N-乙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

[2124] 

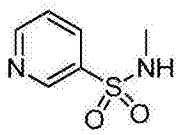
[2125] 从3-(4-氯-3-羟基甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯(0.250g,0.69mmol)和吡啶-3-磺酸乙酰胺(0.129g,0.69mmol)来制备，使用与得到3-{4-氯-3-[(N-丙基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸类似的操作，得到无色油状物(0.043g,12%)。LCMS(M-H)-514.00,RT 1.04 min。^1H NMR(400 MHz,Me-d3-OD):8.94(1H,d),8.76(1H,dd),8.18(1H,dt),7.89(1H,s),7.69(1H,d),7.58(1H,dd),7.48(1H,dd),7.43(1H,s),7.29(2H,s),4.70(1H,t),4.54(2H,s),4.32(3H,s),3.30-3.24(2H,m),3.21-3.09(2H,m),0.95(3H,t)。

[2126] 实施例140

[2127] 3-{4-氯-3-[(N-甲基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

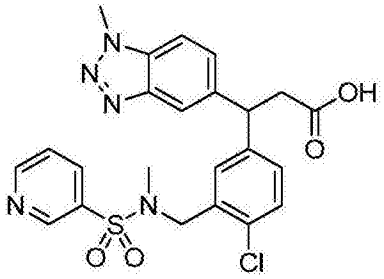
[2128] 

[2129] 吡啶-3-磺酸甲酰胺

[2130] 

[2131] 使用与得到吡啶-3-磺酸丙酰胺类似的操作来制备，使用3-吡啶基磺酰氯盐酸盐(0.355 g,1.40 mmol)、甲胺(33%于MeOH中,3 mL,过量)和DCM(3 mL)，得到白色固体(0.357 g,定量的)。LCMS M-H 173,RT 0.54 min。

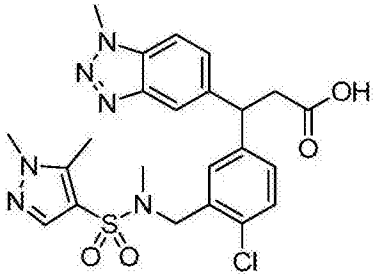
[2132] 3-{4-氯-3-[(N-甲基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

[2133] 

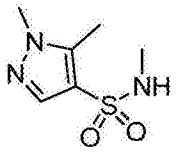
[2134] 在氮气中，将搅拌的3-(4-氯-3-羟基甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯(0.120 g,0.33 mmol)、吡啶-3-磺酸甲酰胺(0.057 g,0.33mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.168 g,0.67 mmol)的THF(4 mL)溶液用三-正丁基膦(0.135 g,0.67 mmol)处理。16 h后，将混合物用更多的1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.168 g,0.67 mmol)和三-正丁基膦(0.135 g,0.67 mmol)处理。再过4 h后，将混合物用LiOH(1M，水溶液，3 mL)处理并再搅拌3 h。将混合物用水稀释并用EtOAc(x3)洗涤。将水相用1M HCl酸化并用iPrOH/CHCl3(1/3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤，用MgSO4干燥，过滤并浓缩至干燥。将残余物通过制备性HPLC来纯化得到产物，其为灰白色固体(0.022g,13%)。LCMS M-H 500/502,RT 1.00min。^{1}H NMR(400MHz,Me-d3-OD):8.98(1H,d),8.88-8.76(1H,m),8.30-8.18(1H,m),7.89(1H,s),7.76-7.60(2H,m),7.60-7.44(1H,m),7.41(1H,s),7.36-7.25(2H,m),4.75(1H,t),4.53-4.34(2H,m),4.34-4.25(3H,m),3.08-2.88(2H,m),2.82-2.64(3H,m)。

[2135] 实施例141

[2136] 3-{4-氯-3-[(N-甲基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

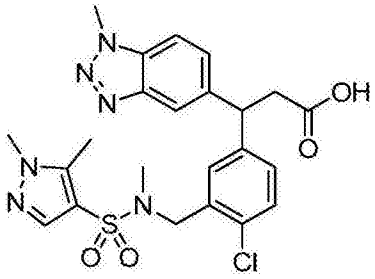
[2137] 

[2138] 1,5-二甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酰胺

[2139] 

[2140] 通过与得到吡啶-3-磺酸丙酰胺类似的操作来制备，使用1,4-二甲基吡唑-4-基磺酰氯(0.389g,2.00mmol)、甲胺(33%于MeOH中，3mL，过量)和DCM(2mL)，得到白色固体(0.312g,83%)。LCMS M-H 190,RT 0.59min。

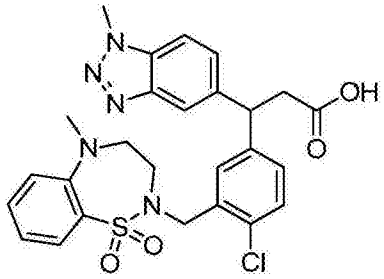
[2141] 3-{4-氯-3-[(N-甲基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸

[2142] 

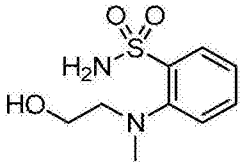
[2143] 在氮气中，将搅拌的3-(4-氯-3-羟基甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯(0.125g,0.35mmol)、1,5-二甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酰胺(0.066g,0.35mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.177g,0.69mmol)于THF(2mL)中的溶液用三-正丁基膦(0.139g,0.69mmol)处理。16h后，将混合物用更多的1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.177g,0.69mmol)和三-正丁基膦(0.139g,0.69mmol)处理。在室温再过6h后，将混合物用水处理和用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法来纯化(MeOH/DCM梯度0-10%)得到固体，将该固体吸收在MeOH(0.5mL)中，用LiOH(1M，水溶液，3mL)处理并搅拌2h。将混合物用水稀释并用DCM洗涤。将水相用1M HCl酸化并用iPrOH/CHCl3(2x,1/3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩至干燥。将残余物通过制备性HPLC来纯化得到产物，其为无色固体(0.009g,5%)。LCMS(M-H)-515,RT 1.03min。^1H NMR(400MHz,Me-d3-OD):7.93-7.85(1H,m),7.73(1H,s),7.66(1H,d),7.50(1H,d),7.45-7.36(1H,m),7.36-7.25(2H,m),4.79-4.70(1H,m),4.31(3H,s),4.25(2H,s),3.86(3H,s),3.00(2H,d),2.58(3H,s),2.52(3H,s)。

[2144] 实施例142

[2145] 3-(4-氯-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

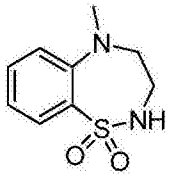
[2146] 

[2147] 2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-苯磺酰胺

[2148] 

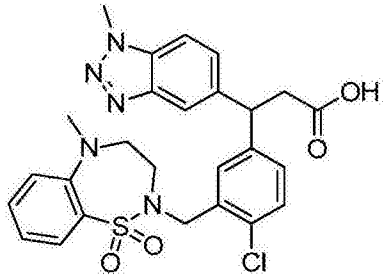
[2149] 将搅拌的2-氟苯磺酰胺(3.00g,17.1mmol)、2-(甲基氨基)乙醇(2.57g,34.3mmol)、Cs_2CO_3(11.2g,34.3mmol)和DMSO(11mL)的混合物在120℃加热48h。将混合物冷却至室温，用更多2-(甲基氨基)乙醇(2.57g,34.3mmol)和Cs_2CO_3(11.2g,34.3mmol)处理并在120℃再加热16h。冷却后，将混合物用水稀释并用DCM(x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩至干燥得到无色油状物(1.8g,46%)。LCMS MH+231,RT 0.93min。

[2150] 5-甲基-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物

[2151] 

[2152] 在4℃,将搅拌的2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-苯磺酰胺(1.20g,5.21mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(2.66g,10.4mmol)的THF(260mL)溶液用三-正丁基膦(2.13g,10.4mmol)处理。将混合物温热至室温并搅拌过夜,然后浓缩至干燥。使残余物经历硅胶色谱法(用50%DCM/石油醚洗脱,然后用100%DCM洗脱)。在一个馏分中形成析出物,过滤分离该析出物并真空干燥,得到产物,其为黄色固体(0.383g,76%)。通过制备性HPLC从不纯的馏分又获得0.080g。LCMS MH+213,RT 0.98min。

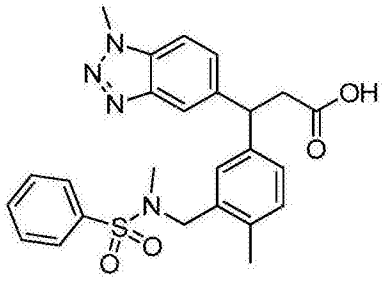
[2153] 3-(4-氯-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2154] 

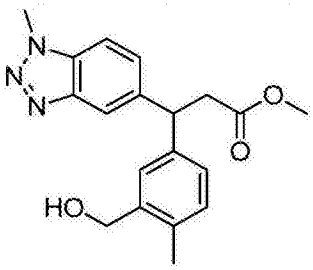
[2155] 在4℃,将搅拌的3-(4-氯-3-羟基甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯(0.254g,0.71mmol)、5-甲基-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(0.100g,0.47mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.240g,0.94mmol)的THF(2mL)溶液用三-正丁基膦(0.193g,0.94mmol)处理。由于形成稠厚的悬浮液,因此加入更多的THF(4mL)并将混合物温热至室温。4h后,将混合物冷却至4℃并用更多1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.240g,0.94mmol)和三-正丁基膦(0.193g,0.94mmol)处理。将混合物温热至室温并在室温搅拌16h,然后用NaOH(2M,2mL)处理并再搅拌3h。将混合物用枸橼酸酸化并用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥。反复通过HPLC纯化得到产物,其为无色油状物(0.004g,2%)。LCMS MH+540,RT 1.12min。^1H NMR(400MHz,Me-d3-OD):7.88(1H,s),7.85(1H,dd),7.66(1H,d),7.50(3H,d),7.34-7.25(2H,m),7.18(1H,d),7.06(1H,t),4.75(1H,t),4.31(5H,s),3.41(2H,s),3.03(3H,s),2.99(2H,dd)。

[2156] 实施例143

[2157] 3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸

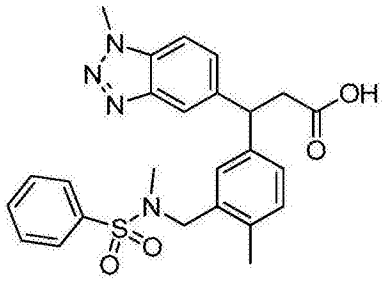
[2158] 

[2159] 3-(3-羟基甲基-4-甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯

[2160] 

[2161] 将搅拌的(E)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙烯酸甲基酯(0.325g,1.50mmol)、3-羟基甲基-4-甲基苯硼酸(0.498g,3.0mmol)、$[RhCl(cod)]_2$(0.037g,0.08mmol)、Et_3N(0.3mL,2.25mmol)、1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物在95℃加热3h。冷却至室温后,将混合物用水稀释并用EtOAc(x3)萃取。将合并的有机层依次用水和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥。使用硅胶色谱法纯化(EtOAc/石油醚,梯度为30-80%)得到产物,其为白色固体(0.406g,80%)。LCMS(M+H)$^+$340,RT 1.16min。

[2162] 3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸

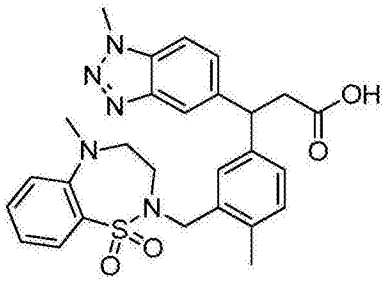
[2163] 

[2164] 通过与得到3-(4-氯-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸相似的操作来制备,使用3-(3-羟基甲基-4-甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯(0.123mg,0.36mmol)和N-甲基苯磺酰胺(0.062g,0.36mmol),通过HPLC纯化(Agilent甲酸)得到产物,其为无色油状物(0.040g,23%)。LCMS(M+H)$^+$479,RT 1.06 min。

[2165] ^1H NMR(400 MHz,Me-d3-OD):7.91-7.82(3H,m),7.74-7.60(4H,m),7.46(1H,d),7.21-7.10(3H,m),4.67(1H,t),4.29(3H,s),4.13(2H,s),3.01(2H,d),2.46(3H,s),2.40-2.30(3H,m)。

[2166] 实施例144

[2167] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

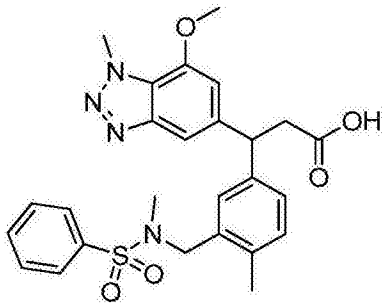
[2168] 

[2169] 使用与得到3-{4-氯-3-[(N-甲基吡啶-3-磺酰氨基)甲基]苯基}-3-(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)丙酸类似的操作来制备,使用5-甲基-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(0.080 g,0.38 mmol)和3-(3-羟基甲基-4-甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯(0.192 g,0.57mmol),通过HPLC纯化(Agilent,甲酸)得到无色固体(0.038 g,19%)。LCMS(M+H)$^+$520,RT 1.10 min。

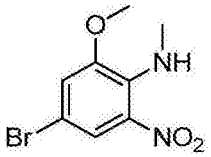
[2170] ^{1}H NMR(400 MHz,Me-d3-OD):7.90-7.85(2H,m),7.66(1H,d),7.58-7.50(1H,m),7.48(1H,dd),7.27-7.13(4H,m),7.08(1H,t),4.68(1H,t),4.31(3H,s),4.20(2H,s),3.26(4H,s),3.14(2H,d),3.02(3H,s),2.33(3H,s)。

[2171] 实施例145

[2172] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸

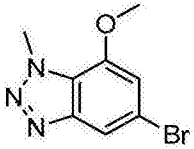
[2173] 

[2174] 4-溴-2-甲氧基-6-硝基-N-甲基苯胺

[2175] 

[2176] 在4℃,将搅拌的2-甲氧基-4-溴-6-硝基苯胺(0.525g,2.13mmol)的DMF(3mL)溶液用NaH(0.051g,2.13mmol)处理。30min后,将混合物用MeI处理。再过30min后,将混合物用水稀释并过滤。干燥滤液得到产物,其为红色固体,不经进一步纯化即使用(0.486g,87%)。LCMS MH+261/263,RT 1.42min。

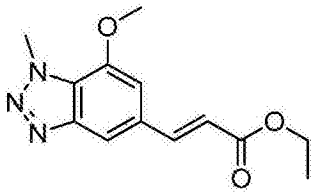
[2177] 5-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并三唑

[2178] 

[2179] 将4-溴-2-甲氧基-6-硝基-N-甲基苯胺(0.527g,2.02mmol)和锌粉(0.65g,10mmol)于AcOH(冰的,15mL)中的混合物在室温搅拌20min。用硅藻土过滤混合物,用EtOAc

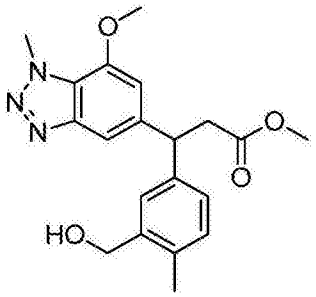
洗涤。将合并的滤液浓缩至干燥并将残余物溶解在H_2SO_4(10％水溶液,20mL)中。冷却至4℃后,将搅拌的溶液分三份用$NaNO_2$(0.167g,2.42mmol)处理。30min后,将溶液用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。干燥合并的有机相($MgSO_4$),过滤并浓缩至干燥得到产物,不经进一步纯化即使用(0.515g,定量的)。LCMS(M+H)$^+$242/244,RT 1.23min。

[2180] (E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙烯酸乙基酯

[2181] 

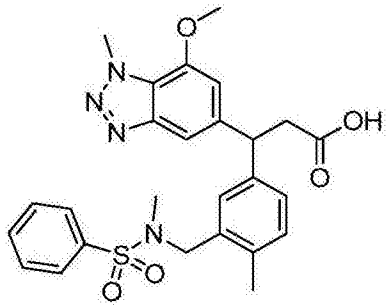
[2182] 将搅拌的5-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并三唑(564mg,2.33mmol)的DMF(15mL)溶液用丙烯酸乙基酯(0.43mL,4.66mmol)和DIPEA(1.03mL,5.81mmol)处理并用氮气脱气10min,然后用$Pd(OAc)_2$(0.052g,0.23mmol)和三-2-甲苯基膦(0.143g,0.47mmol)处理。将混合物在140℃搅拌90min,然后冷却并用水稀释。用DCM(3x)萃取,用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩至干燥并进行硅胶色谱法(EtOAc/石油醚,梯度为20-70％)得到产物,其为白色固体(0.582g,96％)。LCMS(M+H)$^+$262,RT 1.28min。

[2183] 3-(3-羟基甲基-4-甲基-苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸乙基酯

[2184] 

[2185] 通过与得到3-(3-羟基甲基-4-甲基-苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸甲基酯类似的操作来制备,使用(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙烯酸乙基酯(0.261g,1mmol)、3-羟基甲基-4-甲基苯硼酸(0.249g,1.5mmol)、$[RhCl(cod)]_2$(0.025g,0.05mmol)、Et_3N(0.20mL,1.5mmol)、1,4-二噁烷(2mL)和水(0.2mL),然后进行硅胶色谱法(EtOAc/石油醚,梯度为0-60％)得到白色固体(0.143g,37％)。LCMS(M+H)$^+$384,RT 1.26min。

[2186] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-3-{4-甲基-3-[(N-甲基苯磺酰氨基)甲基]苯基}丙酸

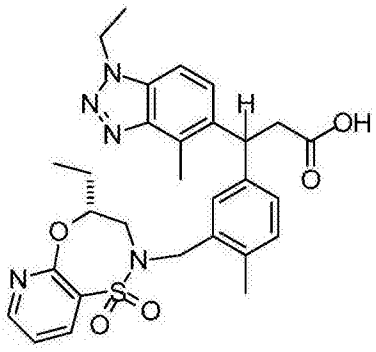
[2187] 

[2188] 通过与得到3-(4-氯-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二

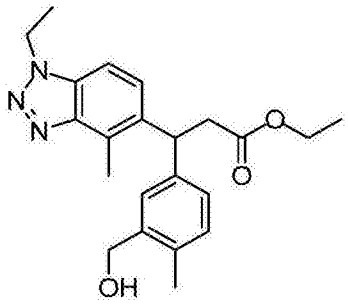
氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸类似的操作来制备,使用3-(3-羟基甲基-4-甲基-苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-丙酸乙基酯(0.116mg,0.30mmol)和N-甲基苯磺酰胺(0.052g,0.30mmol),通过HPLC纯化得到产物,其为无色玻璃状物(0.039g,26%)。LCMS(M+H)$^+$509,RT 1.10min。^{1}H NMR(400MHz,Me-d3-OD):7.84(2H,d),7.73-7.55(3H,m),7.36(1H,s),7.27-7.15(2H,m),7.12(1H,d),6.83(1H,s),4.64(1H,t),4.37(3H,s),4.11(2H,s),3.93(3H,s),3.01-2.84(2H,m),2.48(3H,s),2.33(3H,s)。

[2189] 实施例146

[2190] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

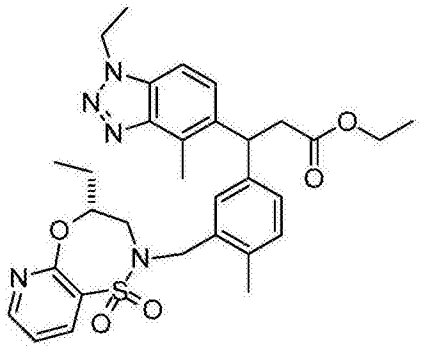
[2191] 

[2192] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2193] 

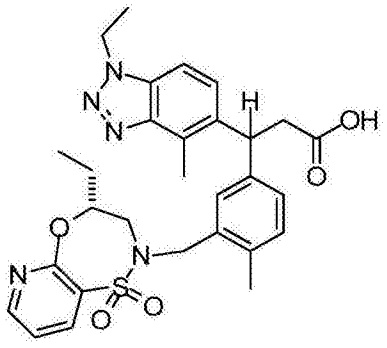
[2194] 将(E)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1.037g,4.0mmol)、(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.996g,6.00mmol)、$[RhCl(cod)]_2$(0.099g,0.200mmol)和Et_3N(0.558mL,4.00mmol)加至1,4-二噁烷(28mL)和水(14mL)并使氩气鼓泡通过混合物,保持~2min。将反应混合物在氩气中在23℃搅拌3h。真空除去溶剂并将残余物用DCM(15mL)稀释,将粗制产物通过硅胶色谱法来纯化,梯度为历时30min从DCM运行至60%EtOAc/DCM。将所需的馏分汇集并浓缩得到3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1.50g,3.93mmol,98%收率),其为胶状黄色泡沫。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm0.90-1.09(m,3H)1.46-1.68(m,3H)2.13-2.33(m,3H)2.68-2.87(m,3H)2.88-3.19(m,2H)3.80-4.04(m,2H)4.43-4.65(m,4H)4.84-4.99(m,1H)6.87-7.06(m,2H)7.09-7.17(m,1H)7.17-7.25(m,3H)7.25-7.34(m,1H)。LC-MS m/z 382.3(M+H)$^+$,0.92(保留时间)。

[2195] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2196] 

[2197] 将3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1.5g,3.93mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.942g,4.13mmol)和ADDP(1.984g,7.86mmol)溶解在THF(42mL)中并加入三丁基膦(1.964mL,7.86mmol),将反应混合物搅拌3h。真空除去溶剂并将粗制产物重新溶解在DCM中,并通过硅胶色谱法来纯化。将所需的馏分汇集并浓缩得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(2.3g,3.89mmol,99%收率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 0.78-0.97(m,3H)0.98-1.13(m,3H)1.43-1.56(m,3H)2.24(s,3H)2.68-2.82(m,3H)2.86-3.18(m,3H)3.34-3.61(m,1H)3.86-4.00(m,2H)4.16-4.42(m,1H)4.46-4.70(m,2H)4.79-4.98(m,1H)6.87-7.00(m,1H)7.00-7.10(m,2H)7.19(s,5H)8.01-8.25(m,1H)8.11-8.22(m,1H)8.23-8.48(m,1H)8.29-8.50(m,1H)8.30-8.54(m,1H)。LC-MS m/z 592.4$(M+H)^+$,1.12(保留时间)。

[2198] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2199] 

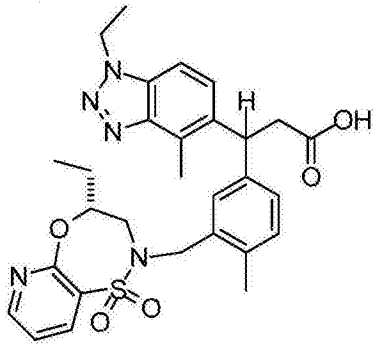
[2200] 将3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(2.3g,3.89mmol)溶解在THF(30mL)中,并加入溶解在H_2O(30.0mL)中的LiOH(1.862g,78mmol)溶液。加入足够的MeOH(50mL)以形成浑浊溶液并将混合物搅拌2h。真空除去溶剂并将残余物用EtOAc(100mL)和水(40mL)稀释并分离各相。将水相与6M HCl(20mL,

120mmol)合并并再次用EtOAc(75mL)萃取,将合并的有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(1.84g,3.26mmol,84%收率)。LC-MS m/z 564.2(M+H)$^+$,0.95(保留时间)。

[2201] 将所得样品通过手性SFC分离成纯的异构体(超临界流体色谱法)柱:Chiralpak AD,20x250mm,5u;共溶剂:30%MeOH;流速:50g/min;反压:100巴。

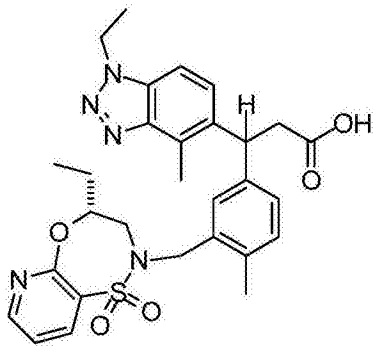
[2202] 收集所需的馏分并真空干燥。将干燥的样品转移到装有MeOH的预称重的20mL小瓶中并在氮气流中在45℃干燥得到两种异构体。

[2203] (S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2204] 

[2205] 所洗脱的第一异构体:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)ppm 0.70-0.94(m,3H)1.46-1.65(m,4H)2.10-2.31(m,3H)2.64-2.80(m,3H)2.84-3.16(m,3H)3.32-3.58(m,1H)3.86-4.04(m,1H)4.15-4.40(m,2H)4.49-4.63(m,2H)4.80-4.95(m,1H)6.91-7.01(m,1H)7.01-7.10(m,2H)7.13-7.33(m,4H)8.08-8.22(m,1H)8.33-8.50(m,1H)。LC-MS m/z 564.2(M+H)$^+$,0.99(保留时间)。

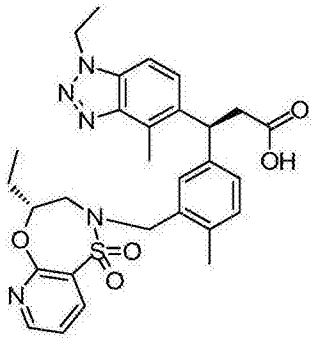
[2206] (R)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2207] 

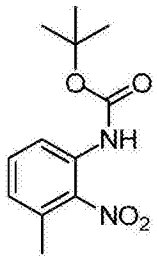
[2208] 所洗脱的第二异构体:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 0.59-0.86(m,3H)1.32-1.53(m,4H)2.17(s,3H)2.55-2.77(m,3H)2.79-3.09(m,3H)3.23-3.50(m,3H)3.75-3.94(m,1H)4.12-4.37(m,1H)4.42-4.59(m,2H)4.74-4.90(m,1H)6.83-6.93(m,1H)6.94-7.04(m,2H)7.12(s,3H)7.14-7.29(m,2H)8.00-8.19(m,1H)8.25-8.39(m,1H)。LC-MS m/z 564.2(M+H

)+,0.97(保留时间)。

[2209] (S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萆**-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

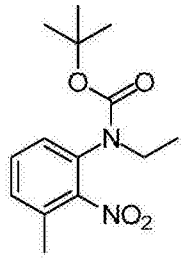
[2210] 

[2211] (3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯

[2212] 

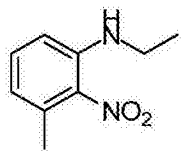
[2213] 向3-甲基-2-硝基苯甲酸(30g,166mmol)于叔丁醇(250mL)中的混合物中加入叠氮磷酸二苯酯(50.1g,182mmol)和TEA(25.4mL,182mmol)。将反应混合物在82℃搅拌10h,之后加入2000mL水。过滤所得析出物得到标题化合物(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(41g,135mmol,82%收率)。LC-MS m/z 153.1(M-Boc)+,1.78(保留时间)。

[2214] 乙基(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯

[2215] 

[2216] 在0℃,向(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(36g,143mmol)的DMF(300mL)溶液中加入NaH(6.28g,157mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h后,加入碘乙烷(12.69mL,157mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,之后将其用NH_4Cl淬灭,用EtOAc(3x 30mL)萃取,用饱和NaCl洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩得到标题化合物乙基(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(39g,90%)。LC-MS m/z 303.1(M+Na)+,1.39(保留时间)。

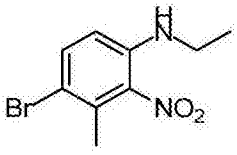
[2217] N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺

[2218] 

[2219] 向甲基(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(39g,146mmol)的DCM(300mL)溶

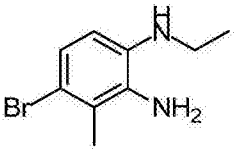
液中加入TFA(110mL,1428mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2h,之后除去溶剂,并将pH调整至pH=9,用EtOAc(3x 30mL)萃取并浓缩得到标题化合物N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺(22g,113mmol,84%收率)。LC-MS m/z 181(M+H)$^+$,1.34(保留时间)。

[2220] 4-溴-N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺

[2221] 

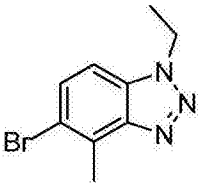
[2222] 在0℃,向N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺(22g,113mmol)的DMF(150mL)溶液中缓慢加入NBS(18.11g,102mmol)于DMF(150mL)中的溶液。将所得反应混合物在室温搅拌16h,之后将其用EtOAc(3x 30mL)萃取,用盐水洗涤,用Mg_2SO_4干燥并浓缩得到标题化合物4-溴-N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺(28g,106mmol,94%收率)。LC-MS m/z 261.0,262.0(M+H)$^+$,1.89(保留时间)。

[2223] 4-溴-N1-乙基-3-甲基苯-1,2-二胺

[2224] 

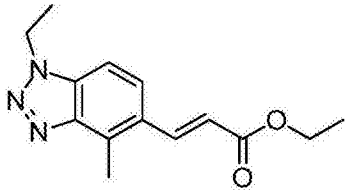
[2225] 向4-溴-N-乙基-3-甲基-2-硝基苯胺(28g,108mmol)的EtOH(100mL)溶液中加入$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(98g,432mmol)/EtOH(100mL)。将反应混合物在95℃搅拌2h。加入NaOH溶液直至pH大于14。过滤固体得到标题化合物4-溴-N1-乙基-3-甲基苯-1,2-二胺(17g,68.7%收率)。LC-MS m/z 230.9[(M+H)$^+$,1.58(保留时间)。

[2226] 5-溴-1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[2227] 

[2228] 将搅拌的4-溴-N1-乙基-3-甲基苯-1,2-二胺(8g,34.9mmol)于H_2SO_4(7.44mL,140mmol)中的悬浮液用$NaNO_2$(3.61g,52.4mmol)的水(150mL)溶液处理。将混合物在0℃搅拌2h,之后将其过滤,得到标题化合物5-溴-1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(6.7g,26.5mmol,76%收率)。LC-MSm/z 240.1,243.1[(M+H)$^+$,1.92(保留时间)。

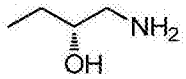
[2229] (E)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[2230] 

[2231] 将三-邻甲苯基膦(0.849g,2.79mmol)、丙烯酸乙基酯(5.59g,55.8mmol)、5-溴-1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(6.7g,27.9mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.313g,1.395mmol)和K_2CO_3(7.71g,55.8mmol)于DMF(50mL)中的混合物在120℃搅拌12h。将反应混合物倒入水中并用EtOAc(3x 30mL)萃取。干燥有机层并浓缩。产物用硅胶柱纯化并用己烷:EtOAc(4:1)洗

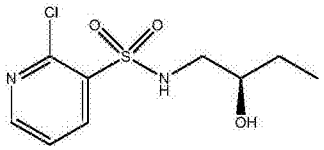
脱得到标题化合物(E)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(5g,18.50mmol,66.3%收率)。LC-MS m/z 260.2[(M+H)$^+$,1.63(保留时间)。

[2232] (R)-1-氨基丁-2-醇

[2233] 

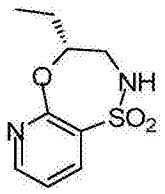
[2234] 向NH_4OH溶液(~28%的H_2O溶液)(21.60mL,555mmol)中加入(R)-2-乙基环氧乙烷(4g,55.5mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物减压浓缩得到所需产物(R)-1-氨基丁-2-醇(4.5g,50.5mmol,91%收率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 0.97(t,J=7.53Hz,3H)1.42-1.53(m,2H)1.71(宽单峰,3H)2.47-2.59(m,1H)2.85(dd,J=12.80,3.26Hz,1H)3.39-3.49(m,1H)。

[2235] (R)-2-氯-N-(2-羟基丁基)吡啶-3-磺酰胺

[2236] 

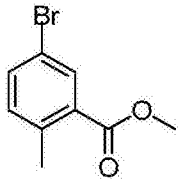
[2237] 向(R)-1-氨基-2-丁醇(2.5g,28.0mmol)于THF中(80mL)和水(16mL)的溶液中加入K_2CO_3(2.477g,17.92mmol),然后加入2-氯吡啶-3-磺酰氯(3.8g,17.92mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌5h。将反应混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥并减压浓缩得到标题化合物2-氯-N-(2-羟基丁基)吡啶-3-磺酰胺(5.1g,17.56mmol,98%收率)。LC-MS m/z 265.1(M+H)$^+$,1.29(保留时间)。

[2238] (R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[2239] 

[2240] 向(R)-2-氯-N-(2-羟基丁基)吡啶-3-磺酰胺(3g,11.33mmol)的二甲基亚砜(10mL)溶液中加入KOtBu(3.81g,34.0mmol)。将所得反应混合物在80℃搅拌2h。将反应混合物用冰H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥并减压浓缩,通过硅胶色谱法纯化(己烷:EtOAc)得到标题化合物(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(2.0g,8.76mmol,77%收率)。LC-MS m/z 228.9(M+H)$^+$,1.18(保留时间)。

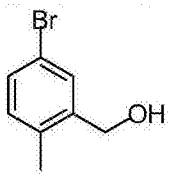
[2241] 5-溴-2-甲基苯甲酸甲基酯

[2242] 

[2243] 在氮气中和在室温,向5-溴-2-甲基苯甲酸(15g,69.8mmol)的MeOH(100mL)溶液缓慢加入H_2SO_4(1mL,18.76mmol)。将所得反应混合物在65℃搅拌16h。向反应混合物中加入水(50mL)并用EtOAc(3x 60mL)萃取。浓缩合并的有机层得到标题化合物5-溴-2-甲基苯甲酸

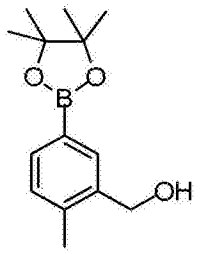
甲基酯(15g,65.5mmol,94%收率)。LC-MS MS m/z 231.1(M+H)$^+$,1.98(保留时间)。

[2244] (5-溴-2-甲基苯基)甲醇

[2245] 

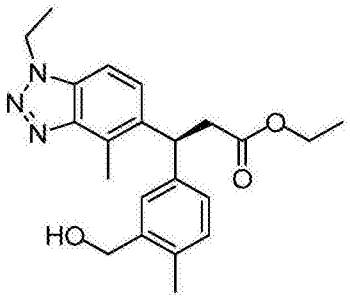
[2246] 在氮气中和在0℃,向5-溴-2-甲基苯甲酸甲基酯(108g,471mmol)的THF(1600mL)溶液中缓慢加入$LiAlH_4$(21.47g,566mmol)。将所得混合物在0℃搅拌1h。然后向反应混合物中加入3.73mL水,然后加入3.75mL 10%NaOH和11.19mL水,过滤并浓缩得到标题化合物(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(88g,416mmol,88%收率)。LC-MS MS m/z 185.1(M-OH)+,1.59(保留时间)。

[2247] (2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇

[2248] 

[2249] 向(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(55g,274mmol)的1,4-二噁烷(1000mL)溶液中加入乙酸钾(81g,821mmol)和双(频哪醇合)二硼烷(104g,410mmol)。将反应混合物用氩气脱气30min,然后加入$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(13.40g,16.41mmol),将反应混合物在100℃搅拌16h,之后将其用硅藻土垫过滤。减压浓缩滤液。将粗制残余物通过硅胶色谱法来纯化,使用EtOAc:已烷(3:7),得到标题化合物(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(60g,230mmol,84%收率)。LC-MS m/z 271.3(M+H)$^+$,1.17(保留时间)。

[2250] (S)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2251] 

[2252] 向(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(11.48g,46.3mmol)、(E)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(4g,15.43mmol),二(降冰片二烯)铑(I)四氟硼酸盐(0.577g,1.543mmol)、(R)-(+)-2,2'-二(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘(1.131g,1.666mmol)的1,4-二噁烷(100mL)溶液中加入氢氧化钾(0.865g,15.43mmol)的水(15.43mL)溶液。将反应混合物在氮气中在25℃搅拌20h,之后加入800mL水,然后将反应混合物用EtOAc(3x 80mL)萃取。将有机层用Mg_2SO_4干燥并浓缩。将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(已烷/EtoAc)得到3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并

[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(4.0g,9.25mmol,97.7%收率)。LC-MS m/z 382.2(M+H)$^+$,1.58(保留时间)。

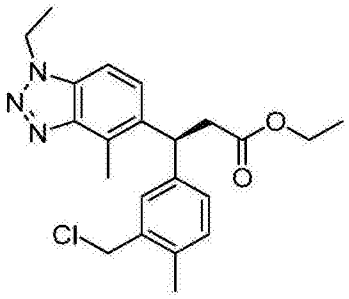
[2253] 通过手性SFC(超临界流体色谱法)将3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(5.2g)分离成纯的异构体。

[2254] 设备:SFC-200(Thar,Waters);柱:Chiralpak AD-H 50*250mm 5um(Daicel);柱温:35℃

[2255] 流动相:CO_2/MeOH(0.5%DEA)=60/40;流速160g/min;反压:100巴;层叠注射(stack injection)的循环时间:10.0min;每次注射的负载量:208mg;溶解样品于MeOH中(41.6mg/mL);波长:214nm

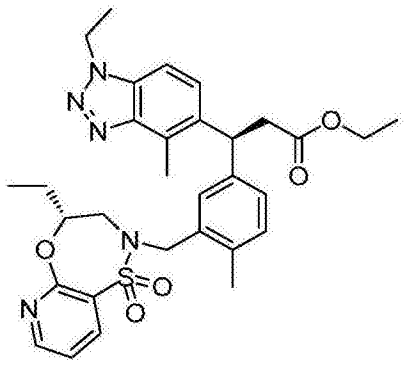
[2256] 收集所需的馏分并真空干燥。将干燥的样品在氮气流中在45℃干燥得到3.8g(S)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯。

[2257] (S)-3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2258] 

[2259] 向(S)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(3g,7.86mmol)的DCM(30mL)溶液中加入亚硫酰氯(0.689mL,9.44mmol)和一滴DMF。将反应混合物在室温搅拌1小时。减压除去溶剂得到标题化合物(S)-3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(3.1g,7.54mmol,96%收率)。LC-MS m/z 400.2(M+H)$^+$,1.77(保留时间)。

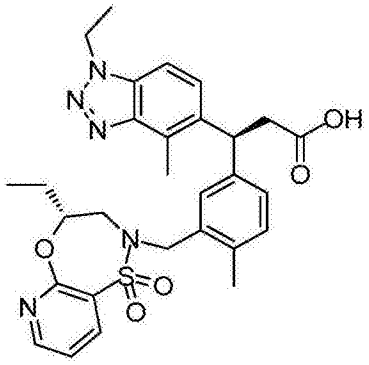
[2260] (S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2261] 

[2262] 在氮气中和在0℃,向(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁1,1-二氧化物(1.946g,8.53mmol)的DMF(50mL)溶液中加入NaH(0.465g,

11.63mmol)。将反应混合物搅拌10min,然后向反应混合物中加入(S)-3-(3-(氯甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(3.1g,7.75mmol)。将反应混合物在10℃搅拌2h。向反应混合物中加入水(50mL)并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩得到标题化合物(S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(4.5g,6.90mmol,89%收率)。LC-MS m/z 592.3(M+H)$^+$,2.07(保留时间)。

[2263] (S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

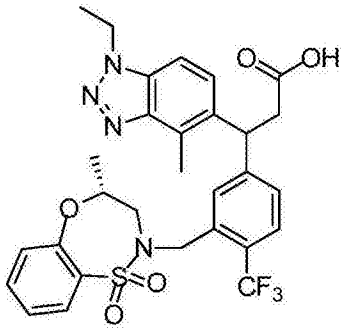
[2264] 

[2265] 向(S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(4.5g,6.90mmol)的MeOH(36mL)和THF(30.0mL)溶液中加入NaOH(1.657g,41.4mmol)的水(30.0mL)溶液。将反应混合物在10℃搅拌24h。加入2N HCl直至pH=1并过滤混合物。将固体用乙醚洗涤得到标题化合物(S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(3.6g,6.39mmol,93%收率)。LC-MS m/z 564.2(M+H)$^+$,1.88(保留时间)。

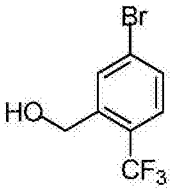
[2266] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.95(t,J=7.15Hz,3H)1.27-1.57(m,4H)1.77(宽单峰,1H)2.25(s,3H)2.76(s,3H)2.84(d,J=15.31Hz,1H)3.04(d,J=8.03Hz,2H)3.57-3.74(m,2H)3.94(d,J=14.05Hz,1H)4.35(宽单峰,1H)4.44(d,J=14.05Hz,1H)4.68(q,J=7.45Hz,2H)4.81(t,J=7.91Hz,1H)7.13(d,J=7.53Hz,1H)7.19-7.28(m,2H)7.47(d,J=7.78Hz,2H)7.60(d,J=8.53Hz,1H)8.24(d,J=7.53Hz,1H)8.56(d,J=4.77Hz,1H)12.13(s,1H)。

[2267] 实施例147

[2268] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸

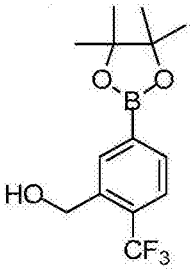
[2269] 

[2270] (5-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇

[2271] 

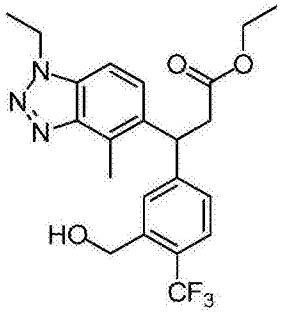
[2272] 向在冰浴中的5-溴-2-(三氟甲基)苯甲酸(2.44g,9.07mmol)的THF(25mL)溶液中加入1.0M BH_3•THF(27.2mL,27.2mmol)。在室温搅拌18h。之后,将反应混合物在冰浴中冷却并加入1.0M BH_3•THF(27.2mL,27.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h,用MeOH淬灭并溶解在EtOAc/饱和$NaHCO_3$中。将水层用EtOAc(3X)萃取,用水(2X)、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩溶剂。将残余物通过快速色谱法来纯化得到标题化合物(1.95g,7.28mmol,80%)。LC-MS m/z 236.0$(M+H)^+$,0.93min(保留时间)。

[2273] (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇

[2274] 

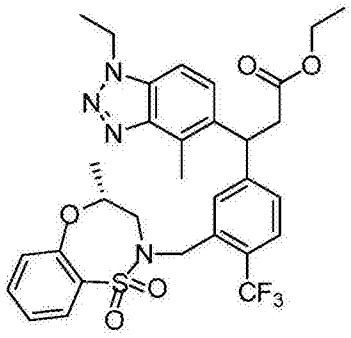
[2275] 向在20mL微波反应容器中的(5-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(1.00g,3.92mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液中加入双(频哪醇合)二硼烷(1.195g,4.71mmol)和乙酸钾(1.154g,11.76mmol)。将溶液用氮气脱气5min,然后加入$(PPh_3)_2PdCl_2$(0.165g,0.235mmol)。将反应混合物在微波上在150℃加热20min。用硅藻土柱过滤反应混合物并用EtOAc洗涤。浓缩溶剂并将残余物溶解在EtOAc中,用水(4X)、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-20%丙酮/己烷洗脱得到标题化合物。(0.727g,2.40mmol,61%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 1.38(s,12H)4.91(s,2H)7.67(d,J=7.53Hz,1H)7.85(d,J=7.53Hz,1H)8.14(s,1H)。

[2276] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2277] 

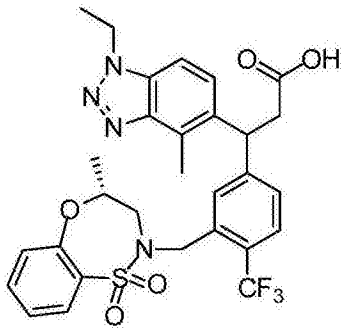
[2278] 向(E)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.286g,1.103mmol)和(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.350g,1.158mmol)的1,4-二噁烷(15mL)和水(9.0mL)溶液中加入Et_3N(0.231mL,1.654mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.030g,0.062mmol)。将反应混合物在95℃加热1.5h。之后,加入额外的(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.067g,0.221mmol)并加热2h。将反应混合物用硅藻土柱过滤并浓缩溶剂。将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-20%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(0.280g,0.559mmol,50%)LC-MS m/z 435.0$(M+H)^+$,1.03min(保留时间)。

[2279] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2280] 

[2281] 在0℃,向3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯(0.140g,0.280mmol)和(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.072g,0.336mmol)的无水THF(10mL)溶液中加入三丁基膦(0.140mL,0.559mmol)。将反应混合物搅拌5min,然后加入ADDP(0.141g,0.559mmol)并在0℃搅拌10min,然后在室温搅拌6h。将反应混合物在冰浴中冷却,加入三丁基膦(0.070mL,0.280mmol)并搅拌20min。然后加入ADDP(0.071g,0.280mmol)并继续在0℃搅拌,缓慢温热至室温,保持18h。将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-10%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(0.135g,0.214mmol,50%)LC-MS m/z 630.0$(M+H)^+$,1.25min(保留时间)。

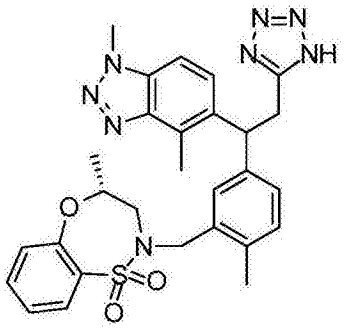
[2282] 3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸

[2283] 

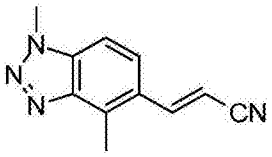
[2284] 向3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙基酯(0.135g,0.214mmol)的THF(1mL)、MeOH(1.000mL)和水(1.000mL)溶液中加入LiOH(0.015g,0.642mmol)并在室温搅拌4h。浓缩溶剂,将残余物用EtOAc稀释并用1N HCl酸化。将水层用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机物用水(2X)、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.102g,0.169mmol,79%)。LC-MS m/z 603.0$(M+H)^+$,1.11min(保留时间)。

[2285] 实施例148

[2286] (4R)-2-(5-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-(1H-四唑-5-基)乙基)-2-甲基苄基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

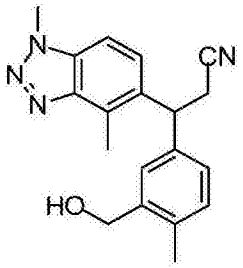
[2287] 

[2288] (E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯腈

[2289] 

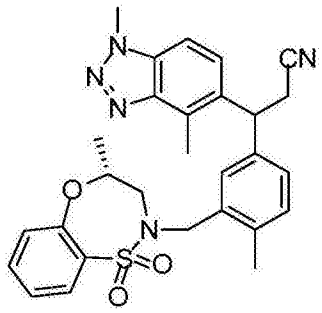
[2290] 向在20mL微波反应容器中的5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1.00g,4.42mmol)的DMF(11mL)溶液中加入丙烯腈(1.747mL,26.5mmol)、三-邻甲苯基膦(0.404g,1.327mmol)和DIPEA(3.09mL,17.69mmol)。将溶液用氮气吹洗3min,之后加入$Pd(OAc)_2$(0.149g,0.664mmol)。将反应混合物在微波上在150℃加热2h。加入额外的$Pd(OAc)_2$(0.149g,0.664mmol)并在微波上在150℃加热1.5h。将反应混合物用硅藻土过滤并用EtOAc洗涤。将有机物用水(3X)洗涤。将合并的有机物用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-10%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(0.583g,2.94mmol,66%)LC-MS m/z 199.0$(M+H)^+$,0.70min(保留时间)。

[2291] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙腈

[2292] 

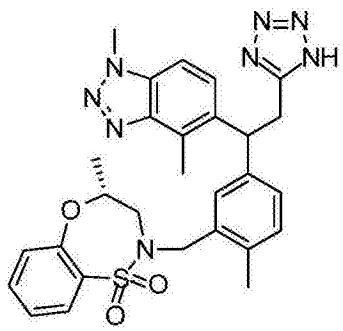
[2293] 向(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯腈(0.583g,2.94mmol)和(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.586g,3.53mmol)的1,4-二噁烷(25mL)和水(15mL)溶液中加入Et_3N(0.615mL,4.41mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.145g,0.294mmol)。将反应混合物在95℃加热3.5h。将反应混合物冷却并浓缩溶剂。将残余物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物用水(2X)洗涤和将水层用EtOAc反萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-30%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(0.62g,1.93mmol,66%)LC-MS m/z 320.0$(M+H)^+$,0.74min(保留时间)。

[2294] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙腈

[2295] 

[2296] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙腈(0.183g,0.543mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(0.122g,0.570mmol)和ADDP(0.274g,1.085mmol)的无水THF(15mL)溶液中加入三丁基膦(0.271mL,1.085mmol)并搅拌2.5h。浓缩溶剂并将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-20%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物(0.267g,0.482mmol,89%)LC-MS m/z 516.0$(M+H)^+$,1.06min(保留时间)。

[2297] (4R)-2-(5-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-(1H-四唑-5-基)乙基)-2-甲基苄基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物

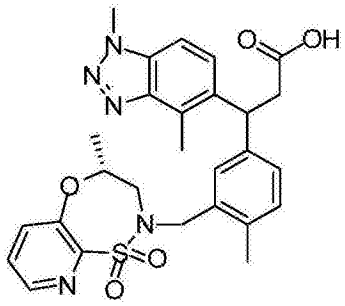
[2298] 

[2299] 将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-

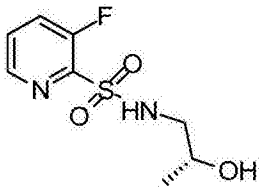
1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙腈(0.217g,0.391mmol)、TMSN3(0.156mL,1.174mmol)和TBAF(0.051g,0.196mmol)在20mL小瓶中的混合物在85℃加热3h。加入额外的THF(0.50mL)并将反应混合物加热20h。加入额外的$TMSN_3$(0.156mL,1.174mmol)并将反应混合物加热3h。加入额外的TBAF(0.051g,0.196mmol)并将反应混合物加热2.5天。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.101g,0.181mmol,46%)。LC-MS m/z 559.0$(M+H)^+$,0.94min(保留时间)。

[2300] 实施例149

[2301] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

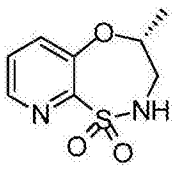
[2302] 

[2303] (R)-3-氟-N-(2-羟基丙基)吡啶-2-磺酰胺

[2304] 

[2305] 在氮气中和在室温,将1.6M n-BuLi/己烷(21.31mL,34.1mmol)加至在另外THF(12mL)中稀释的2.0M异丙基氯化镁的THF溶液(17.05mL,34.1mmol)并搅拌15min。然后将溶液冷却至-10℃并通过注射器泵历时30min向该溶液中滴加2-溴-3-氟吡啶(5.00g,28.4mmol)/THF(12.00mL)并搅拌45min。在-10℃,然后通过注射器泵历时20min将混合物加至磺酰氯(3.47mL,42.6mmol)的甲苯(12.00mL)溶液中并搅拌20min。将反应混合物温热至10℃并通过注射器泵历时30min加入(R)-1-氨基丙-2-醇(3.20g,42.6mmol)和DIPEA(14.89mL,85mmol)于THF(5mL)中的混合物,在室温搅拌。加入THF(20mL)和DCM(20mL)以帮助混合。将反应混合物在室温搅拌18h。浓缩溶剂并将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-40-60%EtOAc/DCM洗脱。然后将柱用5%MeOH/DCM冲洗并将所有合并的残余物通过快速色谱法纯化,用0-50%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物。(1.29g,5.51mmol,19%)LC-MS m/z 235.0$(M+H)^+$,0.47min(保留时间)。

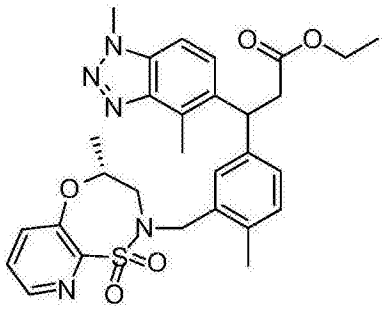
[2306] (R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物

[2307] 

[2308] 向(R)-3-氟-N-(2-羟基丙基)吡啶-2-磺酰胺(1.14g,4.38mmol)的DMF(20mL)溶液

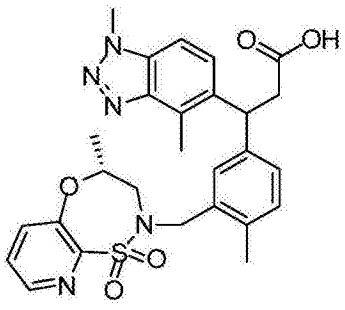
中加入KOt-Bu(0.983g,8.76mmol)。然后将反应混合物在90℃搅拌3.5h。加入额外的KOt-Bu(0.491g,4.38mmol)并加热1.3h。加入额外的KOt-Bu(0.491g,4.38mmol)并将反应混合物加热19h。将反应混合物冷却通过通过添加1M HCl(8.76mL,8.76mmol)使pH呈中性。浓缩所有溶剂,将固体用DCM研磨并过滤。将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-80%EtOAc/己烷洗脱得到标题化合物。(0.494g,1.84mmol,42%)LC-MS m/z215.0(M+H)$^+$,0.43min(保留时间)。

[2309] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2310] 

[2311] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.078g,0.178mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.050g,0.187mmol)和ADDP(0.090g,0.357mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(0.089mL,0.357mmol)并搅拌3h。加入额外三丁基膦(0.022mL,0.089mmol)并搅拌1h。加入额外ADDP(0.022g,0.089mmol)并搅拌3.5h。浓缩所有溶剂并将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-50%EtOAc/DCM洗脱。将所得残余物通过快速色谱法重新纯化,用0-30%EtOAc/DCM洗脱得到标题化合物。(0.087g,0.120mmol,67%)LC-MS m/z 564.0(M+H)$^+$,1.04min(保留时间)。

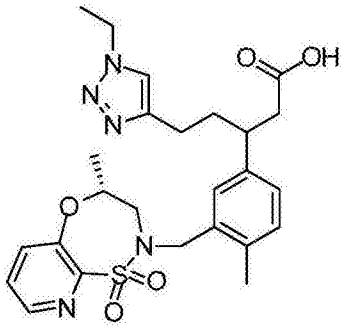
[2312] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2313] 

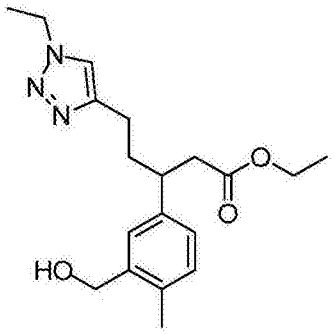
[2314] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(0.087g,0.120mmol)、THF(3mL)和水(3.00mL)的溶液中加入LiOH(0.029g,1.204mmol)并在室温搅拌20h。用1N HCl将溶液酸化并浓缩溶剂,将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.051g,0.095mmol,79%)。LC-MS m/z 536.0(M+H)$^+$,0.86min(保留时间)。

[2315] 实施例150

[2316] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸

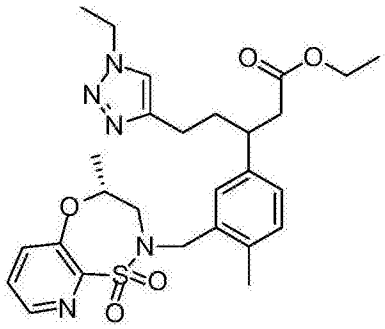
[2317] 

[2318] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯

[2319] 

[2320] 向(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(700mg,3.14mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(0.655mL,4.70mmol)、(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(817mg,3.29mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(87mg,0.176mmol)。将反应混合物加热至95℃,保持2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液并将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-15%MeOH/DCM洗脱得到标题化合物。(0.720g,2.08mmol,66%)LC-MS m/z 346.0$(M+H)^+$,0.83min(保留时间)。

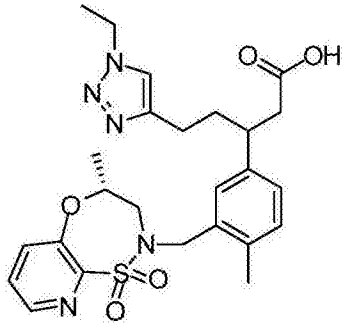
[2321] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[2322] 

[2323] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(0.050g,0.145mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(0.041g,0.152mmol)和ADDP(0.073g,0.289mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(0.072mL,0.289mmol)并在室温搅拌3.5h。加入额外的三丁基膦(0.072mL,0.289mmol)并搅拌18h。然后加入额外的ADDP(0.073g,0.289mmol)和三丁基膦(0.181mL,

0.724mmol)并搅拌4h。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.056g,0.103mmol,71%)。LC-MS m/z 542.0(M+H)+,0.99min(保留时间)。

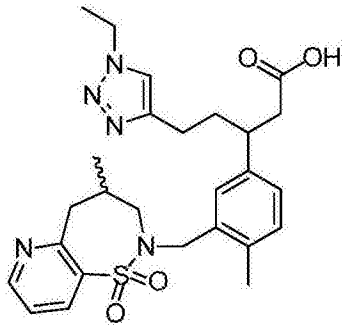
[2324] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[2325] 

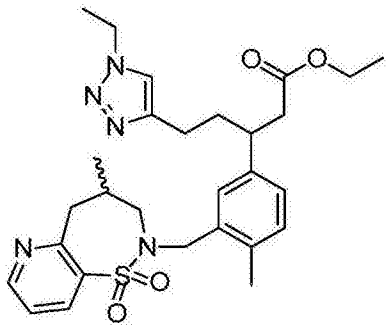
[2326] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(0.056g,0.103mmol)的THF(3mL)和水(3.00mL)溶液中加入LiOH(0.012g,0.517mmol)。将反应混合物搅拌21h。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.024g,0.047mmol,45%)。LC-MS m/z 514.0(M+H)+,0.84min(保留时间)。

[2327] 实施例151

[2328] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸

[2329] 

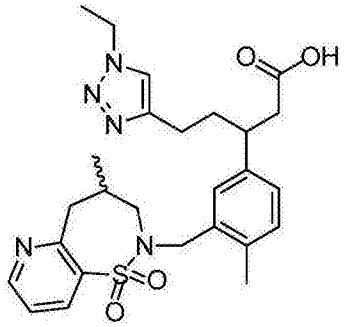
[2330] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[2331] 

[2332] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(0.050g,0.145mmol)、4-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.032g,0.152mmol)和ADDP(0.073g,0.289mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦

(0.072mL,0.289mmol)并搅拌18h。加入额外的ADDP(0.073g,0.289mmol)和三丁基膦(0.145mL,0.579mmol)并搅拌25h。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.040g,0.070mmol,48%)。LC-MS m/z 540.0(M+H)$^+$,1.05min(保留时间)。

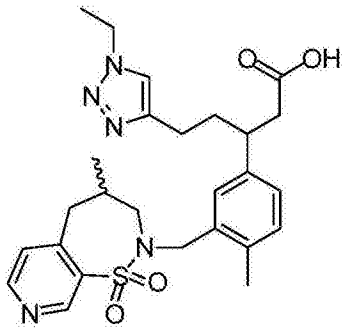
[2333] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸

[2334] 

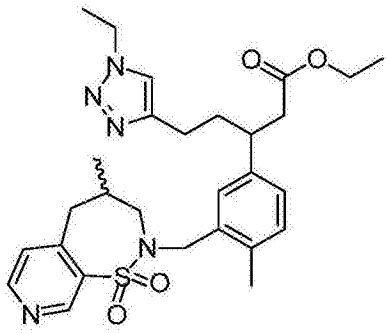
[2335] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[2,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(0.040g,0.070mmol)的THF(3mL)和水(3.00mL)溶液中加入LiOH(8.43mg,0.352mmol)。将反应混合物搅拌21h。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.009g,0.018mmol,25%)。LC-MS m/z514.0(M+H)$^+$,0.83min(保留时间)。

[2336] 实施例152

[2337] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸

[2338] 

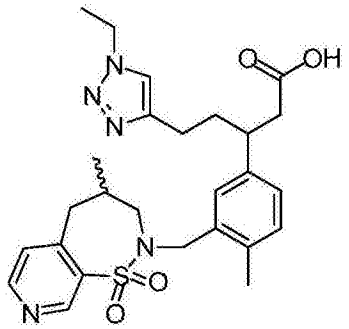
[2339] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[2340] 

[2341] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯

(0.050g,0.145mmol)、4-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.032g,0.152mmol)和ADDP(0.073g,0.289mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(0.072mL,0.289mmol)并搅拌18h。加入额外的ADDP(0.073g,0.289mmol)和三丁基膦(0.145mL,0.579mmol)并搅拌21.5h。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.060g,0.096mmol,66%)。LC-MS m/z 540.0(M+H)$^+$,1.02min(保留时间)。

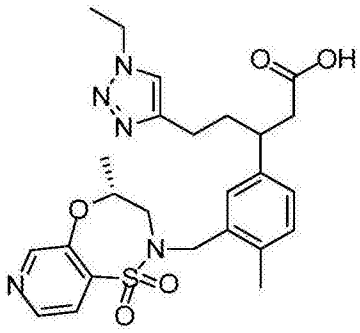
[2342] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸

[2343] 

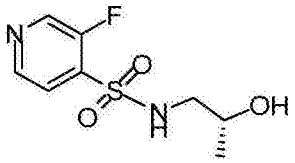
[2344] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢吡啶并[4,3-f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(0.060g,0.096mmol)的THF中(3mL)和水(3.00mL)溶液中加入LiOH(0.011g,0.478mmol)。将反应混合物搅拌21h。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.038g,0.074mmol,78%)。LC-MS m/z512.0(M+H)$^+$,0.87min(保留时间)。

[2345] 实施例153

[2346] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[2347] 

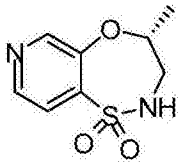
[2348] (R)-3-氟-N-(2-羟基丙基)吡啶-4-磺酰胺

[2349] 

[2350] 在-78℃,向4-溴-3-氟吡啶(0.714g,4.06mmol)的THF(30mL)溶液中加入1.6M n-BuLi(2.54mL,4.06mmol)。1h后,一次性加入1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷二(二氧化硫)加合物(0.975g,4.06mmol)。2h后移去浴并历时30min将反应混合物温热至室温。蒸发掉THF并

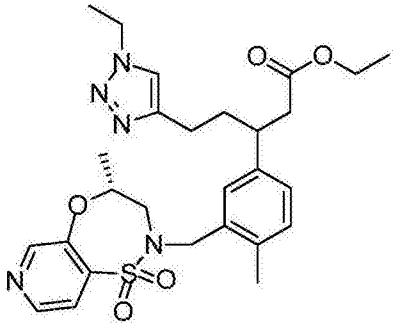
加入无水DCM(15mL)。然后缓慢加入N-氯琥珀酰亚胺(0.542g,4.06mmol)/DCM(8mL)并搅拌1h然后滴加(R)-1-氨基丙-2-醇(0.305g,4.06mmol)和DIPEA(1.417mL,8.11mmol)的DCM(5mL)溶液并在室温搅拌。在通过LCMS观察到反应结束后,浓缩溶剂并将残余物通过快速色谱法来纯化,用0-5%MeOH/DCM洗脱得到标题化合物。(0.136g,0.44mmol,11%)LC-MS m/z 235.0(M+H)$^+$,0.52min(保留时间)。

[2351] (R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[2352] 

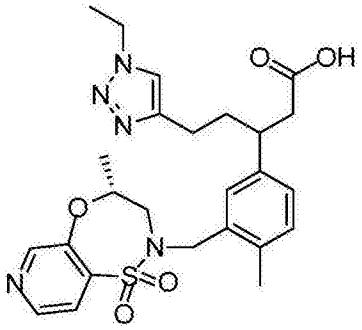
[2353] 向(R)-3-氟-N-(2-羟基丙基)吡啶-4-磺酰胺(0.136g,0.447mmol)的DMF(10mL)溶液中加入KOt-Bu(0.201g,1.788mmol)。然后将反应混合物在90℃搅拌2.5h,然后45℃搅拌过夜。加入额外的KOt-Bu(0.201g,1.788mmol)并在45℃搅拌2h。将反应混合物冷却并用1M HCl(0.894mL,0.894mmol)酸化至中性pH。浓缩溶剂并将所得固体用DCM研磨。将滤液残余物通过快速色谱法来纯化,用0-5%MeOH/DCM洗脱得到标题化合物。(0.081g,0.367mmol,82%)LC-MS m/z 215.0(M+H)$^+$,0.48min(保留时间)。

[2354] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[2355] 

[2356] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(0.062g,0.179mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.040g,0.188mmol)和ADDP(0.091g,0.359mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(0.179mL,0.718mmol)并搅拌20h。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.058g,0.107mmol,59%)。LC-MS m/z 542.0(M+H)$^+$,0.99min(保留时间)。

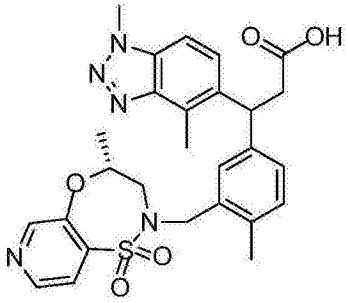
[2357] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[2358] 

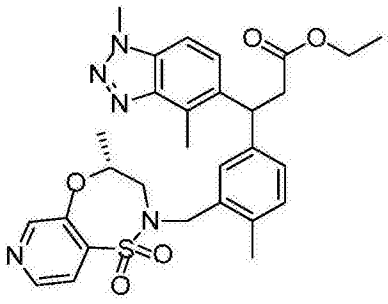
[2359] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(0.058g,0.107mmol)的THF中(3mL)和水(3.00mL)溶液中加入LiOH(0.013g,0.535mmol)。将反应混合物搅拌18h。浓缩有机溶剂并将水层用1N HCl酸化,用EtOAc(3X)萃取,用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.035g,0.069mmol,64%)。LC-MS m/z 514.0$(M+H)^+$,0.86min(保留时间)。

[2360] 实施例154

[2361] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

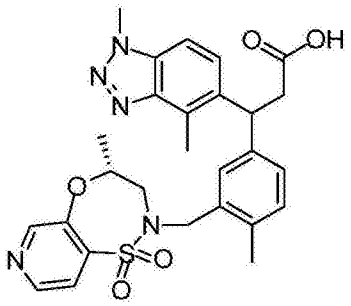
[2362] 

[2363] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2364] 

[2365] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.071g,0.145mmol)、(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(0.034g,0.159mmol)和ADDP(0.076g,0.301mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(0.151mL,0.603mmol)并搅拌2h。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.038g,0.067mmol,46%)。LC-MS m/z 542.0$(M+H)^+$,1.00min(保留时间)。

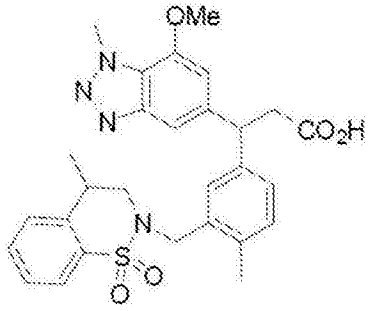
[2366] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2367] 

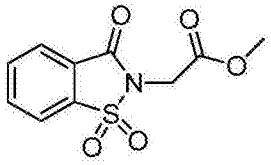
[2368] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,4-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(0.038g,0.067mmol)的THF(3mL)和水(3.00mL)的溶液中加入LiOH(8.07mg,0.337mmol)。将反应混合物搅拌18h。浓缩有机溶剂并将水层用1N HCl酸化,用EtOAc(3X)萃取,用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。浓缩溶剂并将残余物通过反相制备性HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(0.023g,0.043mmol,63%)。LC-MS m/z 514.0$(M+H)^+$,0.90min(保留时间)。

[2369] 实施例155

[2370] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)苯基)丙酸

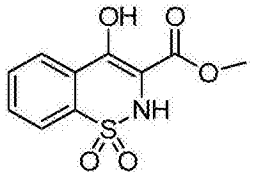
[2371] 

[2372] 2-(1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)乙酸甲基酯

[2373] 

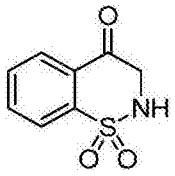
[2374] 向3-氧代-3H-苯并[d]异噻唑-2-钠盐1,1-二氧化物(15g,73.1mmol)的DMF(30mL)溶液中加入溴乙酸甲酯。将混合物在100℃搅拌3h,冷却至室温并倒入冷水中,导致立即形成固体。过滤固体并用水洗涤,干燥并用MeOH重结晶。LC-MS:m/z 256$(M+H)^+$。1.43min(保留时间)。

[2375] 4-羟基-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-3-甲酸甲基酯1,1-二氧化物

[2376] 

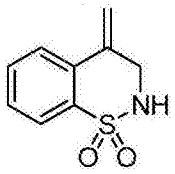
[2377] 将NaOMe(8.25g,153mmol)悬浮在无水DMF(20mL)中,然后在0℃历时7min加至2-(1,1-二氧化-3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-基)乙酸甲基酯(13g,50.9mmol)的DMF(5mL)溶液中。NaOMe添加结束后,使反应混合物再搅拌30min。在滴加1N HCl(4.3mL)后,产物从反应混合物中析出,用水(200mL)洗涤并在52℃真空干燥过夜得到4-羟基-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-3-甲酸甲基酯1,1-二氧化物(4.8g,18.81mmol,36.9%收率)。LC-MS:m/z256(M+H)$^+$。1.44min(保留时间)。

[2378] 2H-苯并[e][1,2]噻嗪-4(3H)-酮1,1-二氧化物

[2379] 

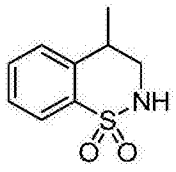
[2380] 向4-羟基-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-3-甲酸甲基酯1,1-二氧化物(8.0g,31.3mmol)的HCl(40mL,1316mmol)溶液,将反应混合物在110℃搅拌8h。将反应混合物冷却至室温,加入水和用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩得到粗制产物2H-苯并[e][1,2]噻嗪-4(3H)-酮1,1-二氧化物(4.4g,22.31mmol,71.2%收率)。LC-MS:m/z 198(M+H)$^+$。1.287min(保留时间)。

[2381] 4-亚甲基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物

[2382] 

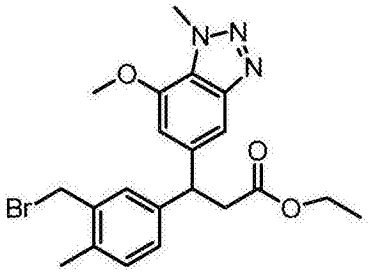
[2383] 在0℃,将溴(甲基)三苯基磷烷(8.15g,22.82mmol)于甲苯(2mL)中的混合物用NaHMDS(22.82mL,22.82mmol)处理。在室温搅拌1h后,向上面的悬浮液中滴加2H-苯并[e][1,2]噻嗪-4(3H)-酮1,1-二氧化物(1.5g,7.61mmol)的THF(2mL)溶液,并将所得混合物在室温搅拌14h。然后将溶液用一等分量的EtOAc稀释并用硅胶过滤。除去溶剂,并将粗制产物通过硅胶柱色谱法来纯化(石油醚:EtOAc,3:1)得到4-亚甲基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(430mg,2.202mmol,29.0%收率)。LC-MS:m/z 196(M+H)$^+$,1.36min(保留时间)。

[2384] 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物

[2385] 

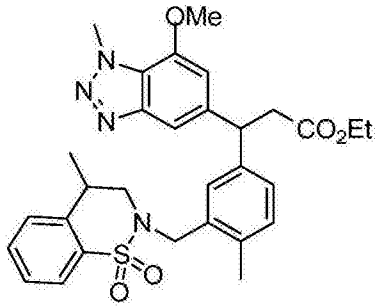
[2386] 在室温和氢气环境中,将4-亚甲基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(590mg,3.02mmol)和Pd(OH)$_2$/C(10mg,0.071mmol)于MeOH(20mL)中的混合物搅拌12h。过滤固体并真空浓缩滤液得到4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(520mg,2.64mmol,87%收率)。LC-MS:m/z 198(M+H)$^+$,1.38min(保留时间)。

[2387] 3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2388] 

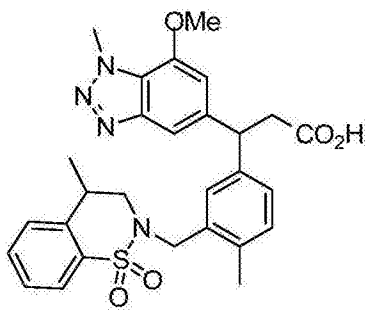
[2389] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(400mg,1.043mmol)的DCM(20mL)溶液中滴加PBr_3(0.148mL,1.565mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h。之后,加入水并将水层用EtOAc萃取,将有机层用水和盐水洗涤,干燥并浓缩得到粗制产物3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(340mg,0.762mmol,73.0%收率)。LC-MS:m/z 446$(M+H)^+$,1.81min(保留时间)。

[2390] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2391] 

[2392] 在0℃,向4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(150mg,0.760mmol)的DMF(20mL)溶液中加入NaH(36.5mg,1.521mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h。滴加3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(340mg,0.762mmol)的DMF(4mL)溶液。将反应混合物在0℃搅拌2h。将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(300mL)萃取。干燥有机层并浓缩得到粗制产物,将该粗制产物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚:EtOAc,1:1)得到3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(160mg,0.284mmol,37.4%收率)。LC-MS:m/z563$(M+H)^+$1.814min(保留时间)。

[2393] 3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)苯基)丙酸

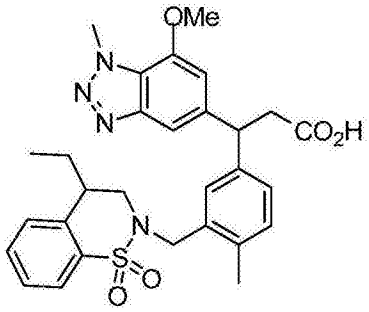
[2394] 

[2395] 向3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲

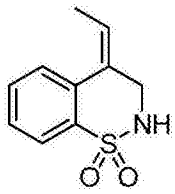
基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(160mg,0.284mmol)的THF中(5mL)和水(2mL)溶液中加入LiOH(160mg,6.68mmol)。将反应混合物在40℃搅拌20h。之后,将反应混合物用1N HCl酸化并用EtOAc萃取。干燥有机层并浓缩得到粗制产物,将其通过制备性HPLC纯化得到3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)苯基)丙酸(41mg,0.077mmol,27.0%收率)。LC-MS:m/z 535(M+H)$^+$1.63min(保留时间)。

[2396] 实施例156

[2397] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

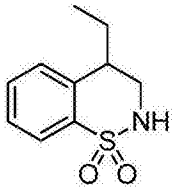
[2398] 

[2399] (E)-4-亚乙基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物

[2400] 

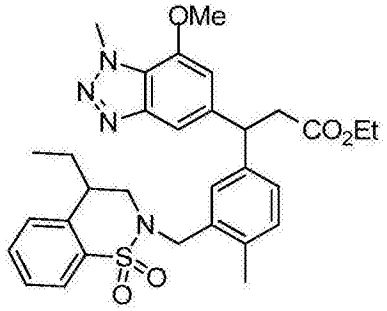
[2401] 在0℃,将溴(乙基)三苯基磷烷(11.30g,30.4mmol)于甲苯(2mL)中的混合物用NaHMDS(30.4mL,30.4mmol)处理。在室温搅拌1h后,将2H-苯并[e][1,2]噻嗪-4(3H)-酮1,1-二氧化物(2.0g,10.14mmol)的THF(2mL)溶液滴加至上面的悬浮液中并将所得混合物在室温搅拌14h。将反应混合物用EtOAc稀释并用硅胶过滤。除去溶剂,将粗制产物通过硅胶柱色谱法来纯化(石油醚:EtOAc,3:1)得到(E)-4-亚乙基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(530mg,2.53mmol,24.97%收率)。LC-MS:m/z 210(M+H)$^+$,1.408min(保留时间)。

[2402] 4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物

[2403] 

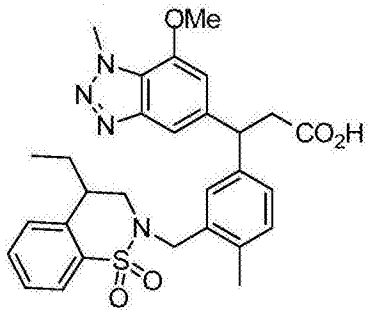
[2404] 在室温和氢气环境中,将(E)-4-亚乙基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(570mg,2.72mmol)和Pd(OH)$_2$/C(10mg,0.071mmol)于MeOH(20mL)中的混合物搅拌12h。过滤固体和真空浓缩滤液得到4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(510mg,2.414mmol,89%收率)。LC-MS:m/z 212(M+H)$^+$,1.467min(保留时间)。

[2405] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2406] 

[2407] 在0℃,向4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪1,1-二氧化物(196mg,0.928mmol)的DMF(30mL)溶液中加入NaH(27.8mg,1.159mmol),保持1h。向反应混合物中滴加3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(345mg,0.773mmol)的DMF(10mL)溶液并在0℃搅拌2h。将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(300mL)萃取。干燥有机层并浓缩。粗制残余物通过硅胶柱色谱法来纯化(石油醚:EtOAc,1:1)得到3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(143mg,0.248mmol,32.1%收率)。LC-MS:m/z 577(M+H)$^+$1.904min(保留时间)。

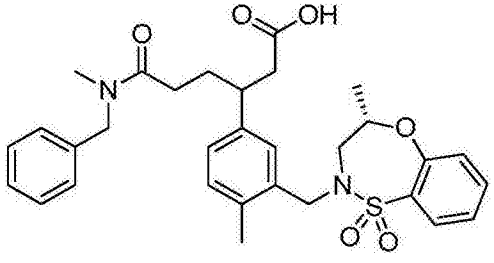
[2408] 3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2409] 

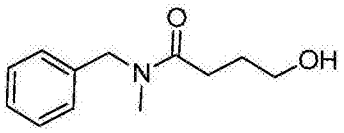
[2410] 向3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(133mg,0.231mmol)的THF(5mL)和水(2mL)溶液中加入LiOH(150mg,6.26mmol)。将反应混合物在40℃搅拌20h。然后将反应混合物用HCl(1N)酸化并用EtOAc萃取。干燥有机层并浓缩得到粗制产物,将其通过制备性HPLC纯化得到3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2]噻嗪-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(53mg,0.097mmol,41.9%收率)。LC/MS m/z 549(M+H)$^+$1.659min(保留时间)。

[2411] 实施例157

[2412] 6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸

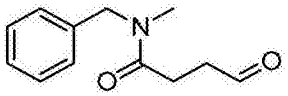
[2413] 

[2414] N-苄基-4-羟基-N-甲基丁酰胺

[2415] 

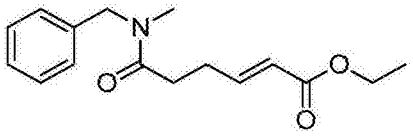
[2416] 将二氢呋喃-2(3H)-酮(2g,23.23mmol)、N-甲基-1-苯基甲胺(2.82g,23.23mmol)和Et_3N(6.48mL,46.5mmol)的混合物在110℃回流16h。将反应混合物冷却至室温并浓缩溶剂。将粗制残余物通过快速柱色谱法来纯化并用5%MeOH/$CHCl_3$洗脱得到N-苄基-4-羟基-N-甲基丁酰胺(1.2g,5.53mmol,23.80%收率)。LC-MS m/z 208$(M+H)^+$,min(保留时间)。

[2417] N-苄基-N-甲基-4-氧代丁酰胺

[2418] 

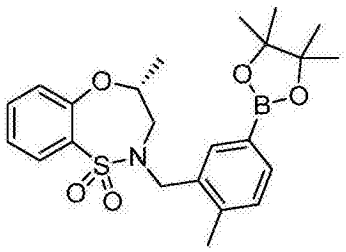
[2419] 在-78℃,向草酰氯(0.760mL,8.68mmol)的DCM(20mL)溶液中滴加无水DMSO(1.027mL,14.47mmol)的DCM(20mL)溶液并搅拌30min。然后在相同温度缓慢加入N-苄基-4-羟基-N-甲基丁酰胺(1.2g,5.79mmol)的DCM(20mL)溶液并搅拌30min。然后在-78℃将反应混合物用Et_3N(4.03mL,28.9mmol)淬灭并使其在室温搅拌。将反应混合物用水(50mL)稀释并用DCM(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发得到N-苄基-N-甲基-4-氧代丁酰胺(700mg,3.41mmol,58.9%收率)。将残余物不经任何进一步纯化即用于下一步骤。LC-MSm/z 206$(M+H)^+$,1.31min(保留时间)

[2420] (E)-6-(苄基(甲基)氨基)-6-氧代己-2-烯酸乙基酯

[2421] 

[2422] 在0℃,向NaH(164mg,6.82mmol)于THF(20mL)中的悬浮液中加入膦酰乙酸三乙基酯(1.024mL,5.12mmol)并搅拌15min。然后向反应混合物中加入N-苄基-N-甲基-4-氧代丁酰胺(700mg,3.41mmol)/THF(12mL)并在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并将粗制残余物在快速柱色谱上通过使用EtOAc:己烷(80:20)来纯化得到(E)-6-(苄基(甲基)氨基)-6-氧代己-2-烯酸乙基酯(500mg,1.783mmol,52.3%收率)。LC-MS m/z276$(M+H)^+$,5.06min(保留时间)。

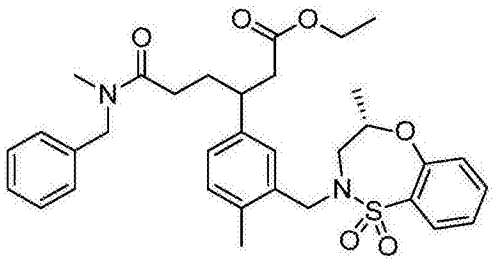
[2423] (R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[2424] 

[2425] 在0℃,向(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(20g,94mmol)和(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇

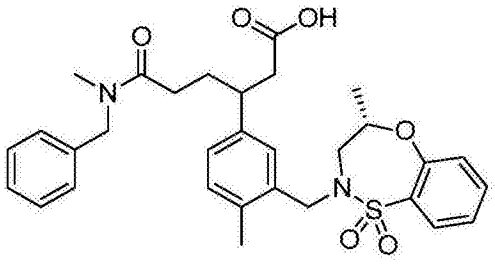
(30.3g,122mmol)的THF(200mL)溶液中加入三苯基膦(49.2g,188mmol)和DEAD(29.7mL,188mmol)并搅拌3h。将反应混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(2x 500mL)萃取。将有机相用盐水(500mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并蒸发。将粗制残余物通过快速色谱法来纯化得到(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(10.5g,23.14mmol,24.68%收率)。LC-MS m/z 444.31 $(M+H)^+$,7.76min(保留时间)。

[2426] 6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸乙基酯

[2427] 

[2428] 向(E)-6-(苄基(甲基)氨基)-6-氧代己-2-烯酸乙基酯(400mg,1.453mmol)和(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(773mg,1.743mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中加入TEA(0.607mL,4.36mmol),用氮气脱气20min,然后加入$[RhCl(cod)]_2$(71.6mg,0.145mmol)。将混合物在微波反应器中在120℃加热1h。将反应混合物用硅藻土过滤。减压蒸发滤液并将粗制残余物在快速柱色谱上通过使用EtOAc:己烷(26:74)来纯化得到6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸乙基酯(300mg,0.395mmol,27.2%收率)。LC-MS m/z 593.38 $(M+H)^+$,2.35min(保留时间)。

[2429] 6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸

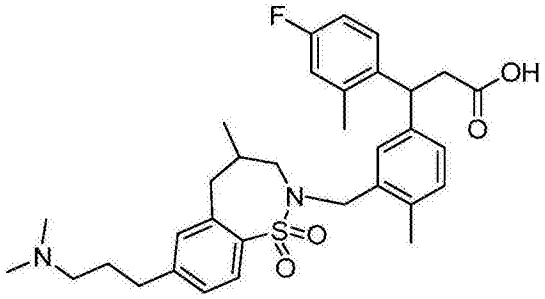
[2430] 

[2431] 在0℃,向6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸乙基酯(200mg,0.337mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入10%NaOH(20mL,0.337mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。减压蒸发反应混合物,用1N HCl中和,用DCM(2X)和盐水萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层。过滤并减压蒸发得到粗制化合物。将粗制残余物在快速柱色谱上通过使用MeOH:$CHCl_3$(5:95)来纯化得到6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸(125mg,

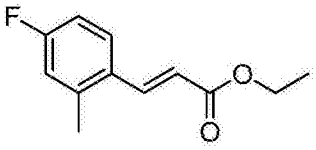
0.220mmol,65.3%收率)。LC-MS m/z 565.43(M+H)$^+$,1.80min(保留时间)。

[2432] 实施例158

[2433] 3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸

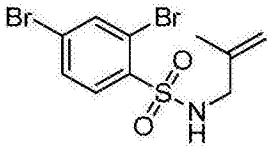
[2434] 

[2435] (E)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯

[2436] 

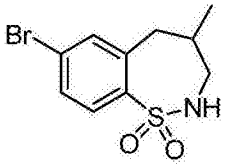
[2437] 在0℃,向NaH(1.737g,72.4mmol)于THF(80mL)中的悬浮液中加入膦酰乙酸三乙基酯(8.69mL,43.4mmol)。在0℃,将反应混合物搅拌15min并加入4-氟-2-甲基苯甲醛(5g,36.2mmol)/THF(12mL),将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc和盐水萃取两次。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。浓缩滤液并将粗制残余物通过快速柱色谱法通过使用EtOAc:己烷(2:98)来纯化得到(E)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(5g,23.23mmol,64.2%收率)。LC-MS m/z 209.05(M+H)$^+$,2.60min(保留时间)。

[2438] 2,4-二溴-N-(2-甲基烯丙基)苯磺酰胺

[2439] 

[2440] 在0℃,向2,4-二溴苯-1-磺酰氯(5g,14.95mmol)的DCM(30mL)溶液中加入2-甲基丙-2-烯-1-胺(1.170g,16.45mmol)和TEA(4.17mL,29.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取,将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液得到2,4-二溴-N-(2-甲基烯丙基)苯磺酰胺(4.5g,12.15mmol,81%收率)。LC-MS m/z 367(M+H)$^+$,2.60min(保留时间)。

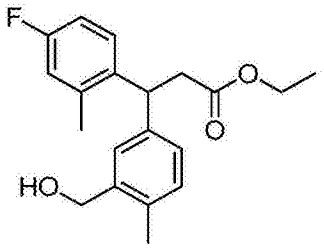
[2441] 7-溴-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[2442] 

[2443] 向2,4-二溴-N-(2-甲基烯丙基)苯磺酰胺(4.5g,12.19mmol)的甲苯(40mL)溶液中加入AIBN(0.400g,2.439mmol)并在最高75℃加热。在75℃,加入三-正丁基氯化锡(19.84mL,73.2mmol)并将反应混合物在110℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(11:89)来纯化得到7-溴-4-甲基-2,3,4,

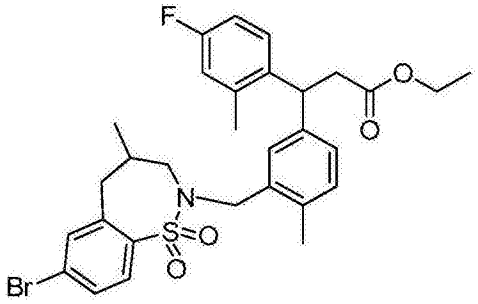
5-四氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(2g,6.66mmol,54.6%收率)。LC-MS m/z 288(M+H)$^+$,3.57min(保留时间)。

[2444] 3-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2445] 

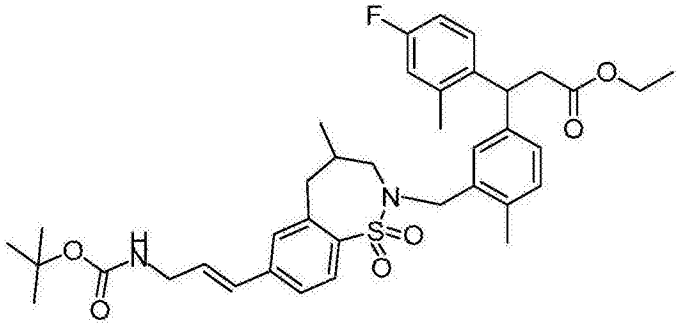
[2446] 在密封管中,向(E)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(1g,4.80mmol)和(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(1.430g,5.76mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中加入TEA(2.008mL,14.41mmol)并用氮气脱气20min。加入[RhCl(cod)]$_2$(0.237g,0.480mmol)并将反应混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物用硅藻土过滤并减压蒸发滤液。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:已烷(25:75)来纯化得到3-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(900mg,2.72mmol,56.7%收率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.21(m,1H),7.15(s,1H),7.09(d,1H),7.00(d,1H),6.88(m,2H),4.70(t,1H),4.63(d,2H),4.06(q,2H),2.98(d,2H),2.30(s,6H),1.49(m,1H),1.12(m,3H)。

[2447] 3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2448] 

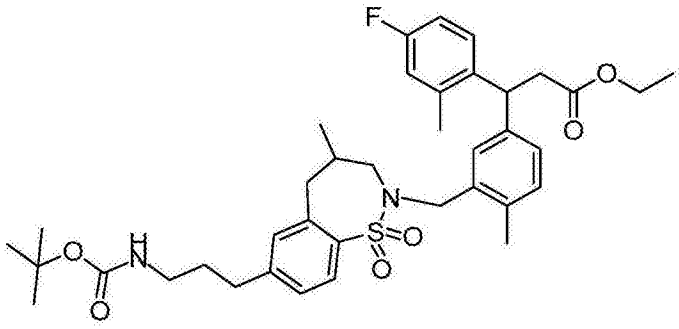
[2449] 向3-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(900mg,2.72mmol)于THF(15mL)中的悬浮液中加入7-溴-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(790mg,2.72mmol)和三苯基膦(1429mg,5.45mmol)并搅拌10min。然后在0℃加入DEAD(0.863mL,5.45mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)、盐水溶液萃取,用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。浓缩滤液并将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:已烷(20:80)来纯化,得到3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(1g,1.606mmol,59.0%收率)。LC-MSm/z 602(M+H)$^+$,1.59min(保留时间)。

[2450] (E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2451] 

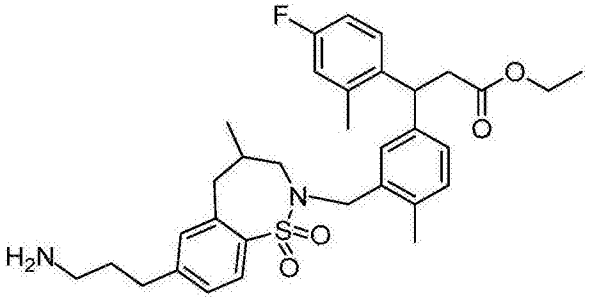
[2452] 向3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(600mg,0.996mmol)的DMF(5mL)溶液中加入烯丙基氨基甲酸叔丁基酯(391mg,2.489mmol)、三-邻甲苯基膦(91mg,0.299mmol)。将反应混合物脱气10min,在室温加入DIPEA(0.522mL,2.99mmol)和$Pd(OAc)_2$(22.36mg,0.100mmol)。将反应混合物在密封管中在90℃搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取,将合并的有机层用冷水、盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并在快速柱色谱上使用EtOAc:己烷(20:80)来纯化得到(E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(500mg,0.737mmol,74.0%收率)。LC-MS m/z 679$(M+H)^+$,3.22min(保留时间)。

[2453] 3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2454] 

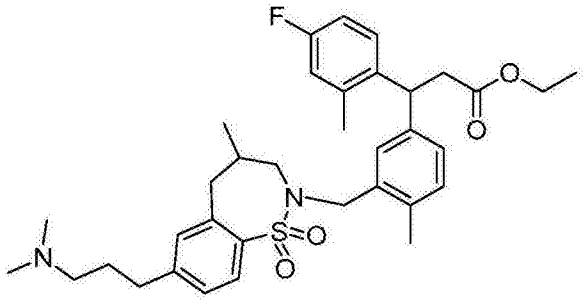
[2455] 在氮气中,向(E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(500mg,0.737mmol)的EtOH(30mL)溶液中加入10%Pd/C(78mg,0.737mmol)。将反应混合物在氢气中(60psi)在室温搅拌6h。用硅藻土垫过滤反应混合物。减压蒸发滤液并真空干燥得到3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(400mg,0.587mmol,80%收率)。LC-MS m/z 680$(M+H)^+$,3.24min(保留时间)。

[2456] 3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2457] 

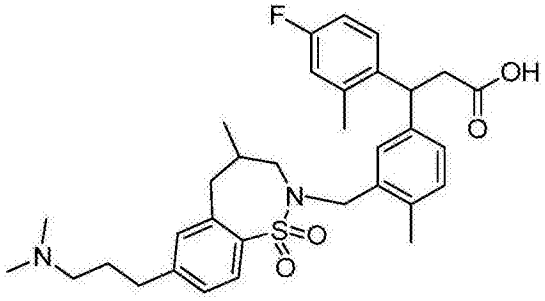
[2458] 在0℃，向3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(400mg,0.587mmol)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中加入HCl的二噁烷溶液(0.018mL,0.587mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。减压蒸发反应混合物，冷却至0℃并用饱和$NaHCO_3$溶液中和。将水层用EtOAc(2X)和盐水溶液萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。蒸发滤液得到3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(290mg,0.499mmol,85%收率)。LC-MS m/z 581 $(M+H)^+$,3.7min(保留时间)。

[2459] 3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2460] 

[2461] 向3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(230mg,0.396mmol)的DCM溶液中加入37%甲醛(0.109mL,3.96mmol)。将反应混合物冷却至0℃，之后在0℃，向反应混合物中加入$Na(OAc)_3BH$(126mg,0.594mmol)和AcOH(0.045mL,0.792mmol)并在室温搅拌4h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭，用DCM(2X)萃取和用盐水溶液洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。浓缩滤液得到3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(200mg,0.280mmol,70.7%收率)。LC-MS m/z 609 $(M+H)^+$,3.04min(保留时间)。将化合物不经任何纯化即用于下一步骤。

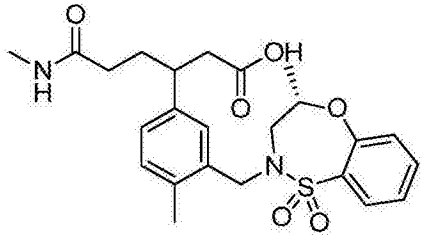
[2462] 3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸

[2463] 

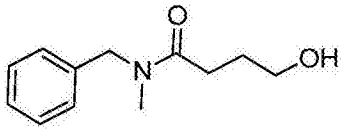
[2464] 在0℃,向(3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸乙基酯(200mg,0.329mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入10%NaOH(15mL,0.329mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。减压蒸发反应混合物,冷却至0℃并用1N HCl中和。过滤形成的白色固体并通过制备性HPLC纯化,得到3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酸(60mg,0.103mmol,31.2%收率)。LC-MS m/z 581(M+H)$^+$,2.10min(保留时间)。

[2465] 实施例159

[2466] 3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸

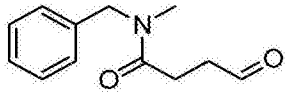
[2467] 

[2468] N-苄基-4-羟基-N-甲基丁酰胺

[2469] 

[2470] 将二氢呋喃-2(3H)-酮(2g,23.23mmol)、N-甲基-1-苯基甲胺(2.82g,23.23mmol)和Et_3N(6.48mL,46.5mmol)的混合物在110℃回流16h。之后,将反应混合物冷却至室温并真空蒸发溶剂。将粗制残余物通过快速柱色谱法来纯化,用5%MeOH/$CHCl_3$洗脱得到N-苄基-4-羟基-N-甲基丁酰胺(1.2g,5.53mmol,23.80%收率)。LC-MS m/z 208(M+H)$^+$,1.23min(保留时间)。

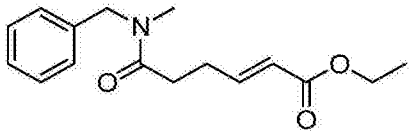
[2471] N-苄基-N-甲基-4-氧代丁酰胺

[2472] 

[2473] 在-78℃,向草酰氯(0.760mL,8.68mmol)的DCM(20mL)溶液中滴加无水DMSO(1.027mL,14.47mmol)的DCM(20mL)溶液并搅拌30min。然后在相同温度缓慢加入N-苄基-4-羟基-N-甲基丁酰胺(1.2g,5.79mmol)的DCM(20mL)溶液并搅拌30min。在-78℃,将反应混合物用Et_3N(4.03mL,28.9mmol)淬灭并使其温热至室温。将溶液用水(50mL)稀释并用DCM

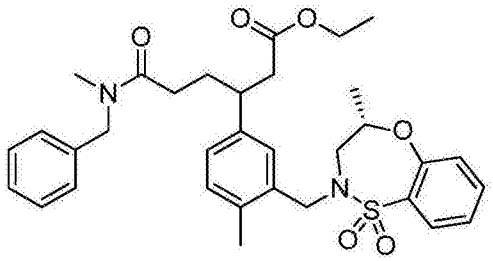
(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空蒸发,得到N-苄基-N-甲基-4-氧代丁酰胺(700mg,3.41mmol,58.9%收率)。将其不经任何进一步的纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z 206(M+H)$^+$,1.31min(保留时间)。

[2474] (E)-6-(苄基(甲基)氨基)-6-氧代己-2-烯酸乙基酯

[2475] 

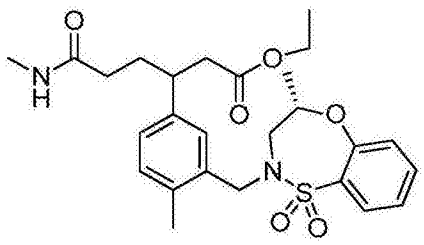
[2476] 在0℃,向NaH(164mg,6.82mmol)于THF(20mL)中的悬浮液中加入膦酰乙酸三乙基酯(1.024mL,5.12mmol)并搅拌15min。然后向反应混合物中加入N-苄基-N-甲基-4-氧代丁酰胺(700mg,3.41mmol)/THF(12mL)并在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)和盐水溶液萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。浓缩滤液并将粗制残余物通过快速柱色谱法纯化,使用EtOAc:己烷(80:20),得到(E)-6-(苄基(甲基)氨基)-6-氧代己-2-烯酸乙基酯(500mg,1.783mmol,52.3%收率)。LC-MS m/z 276(M+H)$^+$,5.96min(保留时间)。

[2477] 6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸乙基酯

[2478] 

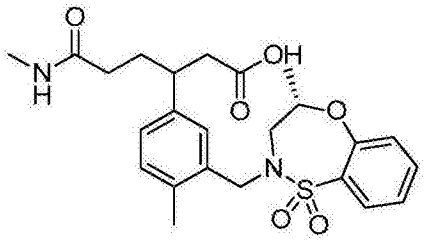
[2479] 在微波反应容器中,向(E)-6-(苄基(甲基)氨基)-6-氧代己-2-烯酸乙基酯(400mg,1.453mmol)和(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(773mg,1.743mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中加入TEA(0.607mL,4.36mmol)并用氮气脱气20min。加入$[RhCl(cod)]_2$(71.6mg,0.145mmol)并将反应混合物在120℃搅拌1h。用硅藻土床过滤反应混合物。减压蒸发滤液并将粗制残余物在快速柱色谱上纯化,使用EtOAc:己烷(26:74),得到6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸乙基酯(300mg,0.395mmol,27.2%收率),其为液体。LC-MS m/z 593(M+H)$^+$,2.35min(保留时间)。

[2480] 3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸乙基酯

[2481] 

[2482] 在室温，向6-(苄基(甲基)氨基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-氧代己酸乙基酯(500mg,0.844mmol)的氯仿(50mL)溶液中加入NBS(375mg,2.109mmol)和N-甲基乙酰胺(0.065mL,0.844mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h。减压蒸发反应混合物，用10％NaOH使其呈碱性，用EtOAc萃取，用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(38:62)纯化，得到3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸乙基酯(150mg,0.253mmol,30.0％收率)，其为液体。LC-MS m/z 503$(M+H)^+$,2.42min(保留时间)。

[2483] 3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸

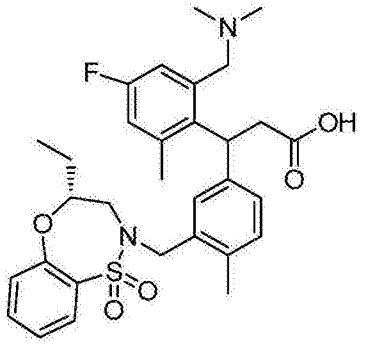
[2484] 

[2485] 在0℃，向3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸乙基酯(150mg,0.298mmol)的EtOH(15mL)溶液中加入10％NaOH(20mL,0.298mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。减压蒸发反应混合物，用1N HCl中和，用DCM(2X)和盐水溶液萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。减压蒸发滤液得到200mg粗制3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸。

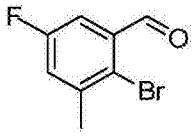
[2486] 在单独的反应中，在0℃，向3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸乙基酯(30mg,0.060mmol)的EtOH(5mL)溶液中加入10％NaOH(5mL,0.060mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。减压蒸发反应混合物，用1N HCl中和，用DCM(2X)和盐水溶液萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。减压蒸发滤液得到30mg粗制3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸。将两个反应的产物合并并通过制备性HPLC纯化得到3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-6-(甲基氨基)-6-氧代己酸(80mg,0.167mmol,56.1％收率)。LC-MS m/z 475$(M+H)^+$,2.86min(保留时间)。

[2487] 实施例160

[2488] 3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

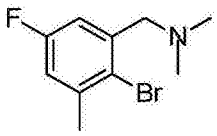
[2489] 

[2490] 2-溴-5-氟-3-甲基苯甲醛

[2491] 

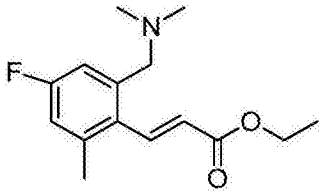
[2492] 在0℃,向1,2-二溴-5-氟-3-甲基苯(200mg,0.746mmol)的THF(10mL)溶液中加入异丙基氯化镁(1.5mL,3.00mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h,之后,在0℃,加入哌啶-1-甲醛(0.1mL,0.746mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)和盐水萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。压力下降低滤液体积并将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(4:96)来纯化得到2-溴-5-氟-3-甲基苯甲醛(100mg,0.461mmol,61.7%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm11.26ppm(s,1H),7.64(dd,1H),2.42(dd,1H),2.41(s,3H)。

[2493] 1-(2-溴-5-氟-3-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺

[2494] 

[2495] 在5℃,向2-溴-5-氟-3-甲基苯甲醛(700mg,3.23mmol)、二甲胺(3.23mL,6.45mmol)和AcOH(0.037mL,0.645mmol)的THF(10mL)溶液中加入$Na(OAc)_3BH$(1367mg,6.45mmol)并在25℃搅拌5h。然后将反应混合物用$NaHCO_3$溶液稀释并用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法来纯化,使用EtOAc:己烷(15:85)作为溶剂,得到1-(2-溴-5-氟-3-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺(300mg,1.099mmol,34.1%收率),其为液体。LC-MSm/z 245.99(M+H)$^+$,1.23min(保留时间)。

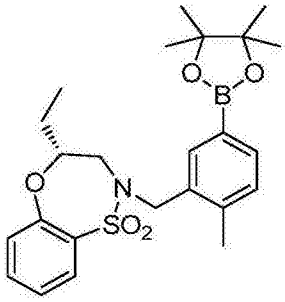
[2496] (E)-3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)丙烯酸乙基酯

[2497] 

[2498] 在密封管中,向1-(2-溴-5-氟-3-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺(300mg,1.219mmol)和丙烯酸乙基酯(488mg,4.88mmol)的DMF(5mL)溶液中加入三-邻甲苯基膦(111mg,0.366mmol)。将反应混合物用氩气脱气10min,然后加入DIPEA(0.639mL,3.66mmol)并继续脱气10min。然后加入$Pd(OAc)_2$(54.7mg,0.244mmol)并脱气20min。将反应混合物在120℃搅

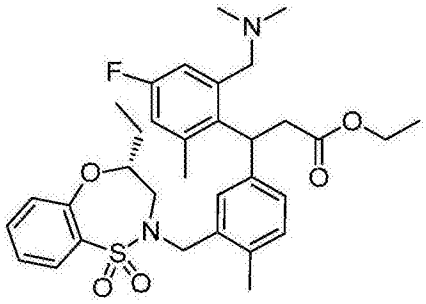
拌2h。将反应混合物用冷水淬灭，用EtOAc(2X)和盐水萃取。将合并的有机层用冷水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液得到粗制(E)-3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(250mg)，将其不经纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z 266.1$(M+H)^+$，3.89min(保留时间)。

[2499] (R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[2500] 

[2501] 向(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(10g,40.3mmol)和(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(9.16g,40.3mmol)的THF(100mL)溶液中加入三苯基膦(15.86g,60.5mmol)。将反应混合物冷却至0℃并缓慢滴加DEAD(12.76mL,81mmol)。使反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用冰冷却的水稀释并用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩得到粗制残余物。将粗制残余物通过快速柱色谱法来纯化，使用5%EtOAc/已烷作为洗脱剂，得到(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(10.2g,21.74mmol,53.9%收率)。LC-MS m/z 458$(M+H)^+$,3.06min(保留时间)。

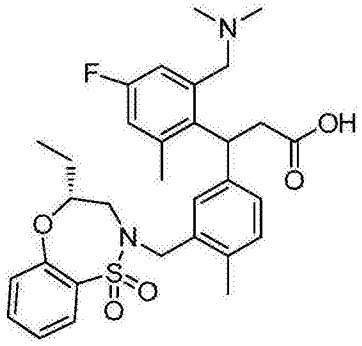
[2502] 3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2503] 

[2504] 将(E)-3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(150mg,0.565mmol)和(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(259mg,0.565mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(2mL)的混合物中的溶液用氩气脱气10min。然后加入TEA(0.079mL,0.565mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(250mg,0.565mmol)，并使反应混合物在90℃搅拌1h。用硅藻土床过滤反应混合物并蒸发滤液得到粗制3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(180mg,0.126mmol,22.28%收率)。将该化合物不经纯化即用

于下一步骤。LC-MS m/z 597.08(M+H)$^+$,2.4min(保留时间)。

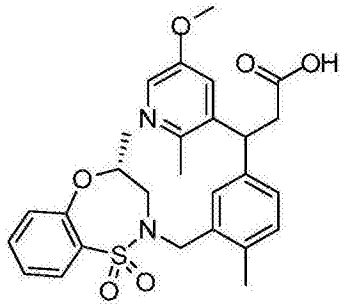
[2505] 3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2506] 

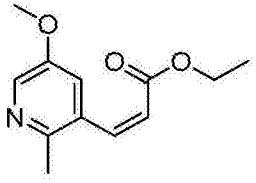
[2507] 在0℃,向3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(300mg,0.503mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入10%NaOH(20mL)。然后将反应混合物在室温搅拌2h。然后将反应混合物减压蒸发,用1N HCl中和并用DCM(2X)萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。减压蒸发滤液得到280mg粗制化合物。将该粗制化合物通过快速柱色谱法纯化(2X),使用MeOH:DCM(0.5:9.5)作为溶剂系统,得到3-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(53mg,0.091mmol)。LC-MS m/z 569.28(M+H)$^+$,2.14min(保留时间)。

[2508] 实施例161

[2509] 3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2510] 

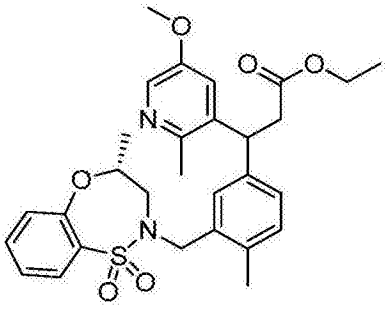
[2511] (Z)-3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)丙烯酸乙基酯

[2512] 

[2513] 在室温,向3-溴-5-甲氧基-2-甲基吡啶(500mg,2.475mmol)的DMF(3mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(1239mg,12.37mmol)、三-邻甲苯基膦(226mg,0.742mmol)、DIPEA(1.729mL,9.90mmol)和$Pd(OAc)_2$(5.56mg,0.025mmol)并在微波辐射下在120℃搅拌1.30h。将反应混合物冷却至室温,用硅藻土过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液用盐水溶液

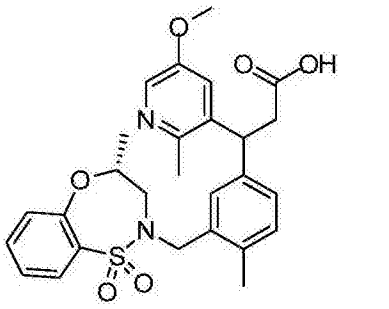
(100mL)洗涤并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空蒸发溶剂。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到(Z)-3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)丙烯酸乙基酯(300mg,1.199mmol,48.5%收率)。LC-MS m/z 222$(M+H)^+$,1.13min(保留时间)。

[2514] 3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2515] 

[2516] 向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(1202mg,2.71mmol)的1,4-二噁烷(5mL)和水(5mL)溶液中加入Et_3N(0.378mL,2.71mmol)。将反应混合物用氩气脱气10min,然后再次加入$[RhCl(cod)]_2$(66.9mg,0.136mmol),将反应混合物用氩气脱气5min,在微波辐射下在120℃搅拌1.5h。冷却反应混合物并用水(50mL)稀释,用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将残余物通过快速柱色谱法纯化得到3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(150mg,0.265mmol,19.53%收率。^1H NMR(DMSO-d_6)δ:7.99(d,J=2.8Hz,1H),7.80-7.74(m,1H),7.68-7.61(m,1H),7.39-7.28(m,3H),7.26(s,1H),7.19-7.08(m,2H),4.50(q,J=7.7Hz,1H),4.41(dd,J=14.9,8.4Hz,2H),3.99-3.88(m,2H),3.87-3.74(m,4H),3.69-3.55(m,1H),3.17-2.98(m,2H),2.79(dd,J=32.2,15.2Hz,1H),2.40(d,J=6.3Hz,3H),2.23(d,J=1.7Hz,3H),1.23(d,J=6.2Hz,3H),1.10-0.99(m,3H)。

[2517] 3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

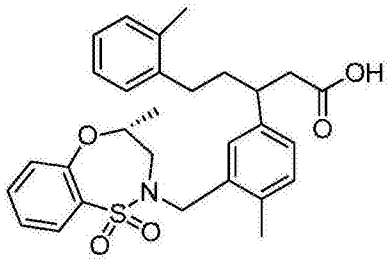
[2518] 

[2519] 向3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(150mg,0.278mmol)的EtOH(3mL)溶液中加入NaOH(0.139mL,0.278mmol)并在25℃搅拌2h。将反应混合物真空浓缩。用1N HCl溶液酸化至最高pH 4。过滤所得固体,用水洗涤并充分干燥,得到3-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-

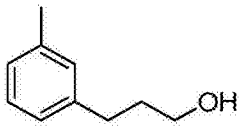
苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(65mg,0.122mmol,43.7%收率)。LC-MS m/z 511.30(M+H)$^+$,1.50min(保留时间)。

[2520] 实施例162

[2521] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸

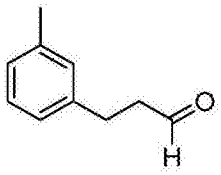
[2522] 

[2523] 3-(间甲苯基)丙-1-醇

[2524] 

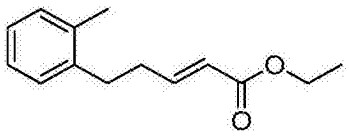
[2525] 在0℃和氩气环境中,向3-(间甲苯基)丙酸(2g,12.18mmol)的THF(50mL)溶液中加入2M LAH/THF(30mL,30.5mmol)并在室温搅拌2h。将反应混合物用饱和硫酸钠溶液淬灭,用EtOAc(2X)萃取,用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。蒸发滤液,将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(20:80)来纯化得到3-(间甲苯基)丙-1-醇(1.4g,9.29mmol,76%收率)。LC-MSm/z 151(M+H)$^+$,2.03min(保留时间)。

[2526] 3-(间甲苯基)丙醛

[2527] 

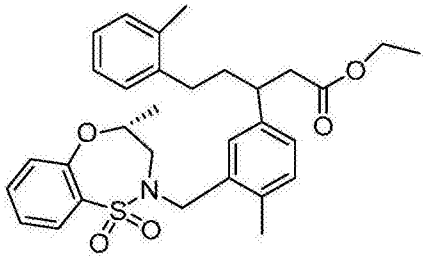
[2528] 在0℃,向3-(间甲苯基)丙-1-醇(1.4g,9.32mmol)的DCM(20mL)溶液中加入PCC(3.01g,13.98mmol),然后并在室温搅拌3h。将粗制残余物用硅藻土过滤并蒸发溶剂得到3-(间甲苯基)丙醛(1.2g,8.10mmol,87%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.65(bs,1H),6.85-7.20(m,4H),2.90-2.20(m,7H)。

[2529] (E)-5-(邻甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯

[2530] 

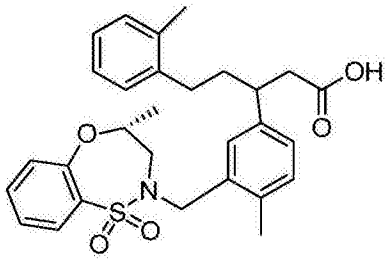
[2531] 在0℃,向NaH(0.486g,20.24mmol)于THF(15mL)中的悬浮液中加入膦酰乙酸三乙基酯(1.945mL,9.72mmol)并搅拌15min。然后向反应混合物中加入3-(邻甲苯基)丙醛(1.2g,8.10mmol)/THF(3mL)并在室温室温并搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)、盐水萃取,用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。浓缩滤液。将粗制残余物在快速柱色谱上使用EtOAc:己烷(80:20)来纯化,得到(E)-5-(邻甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯(500mg,1.397mmol,17.25%收率)LC-MS m/z 219(M+H)$^+$,2.82min(保留时间)。

[2532] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸乙基酯

[2533] 

[2534] 向(E)-5-(间甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯(500mg,2.291mmol)的1,4-二噁烷(5mL)和水(5mL)溶液中加入Et_3N(0.639mL,4.58mmol)和(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(2031mg,4.58mmol),然后将反应混合物用氩气脱气10min。加入$[RhCl(cod)]_2$(113mg,0.229mmol)并将反应混合物用氩气脱气5min。然后将反应混合物在120℃搅拌16h。之后,冷却反应混合物并用水(50mL)稀释,用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法纯化并用Hex/EtOAc(4:6)洗脱,得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸乙基酯(250mg,0.447mmol,19.50%收率)。LC-MS m/z536$(M+H)^+$,3.20min(保留时间)。

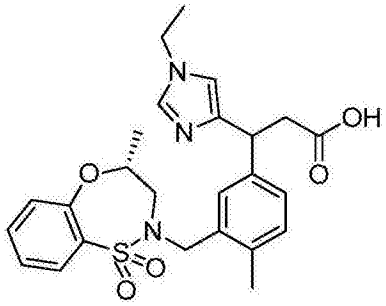
[2535] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸

[2536] 

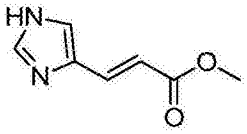
[2537] 向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸乙基酯(150mg,0.280mmol)的EtOH(3mL)溶液中加入2M NaOH(0.140mL,0.280mmol)并在25℃搅拌2h。将反应混合物浓缩,冷却残余物并用1N HCl溶液酸化至最高达pH 4。过滤所得固体,用水洗涤并干燥得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸(55mg,0.107mmol,38.3%收率)。LC-MS m/z 508.8$(M+H)^+$,2.86min(保留时间)。

[2538] 实施例163

[2539] 3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

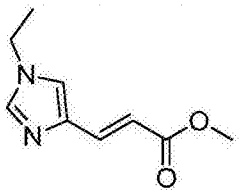
[2540] 

[2541] (E)-3-(1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲基酯

[2542] 

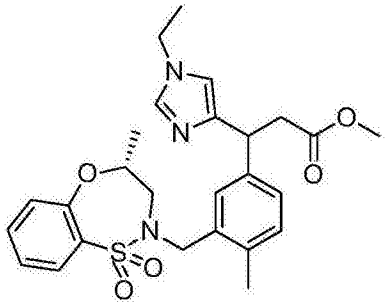
[2543] 向在0℃和氮气中搅拌的(E)-3-(1H-咪唑-4-基)丙烯酸(20g,145mmol)于MeOH(200mL)中的悬浮液中历时30min滴加H_2SO_4(7.72mL,145mmol)。将反应混合物在70℃搅拌16h。减压蒸发反应混合物。将粗制化合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。过滤形成的白色固体并真空干燥得到(E)-3-(1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲基酯(18g,117mmol,81%收率)。LC-MS m/z153$(M+H)^+$,2.06min(保留时间)。

[2544] (E)-3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲基酯

[2545] 

[2546] 在0℃和氮气环境中,向(E)-3-(1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲基酯(500mg,3.29mmol)的THF(10mL)溶液中加入NaH(263mg,6.57mmol)并搅拌15min。然后在0℃,在反应混合物中加入碘乙烷(0.398mL,4.93mmol)并在室温搅拌24h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱法使用MeOH:DCM(2:98)来纯化,得到(E)-3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲基酯(350mg,1.888mmol,57.4%收率)。LC-MS m/z 181$(M+H)^+$,3.45min(保留时间)。

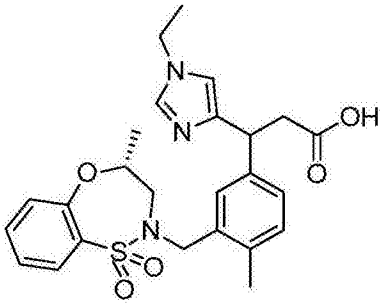
[2547] 3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯

[2548] 

[2549] 向(E)-3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲基酯(300mg,1.665mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)的混合物中的溶液中加入(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆1,

1-二氧化物(886mg,1.998mmol)和TEA(0.682mL,4.99mmol)。将混合物用氮气脱气20min,然后在微波反应器容器中加入[RhCl(cod)]$_2$(82mg,0.166mmol)。将反应混合物在120℃搅拌1h。将反应混合物用冷水淬灭并用EtOAc(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液得到3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯(400mg,0.388mmol,23.29%收率)。LC-MS m/z 498(M+H)$^+$,1.76min(保留时间)。

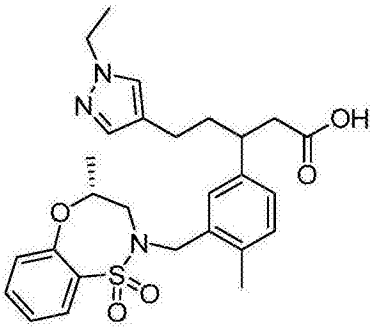
[2550] 3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2551] 

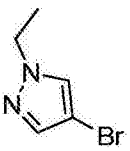
[2552] 在0℃,向3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯(450mg,0.904mmol)的EtOH(15mL)溶液中加入0%NaOH(40mL,0.904mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。减压蒸发反应混合物,用1N HCl中和并用DCM(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液,将粗制残余物通过快速柱色谱法使用MeOH:$CHCl_3$(5:95)来纯化,得到3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(110mg,0.225mmol,24.93%收率)。LC-MS m/z 484(M+H)$^+$,1.47min(保留时间)。

[2553] 实施例164

[2554] 5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[2555] 

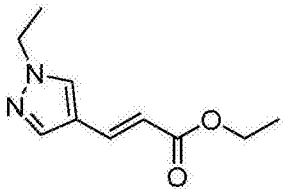
[2556] 4-溴-1-乙基-1H-吡唑

[2557] 

[2558] 在0℃和氮气中,向NaH(0.196g,8.16mmol)于THF(15mL)中的额悬浮液中加入4-

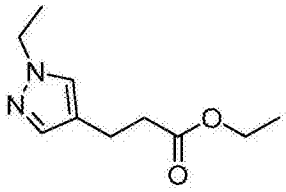
溴-1H-吡唑(1g,6.80mmol)/THF(5mL)并搅拌20min。在0℃,加入碘乙烷(0.825mL,10.21mmol)并在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭和用EtOAc(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并通过柱色谱法纯化得到4-溴-1-乙基-1H-吡唑(900mg,5.12mmol,75%收率)。LC-MS m/z 174(M+H)$^+$,1.84min(保留时间)。

[2559] (E)-3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙基酯

[2560] 

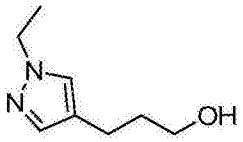
[2561] 在微波反应器容器中,向4-溴-1-乙基-1H-吡唑(900mg,5.14mmol)的DMF(2mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(2059mg,20.57mmol)、三-邻甲苯基膦(470mg,1.543mmol)和DIPEA(2.69mL,15.43mmol)。将混合物用氮气脱气20min,然后加入$Pd(OAc)_2$(115mg,0.514mmol)。将反应混合物在150℃搅拌1h。用硅藻土床过滤反应混合物。蒸发滤液并将粗制残余物在快速柱色谱上使用EtOAc:己烷(13:87)来纯化,得到(E)-3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙基酯(400mg,1.547mmol,30.1%收率)。LC-MS m/z 195(M+H)$^+$,1.94min(保留时间)。

[2562] 3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙酸乙基酯

[2563] 

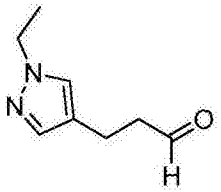
[2564] 氮气环境中,向(E)-3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙基酯(400mg,2.059mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入10%Pd/C(110mg,1.030mmol)。将反应混合物在氢气环境中(60psi)在室温搅拌16h。用硅藻土床过滤反应混合物。蒸发滤液得到3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙酸乙基酯(300mg,1.010mmol,49.1%收率)。LC-MS m/z 197(M+H)$^+$,1.72min(保留时间)。

[2565] 3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇

[2566] 

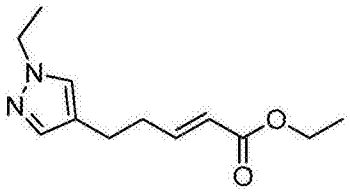
[2567] 在0℃和氮气环境中,向3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙酸乙基酯(300mg,1.529mmol)的THF(10mL)溶液中加入2M LAH(3mL,6.00mmol)并在室温搅拌2h。冷却反应混合物至0℃,用饱和Na_2SO_4淬灭,用EtOAc(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液,将粗制残余物通过柱色谱法使用EtOAc:己烷(60:40)纯化,得到3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(100mg,0.592mmol,38.8%收率)。LC-MS m/z 155(M+H)$^+$,1.17min(保留时间)。

[2568] 3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙醛

[2569] 

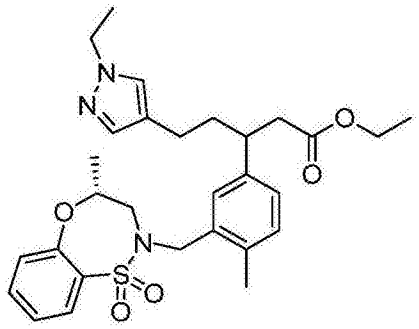
[2570] 在-78℃,向草酰氯(0.511mL,5.84mmol)的DCM(20mL)溶液中加入DMSO(0.690mL,9.73mmol)并搅拌20min。向反应混合物中加入3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(600mg,3.89mmol)并搅拌30min,然后在-78℃加入TEA(2.71mL,19.45mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌3h。将反应混合物用冷水淬灭,用DCM(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并将粗制残余物通过柱色谱法纯化,得到3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙醛(500mg,3.29mmol,84%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.75(s,1H),7.50(s,1H),7.27(s,1H),4.08(q,2H),3.90(bs,4H)2.65(s,3H),1.35(t,2H)。

[2571] (E)-5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯

[2572] 

[2573] 在25℃,向NaH(158mg,6.57mmol)于THF(20mL)中的悬浮液中加入膦酰乙酸三乙基酯(0.789mL,3.94mmol)并搅拌15min。然后向反应混合物中加入3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙醛(500mg,3.29mmol)/THF(12mL)并在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水(100mL)淬灭并用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法纯化,其中使用20%EtOAc/己烷作为溶剂系统得到((E)-5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(550mg,2.351mmol,71.6%收率)。LC-MS m/z 223$(M+H)^+$,2.01min(保留时间)。

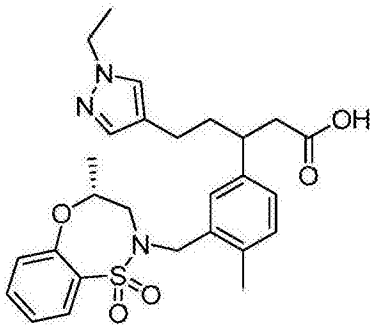
[2574] 5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[2575] 

[2576] 向(E)-5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(300mg,1.350mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)的混合物中的溶液中加入TEA(0.553mL,4.05mmol)。将反应混合物用氮气脱气20min,然后加入$[RhCl(cod)]_2$(66.5mg,0.135mmol)。将反应混合物在100℃搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液得到5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

(300mg,0.532mmol,39.4%收率)。LC-MS m/z 540(M+H)$^+$,2.71min(保留时间)。

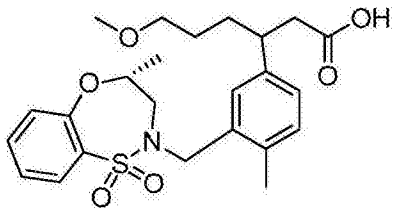
[2577] 5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸

[2578] 

[2579] 在0℃,向5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(350mg,0.649mmol)于EtOH(15mL)中的溶液中加入10%NaOH(20mL,0.649mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。蒸发反应混合物,用1N HCl中和并用EtOAc(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液得到5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸(220mg,0.425mmol,65.5%收率)LC-MS m/z 512(M+H)$^+$,3.05min(保留时间)。

[2580] 实施例165

[2581] 6-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)己酸

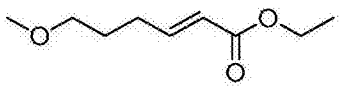
[2582] 

[2583] 4-甲氧基丁醛

[2584] 

[2585] 在0℃,向4-甲氧基丁-1-醇(3g,28.8mmol)的DCM(30mL)溶液中加入PCC(9.31g,43.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用硅藻土过滤并用DCM(2X)洗涤。浓缩滤液得到4-甲氧基丁醛(1.5g,14.69mmol,51.0%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.65(s,1H),4.00(m,2H),3.30(bs,3H),2.5(m,2H),1.6(m,2H)。

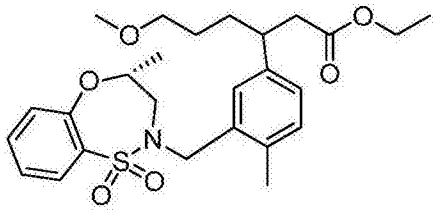
[2586] (E)-6-甲氧基己-2-烯酸乙基酯

[2587] 

[2588] 在0℃,向NaH(0.705g,29.4mmol)于THF(20mL)中的悬浮液中加入膦酰乙酸三乙基酯(3.53mL,17.62mmol)并搅拌15min。然后向反应混合物中加入4-甲氧基丁醛(1.5g,14.69mmol)/THF(5mL)并在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取,将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并将粗制残余物通过快速柱色谱法使

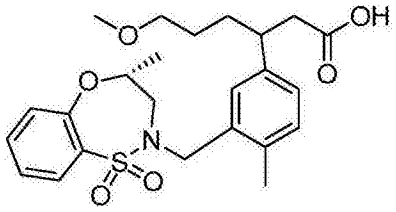
用EtOAc:己烷(12:78)纯化,得到((E)-6-甲氧基己-2-烯酸乙基酯(1g,5.62mmol,38.2%收率)。LC-MS m/z 173(M+H)$^+$,3.27min(保留时间)。

[2589] 6-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)苯基)己酸乙基酯

[2590] 

[2591] 向(E)-6-甲氧基己-2-烯酸乙基酯(1g,5.81mmol)和(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆1,1-二氧化物(1.857g,8.71mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)的混合物中的溶液中加入TEA(2.428mL,17.42mmol)并将混合物用氮气脱气20min。之后,在密封管中,加入[RhCl(cod)]$_2$(0.286g,0.581mmol)并将反应混合物在90℃搅拌6h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取,将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并通过柱色谱法使用EtOAc:己烷(18:72)纯化,得到6-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)苯基)己酸乙基酯(600mg,1.143mmol,19.69%收率)。LC-MS m/z 489(M+H)$^+$,4.03min(保留时间)。

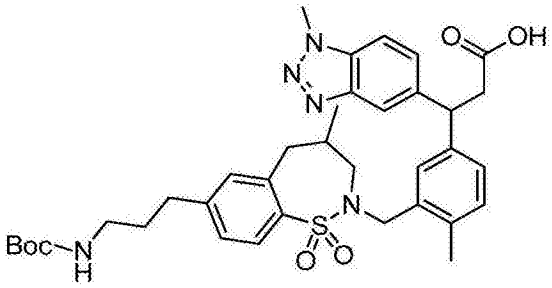
[2592] 6-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)苯基)己酸

[2593] 

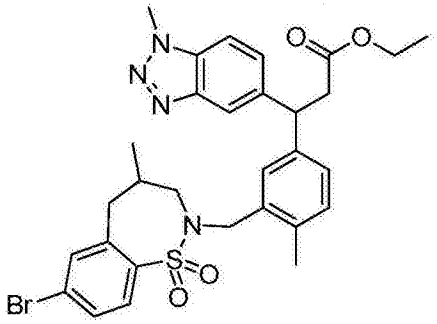
[2594] 在0℃,向6-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)苯基)己酸乙基酯(600mg,1.225mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入10%NaOH(30mL,1.225mmol)。将反应混合物在室温搅拌6h。减压蒸发反应混合物,用1N HCl中和,用EtOAc(2X)萃取,将有机层用洗涤盐水,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并将粗制化合物用己烷冲洗,得到6-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)苯基)己酸(400mg,0.830mmol,67.8%收率)。LC-MS m/z 462(M+H)$^+$,2.40min(保留时间)。

[2595] 实施例166

[2596] 3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萆-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

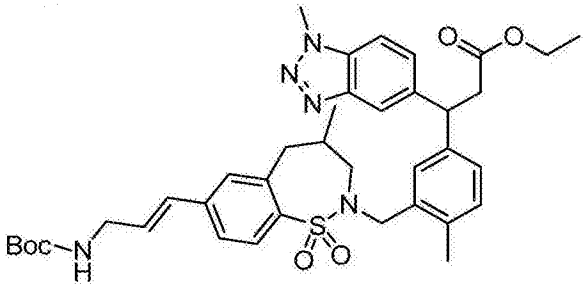
[2597] 

[2598] 3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2599] 

[2600] 在0℃,向7-溴-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(500mg,1.723mmol)的THF(20mL)溶液中加入3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(609mg,1.723mmol)、三苯基膦(452mg,1.723mmol)和DEAD(0.273mL,1.723mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。冷却反应混合物至0℃并用水淬灭,用EtOAc(2X)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并通过柱色谱法使用EtOAc:已烷(30:70)纯化,得到3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(400mg,0.613mmol,35.6%收率)。LC-MS m/z 624$(M+H)^+$,2.83min(保留时间)。

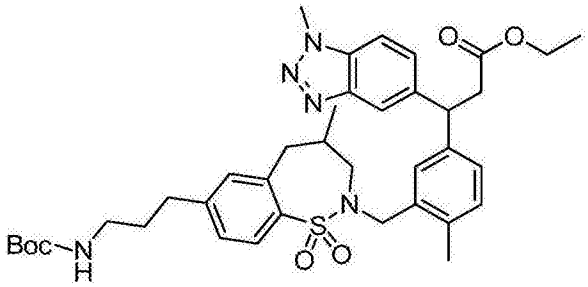
[2601] (E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2602] 

[2603] 在微波反应器中,向3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(1.5g,2.398mmol)的DMF(4mL)溶液中加入烯丙基氨基甲酸叔丁基酯(0.565g,3.60mmol)、三-邻甲苯基膦(0.219g,0.719mmol)和DIPEA(1.256mL,7.19mmol)。将混合物用氮气脱气20min,然后加入$Pd(OAc)_2$(0.081g,0.360mmol)。将反应混合物在120℃搅拌1h。将

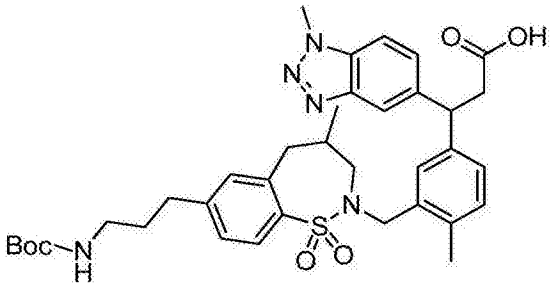
反应混合物用硅藻土过滤，减压蒸发滤液并将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(38:62)来纯化，得到(E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(500mg,0.642mmol,26.8%收率)LC-MS m/z 702(M+H)$^+$,4.08min(保留时间)。

[2604] 3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2605] 

[2606] 氮气环境中，向(E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(500mg,0.712mmol)的EtOH(30mL)溶液中加入10%Pd/C(300mg,0.282mmol)。在氢气球和在室温，将反应混合物搅拌6h。用硅藻土床过滤反应混合物。减压蒸发滤液并真空干燥得到3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(400mg,0.316mmol,44.4%收率)LC-MS m/z 704(M+H)$^+$,2.90min(保留时间)。

[2607] 3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

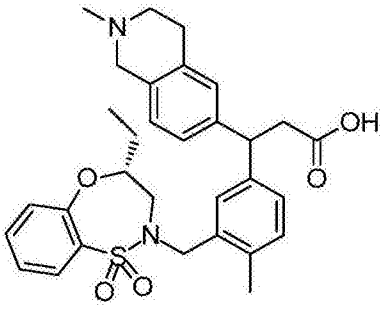
[2608] 

[2609] 在0℃，向3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(420mg,0.597mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入10%NaOH(30mL,0.597mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。减压蒸发反应混合物，用1N HCl中和，用EtOAc(2X)萃取，将有机层用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并通过制备性HPLC纯化。将产物用Et_2O洗涤得到3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧

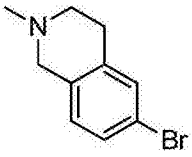
化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(130mg,0.182mmol,30.4%收率)。LC-MS m/z 676(M+H)$^+$,2.51min(保留时间)。

[2610] 实施例167

[2611] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙酸

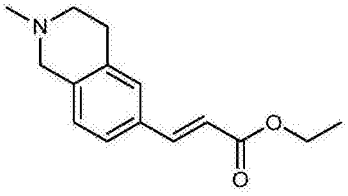
[2612] 

[2613] 6-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

[2614] 

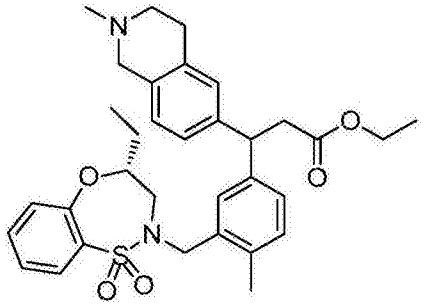
[2615] 向6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(1g,4.72mmol)的甲酸(10mL,261mmol)溶液中加入甲醛(37%)(2mL,72.6mmol)。将反应混合物在微波反应器中在150℃搅拌15min。真空浓缩反应混合物,冷却至0℃,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,用EtOAc(2X)萃取,将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。压力下降低滤液体积得到6-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(900mg,3.85mmol,82%收率)。LC-MS m/z 226(M+H)$^+$,1.29min(保留时间)。将粗制产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[2616] (E)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙烯酸乙基酯

[2617] 

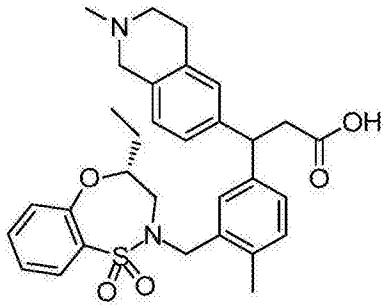
[2618] 向6-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(900mg,3.98mmol)的DMF(2mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(1594mg,15.92mmol)、三-邻甲苯基膦(363mg,1.194mmol)和DIPEA(2.78mL,15.92mmol)。将混合物用氮气脱气20min,然后在密封管中加入$Pd(OAc)_2$(44.7mg,0.199mmol)。将反应混合物在100℃搅拌3h。然后将反应混合物冷却至0℃,用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取,将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并通过柱色谱法使用EtOAc:己烷(9:91)纯化,得到(E)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙烯酸乙基酯(400mg,1.543mmol,38.8%收率)。LC-MS m/z 246(M+H)$^+$,1.40min(保留时间)。

[2619] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙酸乙基酯

[2620] 

[2621] 向(E)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙烯酸乙基酯(400mg,1.631mmol)和(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(447mg,0.978mmol)于1,4-二噁烷(4mL)和水(4mL)的混合物中的溶液中加入TEA(0.682mL,4.89mmol)。将反应混合物用氮气脱气20min,然后在密封管中加入[RhCl(cod)]$_2$(80mg,0.163mmol)。将反应混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物用硅藻土过滤,减压蒸发滤液并将粗制残余物在快速柱色谱上使用EtOAc:己烷(35:65)来纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙酸乙基酯(200mg,0.347mmol,21.27%收率)。LC-MS m/z 576.98(M+H)$^+$,2.24min(保留时间)。

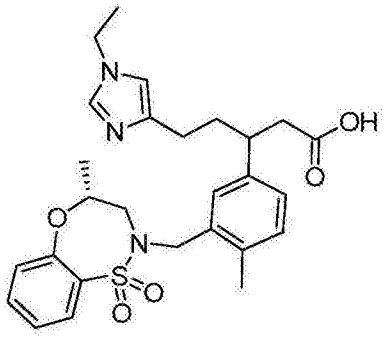
[2622] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙酸

[2623] 

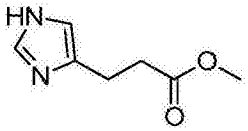
[2624] 在0℃,向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙酸乙基酯(200mg,0.347mmol)的EtOH溶液中加入10%NaOH(15mL,0.347mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。减压蒸发反应混合物,冷却至0℃并用1N HCl中和。将反应混合物用EtOAc(2X)萃取,有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液,通过柱色谱法使用MeOH:DCM(3:97)纯化得到产物,其为棕色油状物。过滤固体并用已烷洗涤得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)丙酸(75mg,0.135mmol,38.9%收率)。LC-MS m/z 549.26(M+H)$^+$,1.92min(保留时间)。

[2625] 实施例168

[2626] 5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

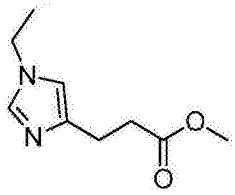
[2627] 

[2628] 3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲基酯

[2629] 

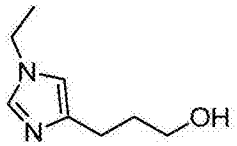
[2630] 氮气环境中,向(E)-3-(1H-咪唑-4-基)丙烯酸甲基酯(800mg,5.26mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入10%Pd/C(100mg,0.094mmol)。将反应混合物在氢气环境中(60psi)在室温搅拌16h。用硅藻土床过滤反应混合物。蒸发滤液得到3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲基酯(500mg,2.88mmol,54.8%收率)。LC-MS m/z 155.1 $(M+H)^+$,1.92min(保留时间)。

[2631] 3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙酸甲基酯

[2632] 

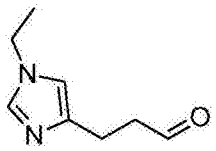
[2633] 在0℃和氮气环境中,向3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲基酯(7g,45.4mmol)的THF(50mL)溶液中加入NaH(3.63g,91mmol)并搅拌15min。然后在0℃向反应混合物中加入碘乙烷(5.50mL,68.1mmol)并在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取,有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并通过柱色谱法使用EtOAc:己烷(60:40)纯化,得到3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙酸甲基酯(5g,23.89mmol,52.6%收率)。LC-MS m/z 183.1 $(M+H)^+$,3.18min(保留时间)。

[2634] 3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙-1-醇

[2635] 

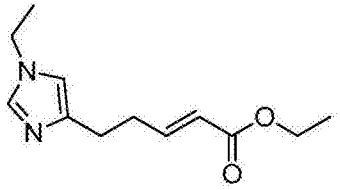
[2636] 在0℃和氮气环境中,向3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙酸甲基酯(5g,27.4mmol)的THF(50mL)溶液中加入LAH(2mL,2.000mmol)并在室温搅拌2h。将反应混合物用饱和Na_2SO_4淬灭,用EtOAc(2X)和盐水萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。浓缩滤液并将粗制化合物通过柱色谱法纯化,得到3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙-1-醇(3.5g,22.70mmol,83%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.48(s,1H),6.88(s,1H),4.45(bs,1H),3.90(q,2H),3.43(t,2H),2.47(t,2H),1.70(m,2H),1.20(t,3H)。

[2637] 3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙醛

[2638] 

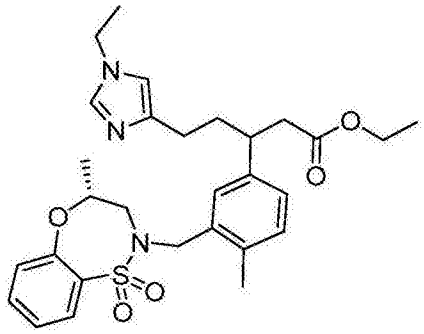
[2639] 在-78℃,向草酰氯(2.55mL,29.2mmol)的DCM(30mL)溶液中加入DMSO(3.45mL,48.6mmol)并搅拌20min。然后向反应混合物中加入3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙-1-醇(3g,19.45mmol)/DCM(8mL)并搅拌30min。之后,在-78℃,加入TEA(13.56mL,97mmol)并将反应混合物温热至室温,搅拌3h。将反应混合物用冷水淬灭,用DCM(2X)和盐水萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。蒸发滤液得到3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙醛(2g,13.14mmol,67.5%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.81(s,1H),7.41(s,1H),6.70(s,1H),3.97(q,2H),2.91(m,2H),2.81(m,2H),1.42(t,3H)。

[2640] (E)-5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯

[2641] 

[2642] 在0℃,向NaH(0.631g,26.3mmol)于THF(20mL)中的悬浮液中加入膦酰乙酸三乙基酯(3.16mL,15.77mmol)并搅拌15min。然后向反应混合物中加入3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)丙醛(2g,13.14mmol)/THF(12mL)并在室温搅拌2h。将反应混合物用冷水淬灭,用EtOAc(2X)萃取,将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液并通过柱色谱法使用EtOAc:己烷(80:20)纯化,得到((E)-5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(1.6g,6.85mmol,52.1%收率)。LC-MS m/z 223.20$(M+H)^+$,1.10min(保留时间)。

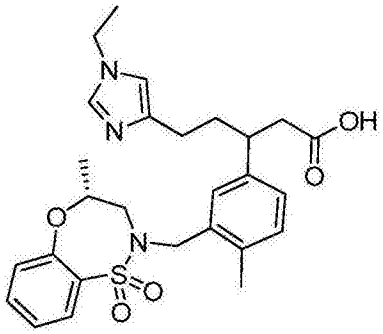
[2643] 5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[2644] 

[2645] 在室温,向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆1,1-二氧化物(598mg,1.350mmol)、(E)-5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(200mg,0.900mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的溶液中加入TEA(0.09mL,0.675mmol)。将反应混合物脱气10min。然后在氩气下加入$[RhCl(cod)]_2$(44.4mg,0.090mmol)。将所得悬浮液在微波中在高吸收在150℃加热1h。将反应混合物用硅藻土过滤并用EtOAc(15mL)洗涤。将滤液用水(30mL)、盐水溶液(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制化合物。将粗制产物在快速柱色谱上使用MeOH:DCM(0.2:9.8)来纯化,得到5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-

3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(320mg,0.043mmol,61.4%收率)。LC-MS m/z 540.1 $(M+H)^+$,3.65min(保留时间)。

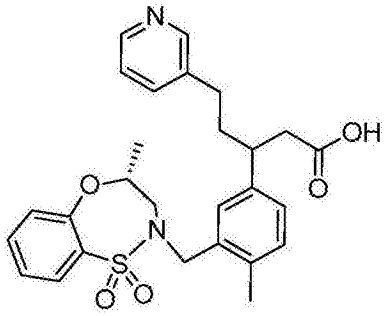
[2646] 5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

[2647] 

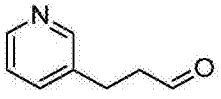
[2648] 在0℃,向5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(250mg,0.463mmol)的EtOH(15mL)溶液中加入2N NaOH溶液(10mL),然后使其在室温搅拌3h。将反应混合物减压浓缩,然后用1N HCl溶液酸化并用EtOAc(30mL x 4)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗制化合物。将粗制化合物首先通过柱色谱法使用MeOH:DCM(1:9)来纯化,并且再次通过制备性HPLC纯化。将收集的馏分减压浓缩。将水层用1N HCl酸化至pH 4并用乙酸乙酯(25mL x 3)萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩得到5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸。LC-MS m/z 512.34 $(M+H)^+$,2.05min(保留时间)。

[2649] 实施例169

[2650] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)戊酸

[2651] 

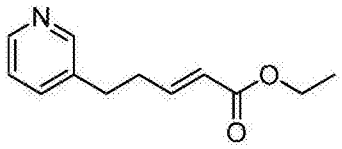
[2652] 3-(吡啶-3-基)丙醛

[2653] 

[2654] 在室温,向DCM(130mL)溶液中加入草酰氯(2.87mL,32.8mmol)。冷却反应混合物至-78℃,加入DMSO(3.88mL,54.7mmol)的DCM(20mL)溶液并搅拌20min。然后在-78℃,加入3-(吡啶-3-基)丙-1-醇(3g,21.87mmol)的DCM(50mL)溶液并搅拌30min。之后,滴加TEA(15.24mL,109mmol)并在-78℃搅拌1h。将反应混合物用水淬灭并分离有机层。将水层用DCM

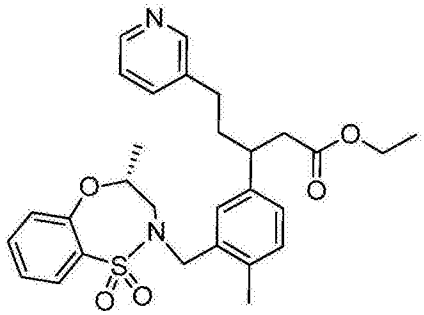
(2x 25mL)萃取。将合并的有机层先后用冰冷却的水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩得到3-(吡啶-3-基)丙醛(2g,14.80mmol,67.7%收率)。LC-MS m/z 136.17$(M+H)^+$,0.27min(保留时间)。

[2655] (E)-5-(吡啶-3-基)戊-2-烯酸乙基酯

[2656] 

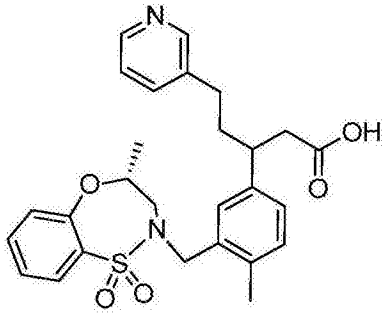
[2657] 在0℃,向3-(吡啶-3-基)丙醛(2g,14.80mmol)的THF(40mL)溶液中加入NaH(0.533g,22.20mmol),搅拌15min,然后在0℃滴加膦酰乙酸三乙基酯(3.26mL,16.28mmol)并搅拌1h。将反应混合物用冰冷却的水淬灭并用EtOAc(20mL x 4)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制化合物。将粗制化合物通过柱色谱法纯化,使用70%EtOAc/石油醚作为洗脱剂,得到(E)-5-(吡啶-3-基)戊-2-烯酸乙基酯(800mg,3.44mmol,23.22%收率)。LC-MS m/z 206.23$(M+H)^+$,1.22min(保留时间)。

[2658] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)戊酸乙基酯

[2659] 

[2660] 在室温,向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(500mg,1.128mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入(E)-5-(吡啶-3-基)戊-2-烯酸乙基酯(231mg,1.128mmol)、TEA(0.472mL,3.38mmol)和水(5.00mL)。将反应混合物用氩气脱气10min,然后在氩气下加入$[RhCl(cod)]_2$(55.6mg,0.113mmol)。将反应混合物加热至90℃,保持4h。将反应混合物用硅藻土过滤并用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将滤液先后用水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,得到粗制化合物。使用(1:9)MeOH:DCM作为洗脱剂来纯化粗制化合物,得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)戊酸乙基酯(200mg,0.338mmol,29.9%收率)。LC-MS m/z523$(M+H)^+$,2.29min(保留时间)。

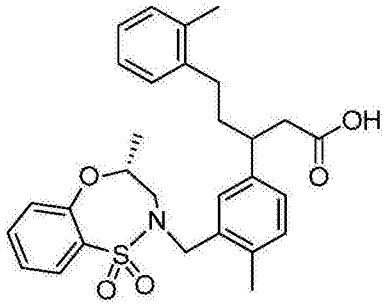
[2661] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)戊酸

[2662] 

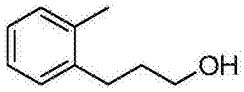
[2663] 向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)戊酸乙基酯(200mg,0.383mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入10%NaOH(0.191mL,0.383mmol)并在室温搅拌3h。将反应混合物减压浓缩并用1N HCl溶液酸化至pH=4。过滤析出的固体并真空干燥得到粗制化合物。将该粗制化合物在快速柱色谱上使用2%MeOH/DCM来纯化。将收集的馏分减压浓缩得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基)戊酸(55mg,0.109mmol,28.4%收率)。LC-MS m/z 495.05(M+H)$^+$,1.78min(保留时间)。

[2664] 实施例170

[2665] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸

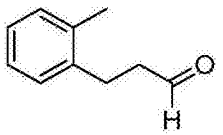
[2666] 

[2667] 3-(邻甲苯基)丙-1-醇

[2668] 

[2669] 在0℃,向3-(邻甲苯基)丙酸(2g,12.18mmol)的THF(20mL)溶液中滴加1M LAH/THF(14.62mL,14.62mmol)溶液并在0℃搅拌1h。将反应混合物用饱和Na_2SO_4溶液(15mL)淬灭并用EtOAc(2x 15mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(15mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到3-(邻甲苯基)丙-1-醇(1.3g,8.45mmol,69.3%收率)LC-MS m/z 150.98(M+H)$^+$,1.95min(保留时间)。

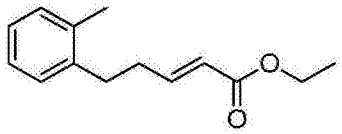
[2670] 3-(邻甲苯基)丙醛

[2671] 

[2672] 向3-(邻甲苯基)丙-1-醇(1.3g,8.65mmol)的DCM(26mL)溶液中加入PCC(3.73g,17.31mmol)并在室温搅拌2h。将反应混合物用硅藻土过滤并用DCM洗涤。减压浓缩滤液得到

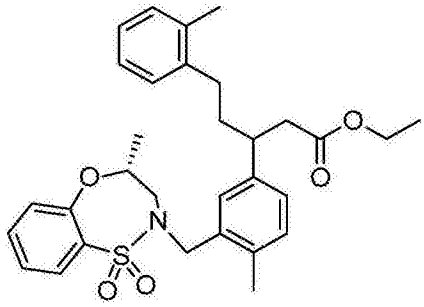
3-(邻甲苯基)丙醛(700mg,4.72mmol,54.6%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 9.79(s,1H),7.15(m,4H),2.80(m,4H),2.30(s,3H)。

[2673] (E)-5-(邻甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯

[2674] 

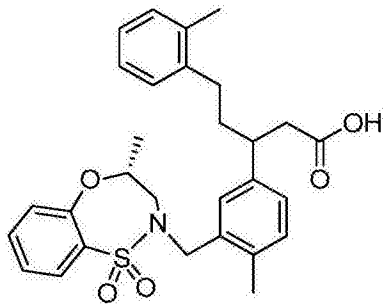
[2675] 在0℃,向搅拌的NaH(227mg,9.45mmol)的THF溶液中滴加膦酰乙酸三乙基酯(1.418mL,7.08mmol)并搅拌20min。然后加入3-(邻甲苯基)丙醛(700mg,4.72mmol)并在0℃搅拌1h。将反应混合物用冰淬灭,用EtOAc(2x 80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到(E)-5-(邻甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯(600mg,1.986mmol,42.1%收率)。LC-MS m/z 219.09$(M+H)^+$,2.76min(保留时间)。

[2676] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸乙基酯

[2677] 

[2678] 在室温,向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(1219mg,2.75mmol)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中加入(E)-5-(邻甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯(600mg,2.75mmol)、TEA(1.149mL,8.25mmol)和水(5mL)。将反应混合物用氩气脱气10min,然后在氩气下加入$[RhCl(cod)]_2$(136mg,0.275mmol)。将反应混合物加热至90℃,保持3h。冷却反应混合物至室温,用硅藻土过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液用水(30mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩得到粗制残余物。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(1.5:8.5)来纯化,得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸乙基酯(250mg,0.463mmol,16.85%收率)。LC-MS m/z 536.16$(M+H)^+$,3.18min(保留时间)。

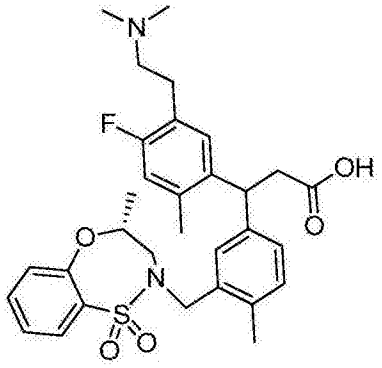
[2679] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸

[2680] 

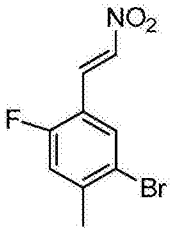
[2681] 向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸乙基酯(310mg,0.579mmol)的EtOH(10mL)中加入10%NaOH溶液(10mL,0.579mmol)并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物减压浓缩,用1N HCl溶液酸化最高至pH=4并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制化合物。将粗制化合物用Et_2O洗涤并真空干燥得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(邻甲苯基)戊酸(110mg,0.214mmol,37.0%收率)。LC-MS m/z508.15$(M+H)^+$,2.76min(保留时间)。

[2682] 实施例171

[2683] 3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

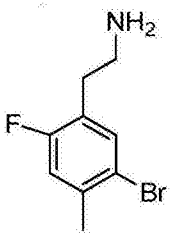
[2684] 

[2685] (E)-1-溴-4-氟-2-甲基-5-(2-硝基乙烯基)苯

[2686] 

[2687] 向5-溴-2-氟-4-甲基苯甲醛(500mg,2.304mmol)的硝基甲烷(3mL,55.6mmol)溶液中加入NH_4OAc(53.3mg,0.691mmol)并将反应混合物在微波中加热至90℃,保持20min。将反应混合物浓缩得到粗制化合物。将粗制化合物用0.5%EtOAc/己烷纯化。将洗脱出的馏分浓缩得到(E)-1-溴-4-氟-2-甲基-5-(2-硝基乙烯基)苯(150mg,0.510mmol,22.16%收率)。LC-MS m/z259$(M+H)^+$,3.98min(保留时间)。

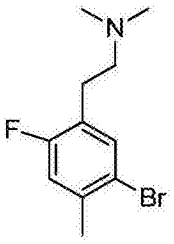
[2688] 2-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)乙胺

[2689] 

[2690] 在0℃,向(E)-1-溴-4-氟-2-甲基-5-(2-硝基乙烯基)苯(400mg,1.538mmol)的THF溶液中加入LAH(117mg,3.08mmol),将反应混合物加热至回流,保持3h。将反应混合物用饱

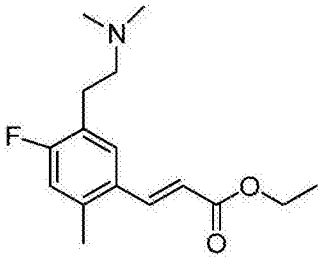
和Na_2SO_4溶液淬灭并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制2-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)乙胺(250mg,0.339mmol,22.06%收率)。LC-MSm/z 232$(M+H)^+$,1.60min(保留时间)。

[2691] 2-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基乙胺

[2692] 

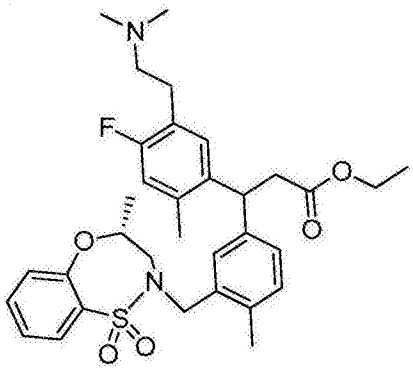
[2693] 在0℃,向2-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基乙胺(350mg,1.345mmol,26.0%收率)的DMF(10mL)溶液中加入NaH(0.248g,10.34mmol)并搅拌30min。然后滴加MeI(0.970mL,15.51mmol)并使其在室温搅拌2h。将反应混合物用冰淬灭并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用冰冷却的水(3x 50mL)、盐水(75mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制化合物。将粗制残余物用8%EtOAc/已烷纯化得到2-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基乙胺(350mg,1.345mmol,26.0%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.99(d,1H),6.95(d,1H),3.08(m,2H),2.92(m,2H),2.70(s,6H),2.38(s,3H)。

[2694] (E)-3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯

[2695] 

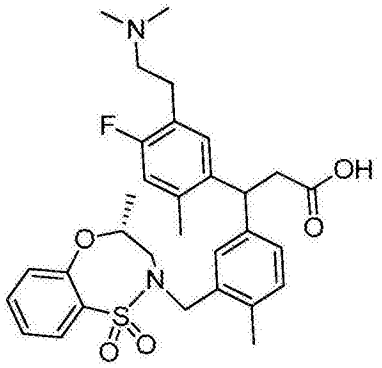
[2696] 向2-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基乙胺(350mg,1.345mmol)的DMF(3mL)溶液中加入三-邻甲苯基膦(123mg,0.404mmol)、丙烯酸乙基酯(673mg,6.73mmol)和DIPEA(0.940mL,5.38mmol)。将反应混合物脱气15min,然后在氩气下加入$Pd(OAc)_2$(45.3mg,0.202mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌3h。将反应混合物用冰冷却的水淬灭并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用冰冷却的水(2x 50)和盐水(50mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层,得到粗制化合物。将粗制残余物用MeOH:DCM(0.2:0.8)纯化。将洗脱出的馏分减压浓缩得到(E)-3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(190mg,0.579mmol,43.0%收率)。LC-MS m/z 280$(M+H)^+$,1.68min(保留时间)。

[2697] 3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2698] 

[2699] 在室温，向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(190mg,0.429mmol)的1,4-二噁烷(2mL)溶液中加入(E)-3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(120mg,0.429mmol)、TEA(0.179mL,1.286mmol)和水(2mL)。将反应混合物用氩气脱气10min，然后在氩气下加入[RhCl(cod)]$_2$(21.13mg,0.043mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌6h。将反应混合物冷却至室温，用硅藻土过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液用水(30mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。将粗制残余物用5%MeOH/DCM作为洗脱剂纯化。将洗脱出的馏分减压浓缩得到3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(120mg,0.177mmol,41.2%收率)。LC-MS m/z 597.05$(M+H)^+$,2.28min(保留时间)。

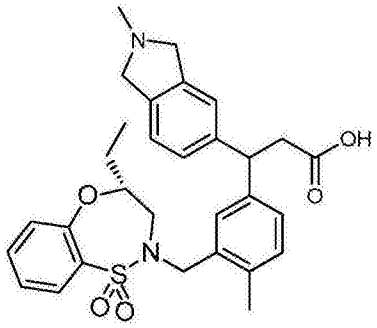
[2700] 3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2701] 

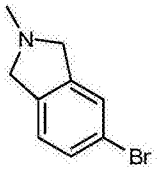
[2702] 向3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(120mg,0.201mmol)的EtOH(5mL)溶液中加入10%NaOH溶液(5mL,0.201mmol)并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物减压浓缩。将残余物加至冰冷却的水中，用1N HCl酸化并用EtOAc(3x 20mL)萃取。有机层用盐水溶液(15mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将残余物通过制备性HPLC来纯化，得到3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(35mg,0.061mmol,77%收率)。LC-MS m/z568.9$(M+H)^+$,3.19min(保留时间)。

[2703] 实施例172

[2704] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙酸

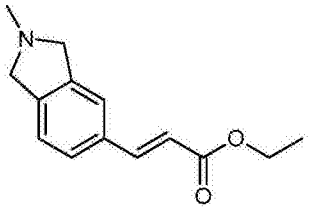
[2705] 

[2706] 5-溴-2-甲基异二氢吲哚

[2707] 

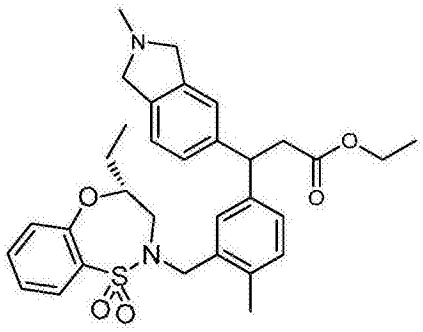
[2708] 向5-溴异二氢吲哚(1.5g,7.57mmol)的甲酸(12mL)溶液中加入甲醛(3mL,109mmol)并将反应混合物在微波小瓶中加热至150℃,保持15min。将反应混合物减压浓缩。将残余物用饱和碳酸氢盐溶液中和至最高pH 7并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用无水Na_2SO_4干燥有机层,浓缩得到粗制残余物。纯化粗制残余物,使用3%MeOH/DCM作为洗脱剂,得到5-溴-2-甲基异二氢吲哚(900mg,3.75mmol,49.5%收率)。LC-MS m/z 211.8$(M+H)^+$,1.15min(保留时间)。

[2709] (E)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙烯酸乙基酯

[2710] 

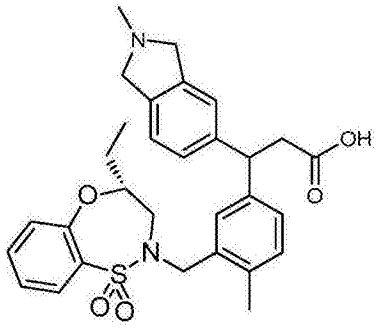
[2711] 向5-溴-2-甲基异二氢吲哚(900mg,4.24mmol)的DMF(15mL)溶液中加入三-邻甲苯基膦(387mg,1.273mmol)、丙烯酸乙基酯(2124mg,21.22mmol)、DIPEA(2.96mL,16.97mmol)。将反应混合物脱气15min,然后在氩气下加入$Pd(OAc)_2$(143mg,0.637mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,用硅藻土过滤并用EtOAc(30mL)洗涤。将滤液用冰冷却的水稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用冷水(3x 40mL)和盐水(50mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩得到粗制残余物。将粗制残余物用3%MeOH/DCM作为洗脱剂进行纯化,得到(E)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙烯酸乙基酯(350mg,1.426mmol,33.6%收率)。LC-MS m/z 232$(M+H)^+$,1.33min(保留时间)。

[2712] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙酸乙基酯

[2713] 

[2714] 在室温，向(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(692mg,1.513mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入(E)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙烯酸乙基酯(350mg,1.513mmol)、TEA(0.633mL,4.54mmol)和水(5mL)。将反应混合物用氩气脱气10min，然后在氩气下加入[RhCl(cod)]$_2$(74.6mg,0.151mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16h。将反应混合物冷却至室温，用硅藻土过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。将有机层用水、盐水(30mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制残余物。将粗制残余物用5%MeOH/DCM作为洗脱剂进行纯化，得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙酸乙基酯(170mg,0.236mmol,15.60%收率)LC-MS m/z563.17(M+H)$^+$,3.83min(保留时间)。

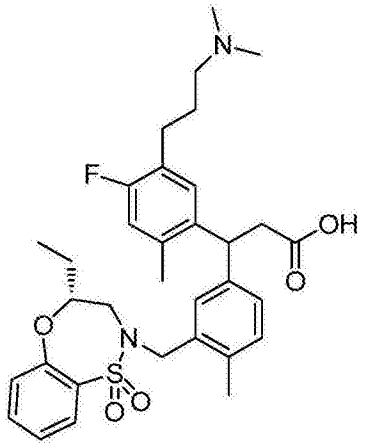
[2715] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙酸

[2716] 

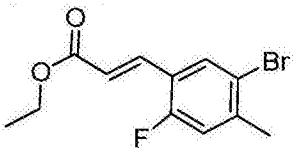
[2717] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙酸乙基酯(170mg,0.302mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入10%NaOH溶液(5mL,0.302mmol)并在室温搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并将残余物用冰稀释并用1N HCl酸化至pH 2。将水层用EtOAc(3x30mL)萃取并将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并浓缩，得到粗制化合物。将粗制残余物先后用Et_2O和正戊烷洗涤并真空干燥，得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基异二氢吲哚-5-基)丙酸(80mg,0.146mmol,48.3%收率)。LC-MS m/z 534.8(M+H)$^+$,3.14min(保留时间)。

[2718] 实施例173

[2719] 3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

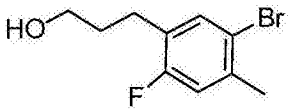
[2720] 

[2721] (E)-3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙烯酸乙基酯

[2722] 

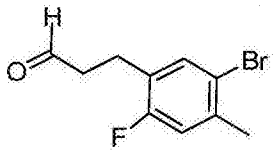
[2723] 向NaH(0.663g,27.6mmol)于THF(50mL)中的悬浮液中加入膦酰乙酸三乙基酯(4.80mL,23.96mmol)并搅拌30min。然后加入5-溴-2-氟-4-甲基苯甲醛(4g,18.43mmol)的THF溶液并在室温搅拌2h。将反应混合物用冰淬灭并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,得到(E)-3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(3g,8.42mmol,45.7%收率)。LC-MS m/z 286.88$(M+H)^+$,2.94min(保留时间)。

[2724] 3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙-1-醇

[2725] 

[2726] 在0℃,向(E)-3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(4.2g,14.63mmol)的THF(40mL)溶液中加入三乙基硼氢化锂(superhydride)(43.9mL,43.9mmol)并使其温热至室温。将反应混合物搅拌16h,之后将反应混合物用冰淬灭并用EtOAc(3x 80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制化合物。将粗制残余物通过柱色谱法纯化,使用2%EtOAc/己烷作为洗脱剂。浓缩洗脱出的馏分,得到3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙-1-醇(2g,8.09mmol,55.3%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.38(d,1H),6.90(d,1H),3.70(m,2H),2.70(t,2H),2.35(s,3H),1.89(m,2H),1.30(m,1H)。

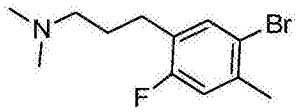
[2727] 3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙醛

[2728] 

[2729] 在0℃,向3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙-1-醇(2g,8.09mmol)的DCM(20mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(6.87g,16.19mmol)并使反应混合物温热至室温,搅拌1h。将反应混合物用硅藻土过滤并用DCM洗涤。浓缩滤液得到粗制残余物。将粗制残余物通过柱色谱法纯化,使用5%EtOAc/己烷作为洗脱剂,得到3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙醛(800mg,3.26mmol,40.3%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.80(s,1H),7.35(d,1H),6.90(d,

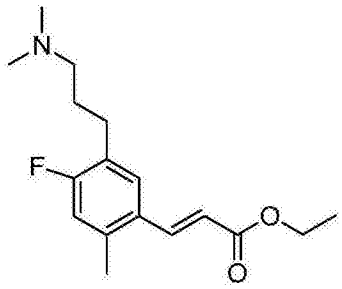
1H),2.94(m,2H),2.77(m,2H),2.35(s,3H)。

[2730] 3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基丙-1-胺

[2731] 

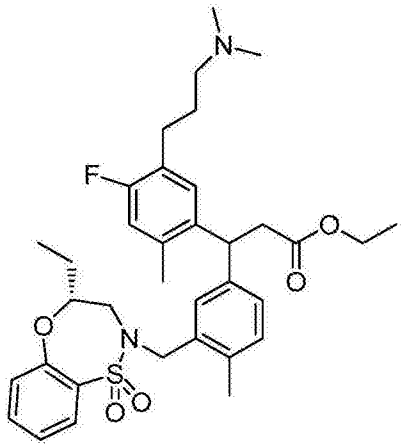
[2732] 向3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)丙醛(800mg,3.26mmol)的THF(10mL)溶液中加入二甲胺(3.26mL,6.53mmol)和AcOH(0.037mL,0.653mmol),在室温搅拌30min。冷却反应混合物至0℃,加入Na(OAc)$_3$BH(1384mg,6.53mmol)并使反应混合物温热至室温,搅拌5h。将反应混合物用饱和碳酸氢盐溶液淬灭并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制残余物。将粗制残余物通过柱色谱法纯化,使用80%EtOAc/己烷作为洗脱剂,得到3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基丙-1-胺(500mg,1.824mmol,55.9%收率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.37(d,1H),6.90(d,1H),2.61(m,2H),2.41(m,2H),2.32(m,9H),1.72(m,2H)。

[2733] (E)-3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯

[2734] 

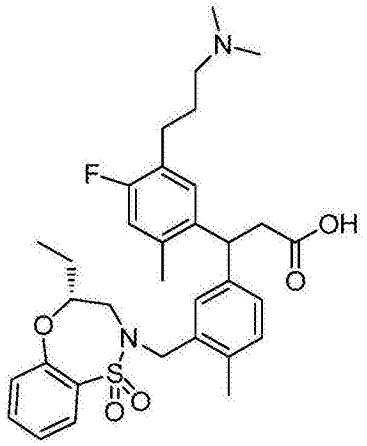
[2735] 向3-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基丙-1-胺(550mg,2.006mmol)的DMF(15mL)溶液中加入三-邻甲苯基膦(183mg,0.602mmol)、丙烯酸乙基酯(1004mg,10.03mmol)、DIPEA(1.401mL,8.02mmol)。将反应混合物脱气15min,然后在氩气下加入Pd(OAc)$_2$(67.6mg,0.301mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,用硅藻土过滤并用EtOAc(30mL)洗涤。滤液用冰冷却的水稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用冷水(3x 40mL)和盐水(50mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩得到粗制残余物。将粗制化合物用3%MeOH/DCM作为洗脱剂进行纯化,得到(E)-3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(350mg,1.037mmol,51.7%收率)。LC-MS m/z 294.10$(M+H)^+$,1.79min(保留时间)。

[2736] 3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2737] 

[2738] 在室温，向(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(546mg,1.193mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入(E)-3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(350mg,1.193mmol)、TEA(0.499mL,3.58mmol)和水(5mL)。将反应混合物用氩气脱气10min，然后氩气下加入[RhCl(cod)]$_2$(58.8mg,0.119mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16h。将反应混合物冷却至室温，用硅藻土过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。将有机层用水、盐水(30mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩，得到粗制残余物。将粗制残余物用5%MeOH/DCM作为洗脱剂进行纯化，得到3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(210mg,0.308mmol,25.8%收率)。LC-MS m/z 625.12 $(M+H)^+$,2.47min(保留时间)。

[2739] 3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

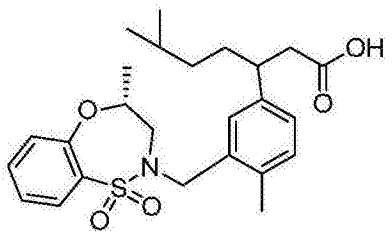
[2740] 

[2741] 向3-(5-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(210mg,0.336mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入10%NaOH溶液(13.44mg,0.336mmol)并在室温搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并将残余物用冰稀释，用1N HCl溶液酸化至pH 2。将水层用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制残余物。将该粗制残余物用Et_2O洗涤，然后用正戊烷洗涤并真空干燥，得到3-(5-(3-

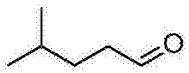
(二甲基氨基)丙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(90mg,0.144mmol,42.9%收率)。LC-MS m/z 596.90(M+H)$^+$,3.33min(保留时间)。

[2742] 实施例174

[2743] 6-甲基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)庚酸

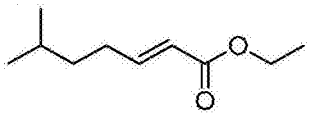
[2744] 

[2745] 4-甲基戊醛

[2746] 

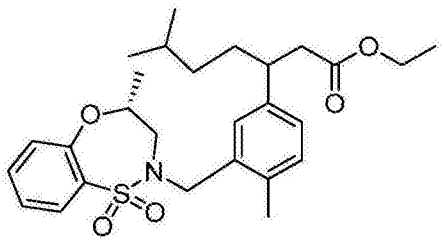
[2747] 向4-甲基戊烷-1-醇(2g,19.57mmol)的DCM(20mL)溶液中逐份加入PCC(10.55g,48.9mmol)并在25℃搅拌3h。将反应混合物用硅藻土过滤并用DCM(50mL)洗涤。真空蒸发滤液得到4-甲基戊醛(1.2g,11.98mmol,61.2%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.70(s,1H),4.00(t,1H),2.42(t,2H),2.30(t,1H),2.20(t,1H),1.52(m,3H),1.45(m,3H)。

[2748] (E)-6-甲基庚-2-烯酸乙基酯

[2749] 

[2750] 在0℃,向NaH(0.958g,23.96mmol)于THF(20mL)中的悬浮液中加入2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙基酯(4.03g,17.97mmol)并搅拌30min。然后向反应混合物中加入4-甲基戊醛(1.2g,11.98mmol)的THF(20mL)溶液并搅拌2h。将反应混合物用冰水(50mL)稀释并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。粗制残余物在快速柱色谱上使用10%EtOAc/己烷纯化,得到(E)-6-甲基庚-2-烯酸乙基酯(400mg,2.350mmol,19.61%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 6.90(m,2H),5.88(d,1H),4.10(m,3H),2.20(m,3H),1.52(m,3H),1.30(m,3H),1.20(m,3H)。

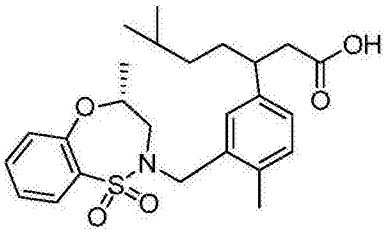
[2751] 6-甲基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)庚酸乙基酯

[2752] 

[2753] 向(E)-6-甲基庚-2-烯酸乙基酯(400mg,2.350mmol)和(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧

杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(1563mg,3.52mmol)的1,4-二噁烷(5mL)和水(5mL)溶液中加入Et_3N(0.982mL,7.05mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(73.8mg,0.352mmol)。将反应混合物用氩气脱气10min,然后在微波辐射下在150℃搅拌1.5h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用40%EtOAc/己烷作为溶剂来纯化,得到6-甲基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)庚酸乙基酯(150mg,0.308mmol,13.09%收率)。^1H NMR(DMSO-d_6)δ:7.79(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.66(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.36(td,J=7.6,1.2Hz,1H),7.30(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),7.17-7.08(m,2H),7.08-7.02(m,1H),4.52-4.39(m,2H),3.93(qdd,J=7.1,4.5,2.7Hz,2H),3.83(dd,J=14.1,10.1Hz,1H),3.66(dt,J=16.0,8.8Hz,1H),2.87(dd,J=14.8,7.0Hz,2H),2.62(dd,J=15.1,6.4Hz,1H),2.48-2.41(m,1H),2.25(d,J=3.3Hz,3H),1.64-1.36(m,3H),1.28(d,J=6.3Hz,3H),1.25(s,1H),1.05(q,J=7.3Hz,4H),0.80-0.72(m,6H)。

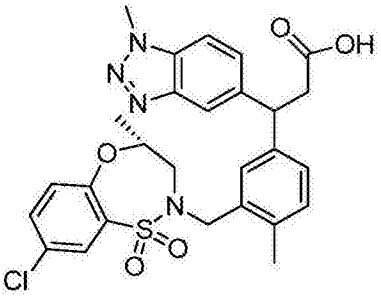
[2754] 6-甲基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)庚酸

[2755] 

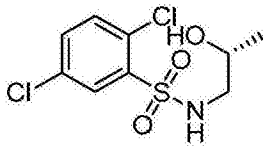
[2756] 向6-甲基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)庚酸乙基酯(150mg,0.308mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入NaOH(0.154mL,0.308mmol)并在25℃搅拌2h。将反应混合物真空浓缩。冷却残余物并用1N HCl溶液酸化至pH=3得到固体,过滤该固体,用水洗涤并干燥得到6-甲基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)庚酸(65mg,0.138mmol,44.8%收率)。LC-MS m/z 457.90$(M+H)^+$,3.26min(保留时间)。

[2757] 实施例175

[2758] 3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

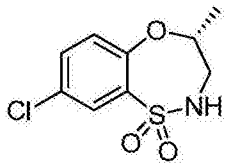
[2759] 

[2760] (R)-2,5-二氯-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺

[2761] 

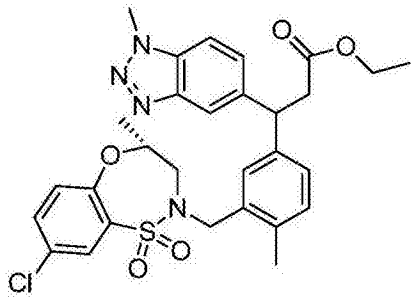
[2762] 在25℃,向(R)-1-氨基丙-2-醇(0.612g,8.15mmol)的THF(20mL)和水(5mL)溶液中同时加入K_2CO_3(1.126g,8.15mmol)和2,5-二氯苯-1-磺酰氯(2g,8.15mmol)并搅拌16h。将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。粗制产物通过快速柱色谱法纯化并用Hex/EtOAc(6:4)洗脱,得到(R)-2,5-二氯-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(2g,7.04mmol,86%收率)。LC-MSm/z 283$(M+H)^+$,3.07min(保留时间)。

[2763] (R)-8-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[2764] 

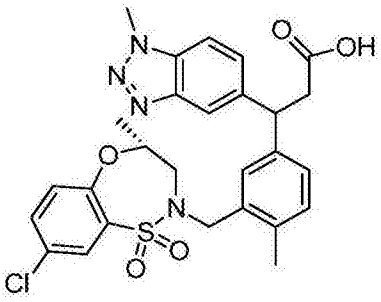
[2765] 在室温,向(R)-2,5-二氯-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(2g,7.04mmol)的二甲基亚砜(DMSO)(20mL)溶液中加入KOt-Bu(1.580g,14.08mmol)并在80℃搅拌4h。冷却反应混合物至0℃,用水和1N HCl溶液稀释并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:已烷(3:7)来纯化,得到(R)-8-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(1.3g,5.16mmol,73.4%收率)。LC-MS m/z 248$(M+H)^+$,2.02min(保留时间)。

[2766] 3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2767] 

[2768] 在0℃,向(R)-8-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(421mg,1.698mmol)和3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(500mg,1.415mmol)的THF(10mL)溶液中加入三苯基膦(445mg,1.698mmol)和DEAD(0.448mL,2.83mmol)并搅拌4h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:已烷(4:6)来纯化,得到3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(300mg,0.490mmol,34.7%收率)。LC-MS m/z 583.2$(M+H)^+$,2.86min(保留时间)。

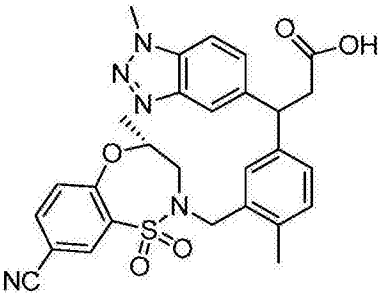
[2769] 3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2770] 

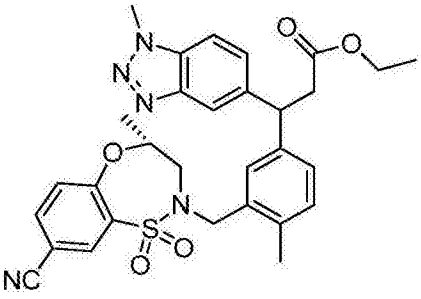
[2771] 向3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(150mg,0.257mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入NaOH(0.129mL,0.257mmol)并在25℃搅拌2h。将反应混合物真空浓缩。冷却残余物并用1N HCl溶液酸化直至pH 2,过滤所得固体,用水洗涤并干燥得到粗制产物。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用MeOH:DCM(1:9)作为溶剂来纯化,得到3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(70mg,0.122mmol,47.2%收率)。LC-MS m/z 555.2(M+H)$^+$,2.55min(保留时间)。

[2772] 实施例176

[2773] 3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2774] 

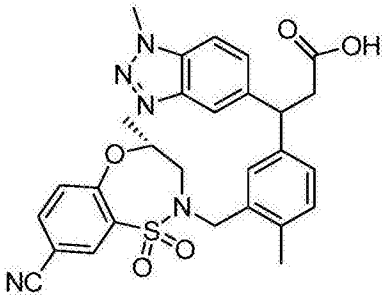
[2775] 3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2776] 

[2777] 将3-(3-(((R)-8-氯-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基

酯(500mg,0.857mmol)、氰化锌(0.43g,0.857mmol),N,N,N',N'-四甲基乙二胺(0.647mL,4.29mmol)和Xantphos(49.6mg,0.086mmol)于DMF(10mL)中的混合物用氩气脱气20min。然后向反应混合物中加入$Pd_2(dba)_3$(79mg,0.086mmol)并在微波反应器中在140℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并用盐水(20mL)稀释,用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(5:5)作为溶剂来纯化,得到3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(70mg,0.115mmol,13.36%收率)。LC-MS m/z 574.2$(M+H)^+$,2.63min(保留时间)。

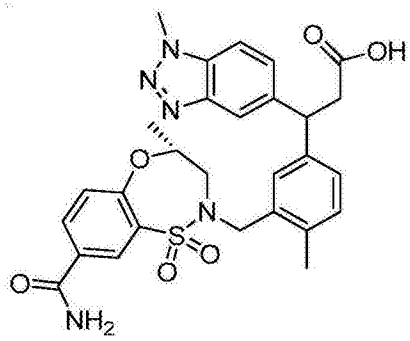
[2778] 3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2779] 

[2780] 在25℃,向3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(150mg,0.261mmol)的EtOH(3mL)溶液中加入NaOH(0.150mL,0.300mmol)并搅拌2h。将反应混合物浓缩并将残余物用冰水稀释,用2N HCl溶液酸化至pH 2并用$CHCl_3$(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。粗制残余物首先通过快速柱色谱法(使用MeOH:$CHCl_3$(0.5:9.5)作为溶剂)纯化,然后通过制备性HPLC纯化,得到3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(12mg,0.022mmol,8.27%收率)。LC-MSm/z 545.9$(M+H)^+$,2.98min(保留时间)。

[2781] 实施例177

[2782] 3-(3-(((R)-8-氨基甲酰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[2783] 

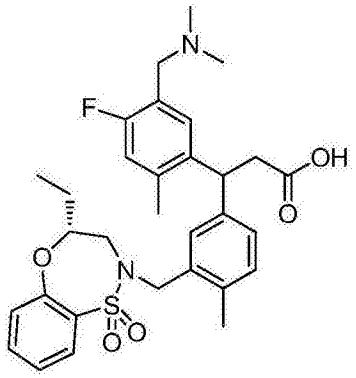
[2784] 在25℃,向3-(3-(((R)-8-氰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,

5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(150mg,0.261mmol)的EtOH(3mL)溶液中加入NaOH(0.150mL,0.300mmol)并搅拌2h。将反应混合物浓缩并将残余物用冰水稀释,用2N HCl溶液酸化至pH 2并用$CHCl_3$(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用MeOH:$CHCl_3$(1:9)来纯化,得到3-(3-(((R)-8-氨基甲酰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(35mg,0.049mmol,18.87%收率)LC-MS m/z 563.9$(M+H)^+$,2.69min(保留时间)。

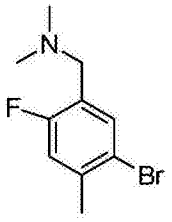
[2785] 将3-(3-(((R)-8-氨基甲酰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(35mg,0.062mmol)在快速柱色谱上通过使用MeOH:$CHCl_3$(1:9)作为溶剂再次纯化,得到3-(3-(((R)-8-氨基甲酰基-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(18mg,0.031mmol,49.8%收率)。LC-MS m/z 563.9$(M+H)^+$,2.74min(保留时间)。

[2786] 实施例178

[2787] 3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

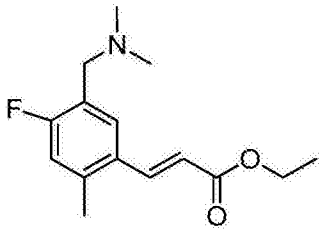
[2788] 

[2789] 1-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺

[2790] 

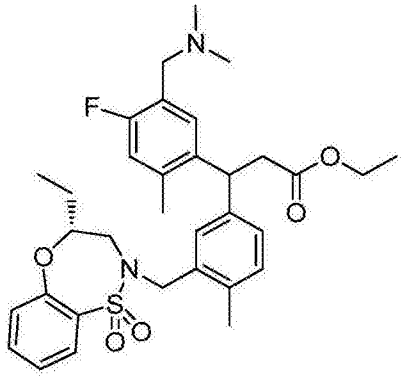
[2791] 在5℃,向5-溴-2-氟-4-甲基苯甲醛(1.0g,4.61mmol),二甲胺(4.61mL,9.22mmol)和AcOH(0.053mL,0.922mmol)的THF(20mL)溶液中加入$Na(OAc)_3BH$(1.953g,9.22mmol)并在25℃搅拌5h。将反应混合物用$NaHCO_3$稀释并用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(5:5)作为溶剂来纯化,得到1-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺(800mg,3.09mmol,67.1%收率)。LC-MS m/z 246.02$(M+H)^+$,1.32min(保留时间)。

[2792] (E)-3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯

[2793] 

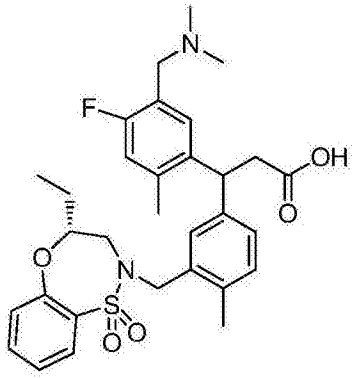
[2794] 向1-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-N,N-二甲基甲胺(800mg,3.25mmol)的DMF(15mL)溶液中加入三-邻甲苯基膦(297mg,0.975mmol)、丙烯酸乙基酯(1627mg,16.25mmol)和DIPEA(2.271mL,13.00mmol)。将反应混合物脱气30min,氮气环境中加入$Pd(OAc)_2$(109mg,0.488mmol)。将反应混合物加热至90℃,保持2h。将反应混合物用冷水稀释并用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机层用冷水(3x 100mL)洗涤、用盐水(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(5:5)作为溶剂来纯化,得到(E)-3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(560mg,2.111mmol,64.9%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.90(d,1H),7.55(d,1H),6.90(d,1H),6.32(d,1H),4.27(q,2H),3.47(s,2H),2.41(s,3H),2.27(s,6H),1.35(t,3H)。

[2795] 3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2796] 

[2797] 向(E)-3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(560mg,2.111mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(965mg,2.111mmol)、TEA(0.883mL,6.33mmol)和水(5.00mL)。将反应混合物脱气30min,然后氮气环境中加入$[RhCl(cod)]_2$(104mg,0.211mmol)。将反应混合物加热至90℃,保持16h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩得到粗制残余物。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用MeOH:DCM(0.3:0.7)作为溶剂来纯化。将洗脱出的馏分浓缩得到3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(310mg,0.468mmol,22.18%收率)。LC-MS m/z 597.1$(M+H)^+$,2.47min(保留时间)。

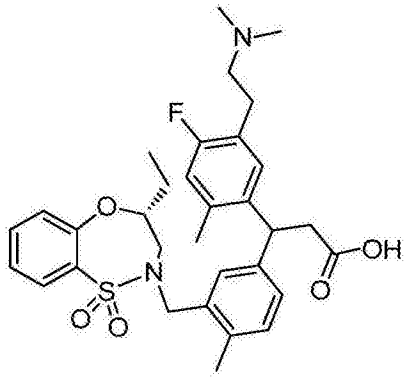
[2798] 3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2799] 

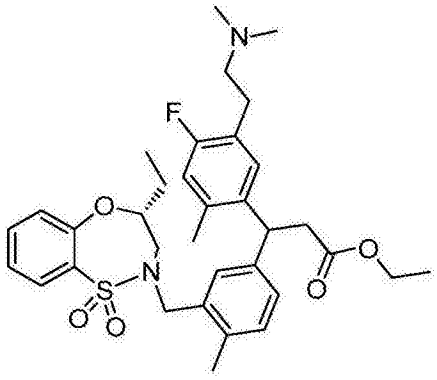
[2800] 向3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(310mg,0.519mmol)的EtOH(5mL)溶液中加入10%NaOH(20.78mg,0.519mmol)并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并用冰稀释。将反应混合物用1N HCl酸化至pH 2并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩得到粗制残余物。所得残余物用正戊烷洗涤,过滤并真空干燥得到3-(5-((二甲基氨基)甲基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(150mg,0.255mmol,49.0%收率)。LC-MS m/z569.28(M+H)$^+$,2.03min(保留时间)。

[2801] 实施例179

[2802] 3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

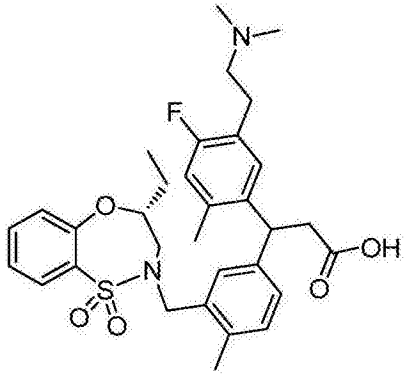
[2803] 

[2804] 3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2805] 

[2806] 在室温，向(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(278mg,0.609mmol)的1,4-二噁烷(2mL)溶液中加入(E)-3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)丙烯酸乙基酯(170mg,0.609mmol)、TEA(0.085mL,0.609mmol)和水(2mL)。将反应混合物用氩气脱气10min，然后氩气下加入[RhCl(cod)]$_2$(300mg,0.609mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16h。将反应混合物冷却至室温，使其经过硅藻土床并用EtOAc洗涤。将有机层用水和盐水洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩得到粗制残余物。将粗制残余物用5%MeOH/DCM作为洗脱剂进行纯化，得到3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(100mg,0.160mmol,26.4%收率)。LC-MS m/z 611.15$(M+H)^+$，2.32min(保留时间)。

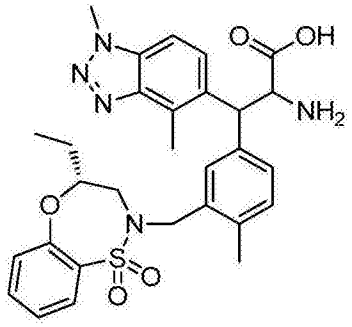
[2807] 3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2808] 

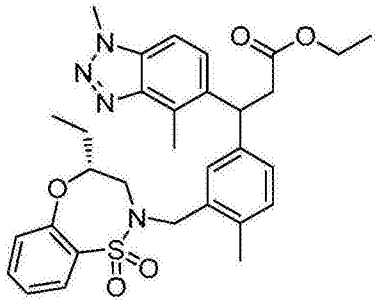
[2809] 向3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(100mg,0.164mmol)的EtOH(5mL)溶液中加入10%NaOH溶液(5mL,0.164mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。浓缩反应混合物并将残余物用冰稀释，用1N HCl溶液酸化至pH=2并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层并浓缩得到3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-氟-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(55mg,0.093mmol,56.6%收率)。LC-MS m/z 583.21$(M+H)^+$,2.06min(保留时间)。

[2810] 实施例180

[2811] 2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

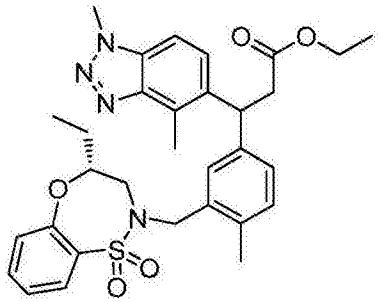
[2812] 

[2813] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2814] 

[2815] 在室温,向(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(500mg,2.039mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(932mg,2.039mmol)、TEA(0.852mL,6.12mmol)和水(5mL)。将反应混合物用氩气脱气10min,然后在氩气下加入$[RhCl(cod)]_2$(101mg,0.204mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16h。冷却反应混合物至30℃,用水稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩得到粗制残余物。将粗制残余物通过柱色谱法使用50%EtOAc/己烷作为洗脱剂进行纯化。将洗脱出的馏分减压浓缩得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(500mg,0.815mmol,40.0%收率)。LC-MS m/z 577.40$(M+H)^+$,2.97min(保留时间)。

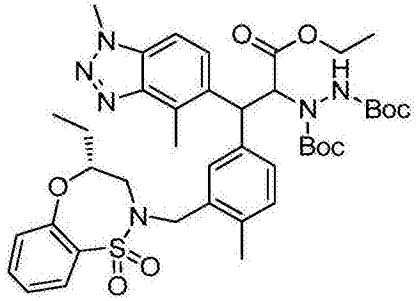
[2816] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2817] 

[2818] 在-78℃,向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(500mg,0.867mmol)的THF(15mL)溶液中加入LiHMDS(2.167mL,2.167mmol)并在

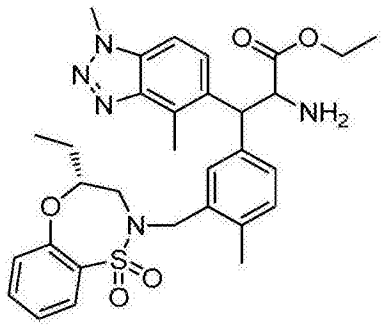
相同温度搅拌1h。然后加入(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁基酯(399mg,1.734mmol)并在-78℃搅拌1h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取,用盐水溶液(50mL)洗涤。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩得到粗制残余物。粗制残余物通过柱色谱法使用1%MeOH/DCM作为洗脱剂来纯化,得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(280mg,0.239mmol,27.5%收率)。LC-MS m/z 577.39$(M+H)^+$,2.71min(保留时间)。

[2819] 1-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙氧基-1-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-氧代丙-2-基)肼-1,2-二甲酸二叔丁基酯

[2820] 

[2821] 在25℃,向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(280mg,0.486mmol)的THF(15mL)溶液中加入LiHMDS(1.457mL,1.457mmol)并搅拌1h。在相同温度,加入(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁基酯(224mg,0.971mmol)并在-78℃搅拌1h,然后使其温热至25℃。将反应混合物在25℃搅拌48h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗制残余物1-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙氧基-1-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-氧代丙-2-基)肼-1,2-二甲酸二叔丁基酯(200mg,0.151mmol,31.1%收率)。LC-MS m/z 807.15$(M+H)^+$,2.95min(保留时间)。

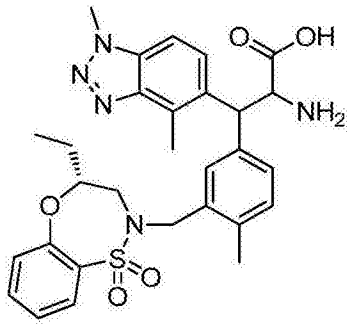
[2822] 2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2823] 

[2824] 向1-(1-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-乙氧基-1-(3-(((R)-4-

乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-氧代丙-2-基)肼-1,2-二甲酸二叔丁基酯(200mg,0.248mmol)的DCM(1mL)溶液中加入TFA(0.5mL,6.49mmol)并搅拌2h,之后减压蒸发溶剂。将粗制产物重新溶解在MeOH(1.000mL)中并在氮气环境中缓慢加入兰尼镍(10mg,0.248mmol)。给烧瓶充满氢气(氢气球压)并将该烧瓶浸在超声浴中在室温超声处理4h。然后将反应混合物用硅藻土过滤并用MeOH(5mL)洗涤。真空蒸发滤液的溶剂。将残余物溶解在EtOAc(20mL)中并用10%Na_2CO_3水溶液(2x10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空蒸发溶剂。将粗制残余物在快速柱色谱上通过使用1%MeOH/DCM作为洗脱剂来纯化,得到2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(130mg,0.174mmol,70.4%收率)。LC-MS m/z 592.44$(M+H)^+$,2.05min(保留时间)。

[2825] 2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2826] 

[2827] 实施方案1:

[2828] 向2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(130mg,0.220mmol)的EtOH(3mL)溶液中加入NaOH(2mL,4.00mmol)并在25℃搅拌2h。然后将反应混合物用1N HCl溶液稀释(至pH 4),过滤所得固体并充分干燥,得到粗制2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸。

[2829] 实施方案2:

[2830] 向2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(75mg,0.127mmol)的EtOH(3mL)溶液中加入NaOH(2mL,4.00mmol)并在25℃搅拌2h。将反应混合物减压浓缩,然后用1N HCl溶液中和。过滤析出的固体并真空干燥该固体得到粗制2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸。

[2831] 将上面的粗制产物合并并在快速柱色谱上使用MeOH/DCM纯化,得到纯的2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(50mg,0.076mmol,

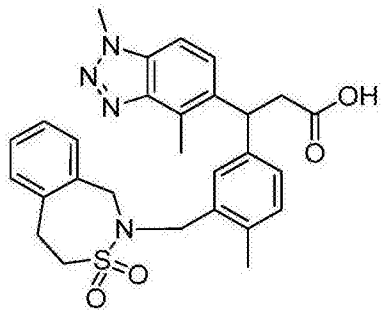
34.6%收率)。LC-MS m/z 564.35(M+H)$^+$,1.85min(保留时间)。

[2832] 最终纯化:

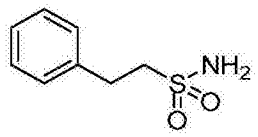
[2833] 在25℃,向2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(50mg,0.089mmol)于DCM(1mL)中的混合物中加入TFA(8.20μL,0.106mmol)并搅拌2h。将反应混合物浓缩并将残余物通过制备性HPLC来纯化,得到2-氨基-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸三氟乙酸盐(40mg,0.058mmol,65.5%收率)LC-MS m/z 564(M+H)$^+$,3.95min(保留时间)。

[2834] 实施例181

[2835] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化-4,5-二氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

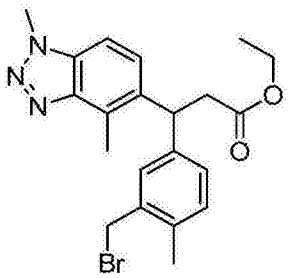
[2836] 

[2837] 2-苯基乙烷磺酰胺

[2838] 

[2839] 将2-苯基乙磺酰氯(900mg,4.40mmol)的THF(30mL)溶液冷却降至-20℃,然后将其加至NH_4OH溶液(3.42mL,21.99mmol)中。将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用EtOAc(50mL)萃取,干燥并浓缩得到2-苯基乙烷磺酰胺(670mg,2.63mmol,59.7%收率),其不经纯化即使用。LC-MS m/z203.1(M+NH_4)$^+$,1.41min(保留时间)。

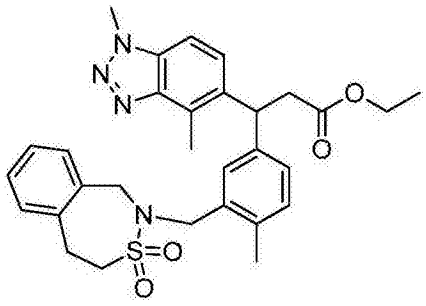
[2840] 3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[2841] 

[2842] 在氮气中和在0℃,将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(2.4g,6.53mmol)的DCM(30mL)溶液缓慢加至PBr3(0.924mL,9.80mmol)/DCM(30mL)中。将反应混合物在0℃搅拌0.5h。将反应混合物倒在20mL

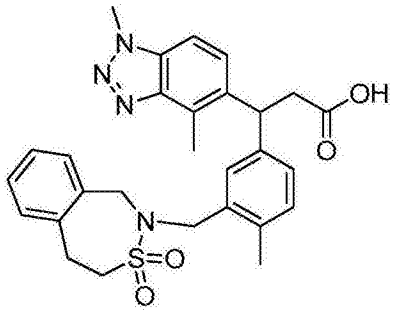
冰水中。将混合物用20mLEtOAc(3X)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩得到粗制3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(1.1g,2.388mmol,36.6%收率)，不经进一步纯化即获得该产物。LC-MS m/z 430$(M+H)^+$,1.80min(保留时间)。

[2843] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化-4,5-二氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2844] 

[2845] 向1,2,4,5-四氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬3,3-二氧化物(40mg,0.203mmol)的CH_3CN(1mL)溶液中加入3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(87mg,0.203mmol)和K_2CO_3(33.6mg,0.243mmol)。将混合物在80℃搅拌2h。将混合物用10mL水淬灭并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用Na_2SO干燥，过滤并浓缩得到粗制3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化-4,5-二氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(120mg,0.194mmol,95%收率)，不经进一步纯化。LC-MS m/z 547$(M+H)^+$,1.84min(保留时间)。

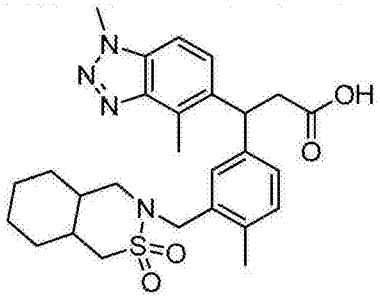
[2846] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化-4,5-二氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2847] 

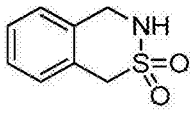
[2848] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化-4,5-二氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(120mg,0.220mmol)的THF(2mL)溶液中加入NaOH(10.54mg,0.263mmol)的水(1mL)溶液。将其在15℃搅拌24h。将混合物加至HCl的水溶液中直至pH小于6。过滤所得产物得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化-4,5-二氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(100mg,0.178mmol,81%收率)。LC-MS m/z 519$(M+H)^+$,1.62min(保留时间)。

[2849] 实施例182

[2850] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化六氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

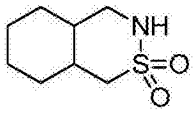
[2851] 

[2852] 3,4-二氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪2,2-二氧化物

[2853] 

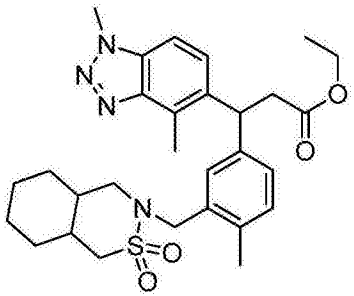
[2854] 将苯基甲烷磺酰胺(2.63g,15.36mmol)的甲烷磺酸(4mL,61.6mmol)和AcOH(0.6mL,10.48mmol)溶液加至1,3,5-三噁烷(0.461g,5.12mmol)的TFA(1mL,12.98mmol)溶液中。将混合物在35℃搅拌3h。向反应混合物中加入水并用氯仿萃取。将有机层用水和$NaHCO_3$的饱和水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化(氯仿:甲醇,100:1)得到3,4-二氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪2,2-二氧化物(2.6g,13.41mmol,87%收率)。LC-MS m/z 184 $(M+H)^+$,1.01min(保留时间)。

[2855] 八氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪2,2-二氧化物

[2856] 

[2857] 向3,4-二氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪2,2-二氧化物(1g,5.46mmol)的AcOH(100mL)溶液中加入10%Pd/C(0.581g,0.546mmol)。将混合物在70MPa的氢气中在70℃搅拌8h。将反应混合物过滤并浓缩。将粗制产物通过制备性HPLC纯化得到八氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪2,2-二氧化物(400mg,2.113mmol,38.7%收率)。LC-MS m/z 190 $(M+H)^+$,1.47min(保留时间)。

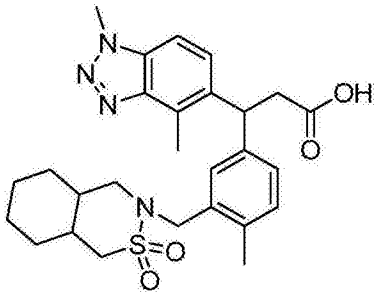
[2858] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化六氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2859] 

[2860] 向八氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪2,2-二氧化物(100mg,0.528mmol)的DMF(3mL)溶液中加入3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(227mg,0.528mmol)和60%NaH(25.4mg,0.634mmol)。将混合物在80℃搅拌2h。将其加至水中并用EtOAc(20mL x 3)萃取,得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化六氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

乙基酯(280mg,0.187mmol,35.5%收率)。LC-MS m/z 539(M+H)$^+$,1.94min(保留时间)。

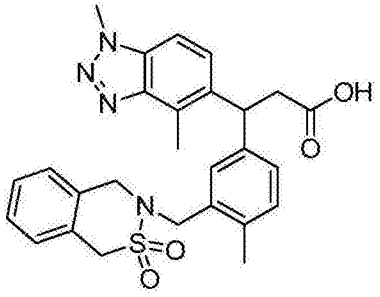
[2861] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化六氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2862] 

[2863] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化六氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(280mg,0.520mmol)的THF(2mL)溶液中加入NaOH(24.95mg,0.624mmol)的水(1mL)溶液。将其在15℃将搅拌24h。减压除去溶剂并用2N HCl将残余物调整至pH 6。过滤混合物,收集析出物并干燥,得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化六氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(70mg,0.134mmol,25.7%收率)。LC-MS m/z 511(M+H)$^+$,1.64min(保留时间)。

[2864] 实施例183

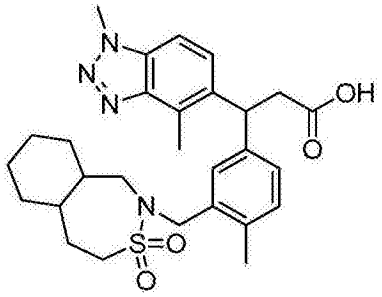
[2865] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2866] 

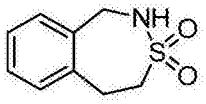
[2867] 在氮气中,向3,4-二氢-1H-苯并[d][1,2]噻嗪2,2-二氧化物(20mg,0.109mmol)的THF(2mL)溶液中加入NaH(5.24mg,0.218mmol)并搅拌1h。向混合物中加入3-(3-(硼烷基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(39.7mg,0.109mmol)并在15℃搅拌24h。向混合物中加入HCl直至pH小于6。过滤溶液并通过制备性HPLC纯化所得产物得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((2,2-二氧化-1H-苯并[d][1,2]噻嗪-3(4H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(13mg,0.026mmol,23.60%收率)。LC-MS m/z 505(M+H)$^+$,1.60min(保留时间)。

[2868] 实施例184

[2869] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化八氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂**萜**-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

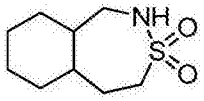
[2870] 

[2871] 1,2,4,5-四氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬3,3-二氧化物

[2872] 

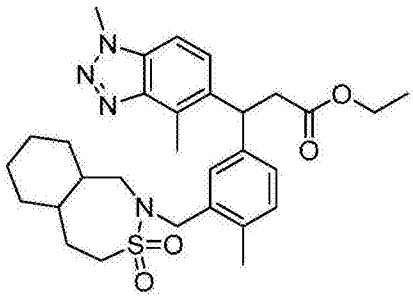
[2873] 向2-苯基乙烷磺酰胺(540mg,2.92mmol)的甲烷磺酸(20mL,308mmol)和AcOH(3mL,52.4mmol)溶液中加入1,3,5-三噁烷(87mg,0.971mmol)的TFA(5mL,64.9mmol)溶液。将混合物在35℃搅拌3h。向反应混合物中加入水并将溶液用氯仿萃取。将有机层用水和$NaHCO_3$的饱和水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法在硅胶上纯化(氯仿:甲醇100:1)得到1,2,4,5-四氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬3,3-二氧化物(270mg,1.251mmol,42.9%收率)。LC-MS m/z 198(M+H)$^+$,1.43min(保留时间)。

[2874] 十氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬3,3-二氧化物

[2875] 

[2876] 向1,2,4,5-四氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬3,3-二氧化物(160mg,0.811mmol)的AcOH(10mL)溶液中加入10%Pd/C(86mg,0.081mmol)。将混合物在70MPa氢气中在70℃搅拌24h。过滤反应混合物并浓缩,得到十氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬3,3-二氧化物(150mg,0.738mmol,91%收率),其为固体。LC-MSm/z 204(M+H)$^+$,1.57min(保留时间)。

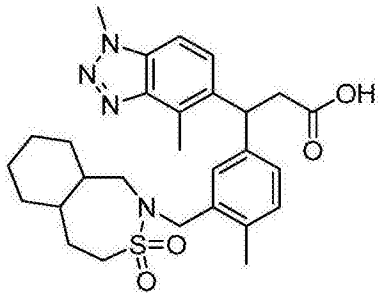
[2877] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化八氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2878] 

[2879] 向十氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬3,3-二氧化物(60mg,0.295mmol)的DMF(3mL)溶液中加入3-(3-(溴甲基)-4-甲基苯基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(127mg,0.295mmol)和60%NaH(8.50mg,0.354mmol)。将混合物在80℃搅拌2h。向反应混合物中加入水并用EtOAc(20mLx 3)萃取,得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化八氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(150mg,0.065mmol,22.16%收率)。LC-MS m/z 553(M+H)$^+$,1.39min(保留

时间)。

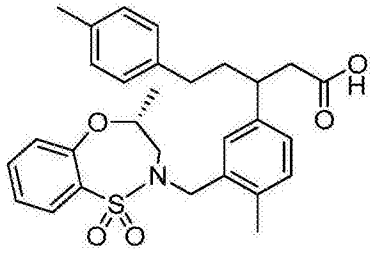
[2880] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化八氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2881] 

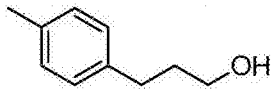
[2882] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化八氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(150mg,0.271mmol)的THF(2mL)溶液中加入NaOH(13.03mg,0.326mmol)的水(1mL)溶液并在15℃搅拌24h。除去溶剂并用2N HCl将残余物调整至pH=6。过滤混合物,收集析出物并干燥。粗制产物通过制备性HPLC纯化得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((3,3-二氧化八氢苯并[d][1,2]硫杂氮杂䓬-2(1H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(15mg,0.028mmol,10.20%收率)。LC-MS m/z 525$(M+H)^+$,1.67min(保留时间)。

[2883] 实施例185

[2884] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(对甲苯基)戊酸

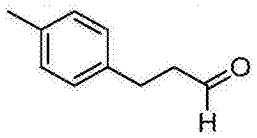
[2885] 

[2886] 3-(对甲苯基)丙-1-醇

[2887] 

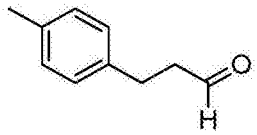
[2888] 在0℃和氮气环境中,向3-(对甲苯基)丙酸(5g,30.5mmol)的THF(50mL)溶液中加入2M LAH/THF(30mL,30.5mmol)并在室温搅拌2h。将反应混合物用饱和Na_2SO_4淬灭,用EtOAc(2X)萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层并过滤。减压蒸发滤液,将粗制残余物在快速柱色谱上通过使用EtOAc:己烷(20:80)来纯化,得到3-(对甲苯基)丙-1-醇(4.1g,26.1mmol,86%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.1(s,4H),4.40(m,1H),3.40(m,2H),2.51(m,2H),2.26(s,3H),1.65(m,2H)。

[2889] 3-(对甲苯基)丙醛

[2890] 

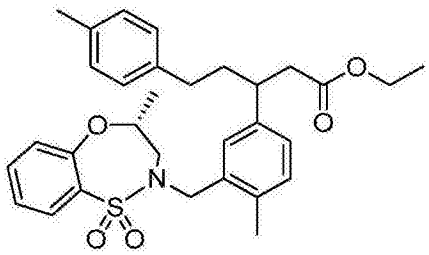
[2891] 在0℃，向3-(对甲苯基)丙-1-醇(4.1g,27.3mmol)的DCM(50mL)溶液中加入PCC(8.82g,40.9mmol)并使反应混合物在室温搅拌1h。用硅藻土床过滤反应混合物并用Na_2SO_4干燥滤液，过滤并高真空蒸发得到3-(对甲苯基)丙醛(3.5g,23.62mmol,87%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm9.75(s,1H),7.16(s,4H),2.84-2.61(m,4H),2.23(s,3H)。

[2892] (E)-5-(对甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯

[2893] 

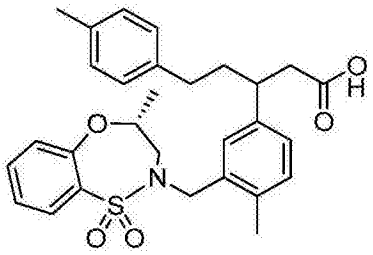
[2894] 在0℃，向NaH(1.133g,47.2mmol)的THF(40mL)溶液中加入膦酰乙酸三乙基酯(7.18mL,23.62mmol)并使反应混合物在室温搅拌30min。然后在0℃滴加3-(对甲苯基)丙醛(3.5g,23.62mmol)。在室温搅拌3h。将反应混合物用冷水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥并高真空浓缩得到粗制产物。将粗制残余物通过柱色谱法使用3%EtOAc/己烷来纯化，得到(E)-5-(对甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯(3g,13.08mmol,55.4%收率)。LC-MS m/z 219(M+H)$^+$,2.71min(保留时间)。

[2895] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(对甲苯基)戊酸乙基酯

[2896] 

[2897] 向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(1g,2.255mmol)和(E)-5-(对甲苯基)戊-2-烯酸乙基酯(0.492g,2.255mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(8mL)的混合物中的溶液中加入Et_3N(0.228g,2.255mmol,0.314mL)并用氮气脱气10min。之后，加入$[Rh(COD)]_2$(1.112g,2.255mmol)并使反应混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将所得有机层用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥。减压蒸发滤液并将粗制残余物通过快速柱色谱法用80%EtOAc/己烷纯化得到粗制化合物。将粗制残余物再次通过柱色谱法使用30%EtOAc/己烷来纯化，得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(对甲苯基)戊酸乙基酯(600mg,1.094mmol,48.5%收率)。LC-MS m/z536.03(M+H)$^+$,3.22min(保留时间)。

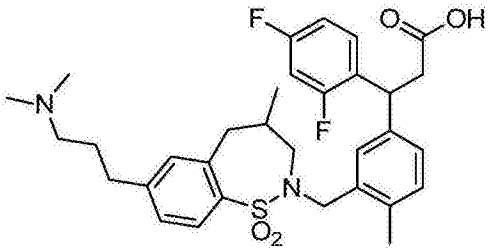
[2898] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(对甲苯基)戊酸

[2899] 

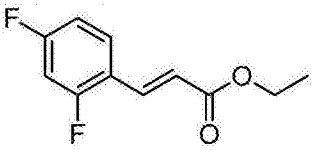
[2900] 在0℃，向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(对甲苯基)戊酸乙基酯(600mg,1.120mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入10％NaOH(20mL,1.120mmol)并使反应混合物在室温搅拌6h。高真空蒸发溶剂，将反应混合物用1N HCl酸化并用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗制残余物用Et_2O和己烷洗涤，得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(对甲苯基)戊酸(66mg,0.127mmol,11.38％收率)。LC-MS m/z 508.11 $(M+H)^+$,2.86min(保留时间)。

[2901] 实施例186

[2902] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

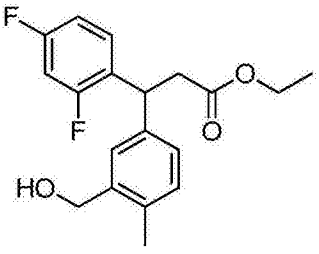
[2903] 

[2904] (E)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酸乙基酯

[2905] 

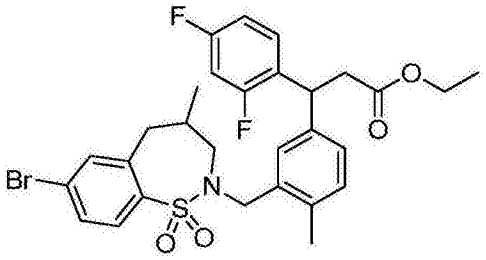
[2906] 在0℃，向NaH(1.689g,70.4mmol)的THF(100mL)溶液中加入膦酰乙酸三乙基酯(10.56mL,52.8mmol)并使反应混合物搅拌30min。之后，在0℃，滴加2,4-二氟苯甲醛(5g,35.2mmol)并使反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用冰水淬灭并用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空蒸发溶剂。将粗制残余物通过快速柱色谱法来纯化，得到(E)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(5g,23.51mmol,66.8％收率)。LC-MS m/z 212.94 $(M+H)^+$,2.58min(保留时间)。

[2907] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2908] 

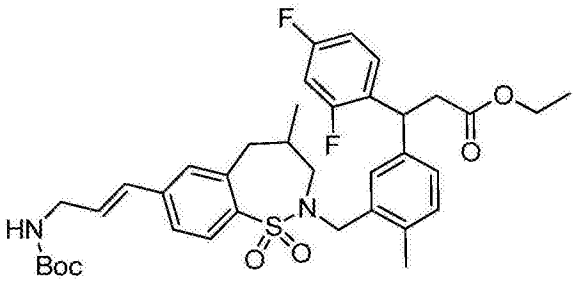
[2909] 向(E)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酸乙基酯(1g,4.71mmol)和(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(1.169g,4.71mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(8mL)的混合物中的溶液中加入TEA(0.477g,4.71mmol,0.657mL)并用氮气脱气10min。之后,加入$Rh_2(OAc)_4$(2.083g,4.71mmol)并使反应混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将所得有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并减压蒸发滤液,将粗制残余物通过快速柱色谱法使用15%EtOAc/已烷来纯化,得到3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1g,2.96mmol,62.9%收率)。LC-MS m/z 316.94$(M-OH)^+$ 2.48min(保留时间)。

[2910] 3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯

[2911] 

[2912] 在0℃,向3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1g,2.99mmol)和3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(800mg,1.319mmol,44.1%收率)的溶液中加入DEAD(0.947mL,5.98mmol)并使反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水稀释并用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:已烷(1:9)作为溶剂系统来纯化,得到3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(800mg,1.319mmol,44.1%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.83(d,1H),7.52(m,2H),7.20(m,1H),7.12(s,2H),7.04(s,1H),6.82(t.1H),6.75(t,1H),4.72(t,1H),4.40(m,1H),4.05(q,2H),3.55(m,3H),3.05(d,2H),2.70(m,1H),2.30(d,3H),2.00(bs,1H),1.40(t,1H),1.15(t,3H),0.9(m,3H)。

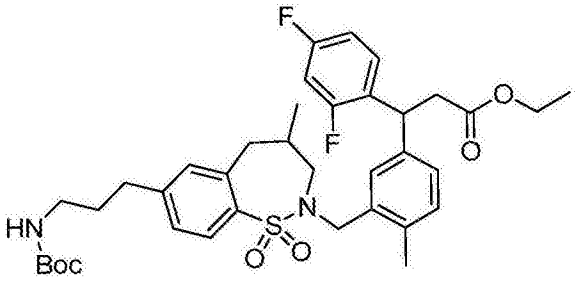
[2913] (E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯

[2914] 

[2915] 将3-(3-((7-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(100mg,0.165mmol)、烯丙基氨基甲

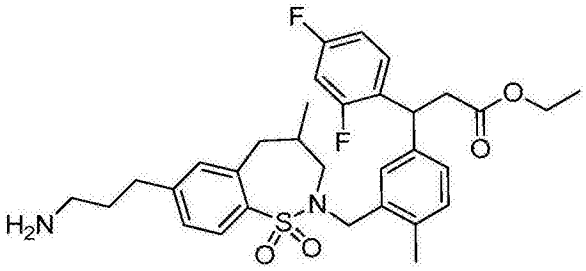
酸叔丁基酯(78mg,0.495mmol)、三-邻甲苯基膦(15.05mg,0.049mmol)和DIPEA(0.115mL,0.660mmol)的DMF(2mL)溶液用氩气脱气10min。向反应混合物中加入$Pd(OAc)_2$(7.40mg,0.033mmol)并在微波反应器中在100℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(2:8)作为溶剂来纯化,得到(E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.065mmol,39.7%收率)。LC-MSm/z 583$(M-100)^+$4.46min(保留时间)。

[2916] 3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯

[2917] 

[2918] 向(E)-3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-1-烯-1-基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(700mg,1.025mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入Pd/C(30mg,0.282mmol)并在氢气环境(氢气球压力)中在室温搅拌10h。将反应混合物用硅藻土过滤并浓缩滤液。将粗制残余物通过柱色谱法使用20%EtOAc/己烷来纯化,得到3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(300mg,0.382mmol,74.5%收率)。LC-MS m/z 584$(M-100)^+$4.36min(保留时间)。

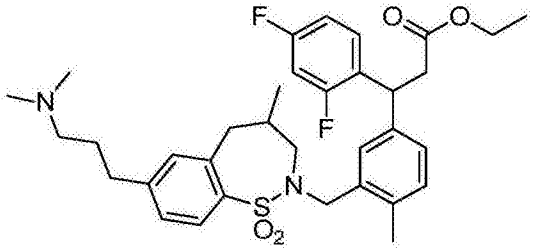
[2919] 3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯

[2920] 

[2921] 在冰冷却条件下,向3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(550mg,0.803mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液中滴加HCl的1,4-二噁烷溶液(20mL,0.803mmol)并使反应混合物在室温搅拌1h。减压蒸发反应混合物,用$NaHCO_3$中和并用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液得到粗制的3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂

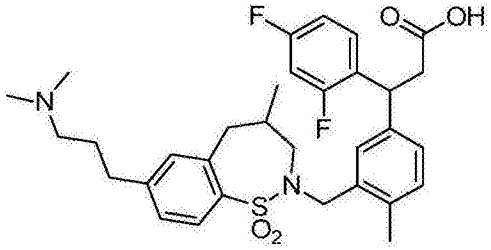
氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(300mg,0.251mmol,31.2%),将其以粗制物形式用于下一步骤。LC-MS m/z 585.24(M+H)+3.61min(保留时间)。

[2922] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2923] 

[2924] 在0℃,向3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)丙酸乙基酯(300mg,0.513mmol)的DCM(30mL)溶液中加入乙醛(22.60mg,0.513mmol)和NaBH(OAc)3(109mg,0.513mmol),然后加入AcOH(0.029mL,0.513mmol)。使反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物用水稀释并用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液得到粗制的3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(200mg,0.240mmol,46.8%收率),将其不经纯化即进行反应。LC-MS m/z613.5(M+H)+2.97min(保留时间)。

[2925] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

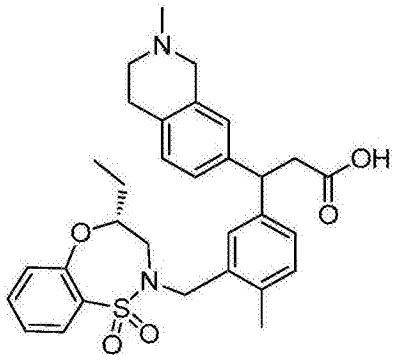
[2926] 

[2927] 在0℃,向3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(200mg,0.326mmol)的EtOH(25mL)溶液中加入10%NaOH(25mL,0.326mmol)并使反应混合物在室温搅拌2h。减压蒸发反应混合物,用1NHCl中和并用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。蒸发滤液得到粗制化合物。将粗制化合物通过柱色谱法使用MeOH:DCM(2:98)来纯化。将所得产物用Et_2O洗涤得到3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-((7-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(56mg,0.095mmol,29.1%收率)。LC-MS m/z 585.3(M+H)+2.07min(保留时间)。

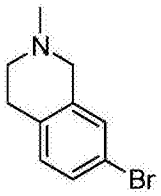
[2928] 实施例187

[2929] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘

-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙酸

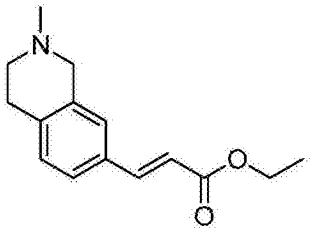
[2930] 

[2931] 7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

[2932] 

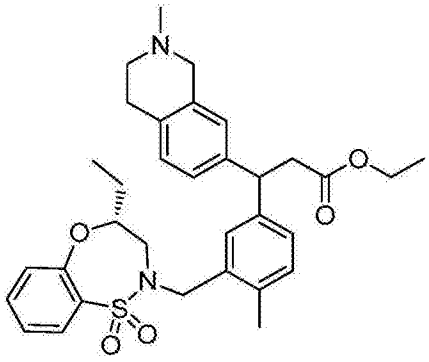
[2933] 向7-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(1g,4.72mmol)的甲酸(10mL,261mmol)溶液中加入甲醛(2mL,72.6mmol)(37%)。将反应混合物在微波反应器中在150℃搅拌15min。减压蒸发反应混合物,用$NaHCO_3$中和并用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液得到粗制7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(900mg,3.88mmol,82%收率)。LC-MS m/z 227.9$(M+H)^+$3.63min(保留时间)。

[2934] (E)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酸乙基酯

[2935] 

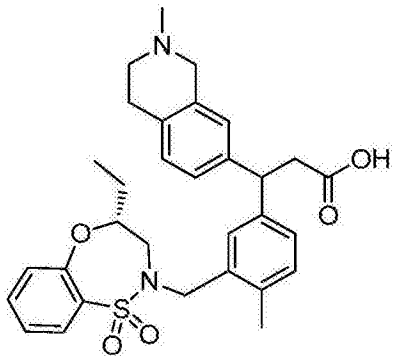
[2936] 将7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(900mg,3.98mmol)、丙烯酸乙基酯(2.365mL,3.98mmol)、三-邻甲苯基膦(363mg,1.194mmol)和DIPEA(2.086mL,11.94mmol)的DMF(15mL)溶液用氩气脱气10min。然后向反应混合物中加入$Pd(OAc)_2$(179mg,0.796mmol)并在微波反应器中在100℃搅拌2h。将反应混合物用水稀释用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机物用盐水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液得到粗制残余物。将粗制残余物通过柱色谱法使用15%EtOAc/己烷来纯化,得到(E)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酸乙基酯(400mg,1.489mmol,37.4%收率)。LC-MSm/z 246$(M+H)^+$3.59min(保留时间)。

[2937] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙酸乙基酯

[2938] 

[2939] 向(E)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酸乙基酯(400mg,1.631mmol)和(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(746mg,1.631mmol)于1,4-二噁烷(15mL)和水(15.00mL)的混合物的溶液中加入TEA(165mg,1.631mmol,0.227mL)并用氮气脱气10min,然后加入$Rh_2(OAc)_4$(721mg,1.631mmol)。使反应混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物用水稀释并用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机物用盐水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液得到粗制残余物。将该粗制化合物通过柱色谱法使用MeOH:DCM(2:98)来纯化。将所得产物用Et_2O洗涤得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙酸乙基酯(200mg,0.347mmol,21.27%收率)。LC-MS m/z 577.8$(M+H)^+$4.07min(保留时间)。

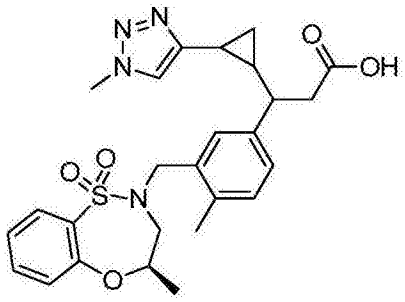
[2940] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙酸

[2941] 

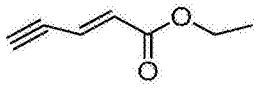
[2942] 在0℃,向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙酸乙基酯(200mg,0.347mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入10%NaOH(35mL,0.347mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。蒸发反应混合物,冷却至0℃,用1N HCl中和并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。真空降低滤液体积得到粗制白色固体。将该粗制化合物通过柱色谱法使用MeOH:DCM(2:98)来纯化。将所得产物用Et_2O洗涤得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙酸(69mg,0.123mmol,35.5%收率)。LC-MS m/z 549.23$(M+H)^+$1.90min(保留时间)。

[2943] 实施例188

[2944] 3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

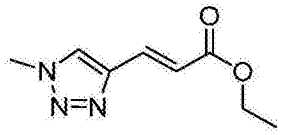
[2945] 

[2946] (E)-戊-2-烯-4-炔酸乙基酯

[2947] 

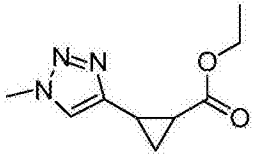
[2948] 向丙-2-炔-1-醇(50g,892mmol)的DCM(2L)和二甲基亚砜(DMSO)(500mL)溶液中加入2-(三苯基膦)乙酸乙基酯(1243g,3567mmol)、苯甲酸(436g,3567mmol)和戴斯-马丁高碘烷(908g,2140mmol)并在25℃搅拌1h。将粗制残余物用饱和碳酸氢盐溶液稀释并搅拌30min。加入Et_2O(800mL)并过滤溶液。将滤液用Et_2O(1000mLX2)萃取并用盐水溶液(500mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用3%EtOAc/己烷来纯化,得到(E)-戊-2-烯-4-炔酸乙基酯(25g,201mmol,22.58%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.72(dd,1H),6.30(dd,1H),4.22(q,2H),3.32(d,1H),1.30(t,3H)。

[2949] (E)-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸乙基酯

[2950] 

[2951] 向(E)-戊-2-烯-4-炔酸乙基酯(25g,201mmol)的水(200mL)溶液中加入NaN_3(13.09g,201mmol)、碘化亚铜(I)(0.384g,2.014mmol)和MeI(12.59mL,201mmol)并在70℃搅拌16h。将粗制残余物用饱和碳酸氢盐溶液稀释并搅拌30min,然后加入Et_2O(30mL)并过滤。将滤液用Et_2O(2x 30mL)萃取,用盐水溶液(10mL)洗涤并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发溶剂。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用25%EtOAc/己烷来纯化,得到(E)-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸乙基酯(14g,74.9mmol,37.2%收率)。LC-MS m/z 182.05(M+H)$^+$1.50min(保留时间)。

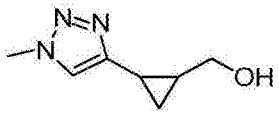
[2952] 2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙烷甲酸乙酯

[2953] 

[2954] 在室温,历时30min向NaH(0.795g,33.1mmol)于二甲基亚砜(DMSO)(70mL)中的悬浮液中逐份加入三甲基碘化锍(trimethyl sulfoxinium idodie)(7.29g,33.1mmol),保持该状态直至获得澄清溶液。之后,滴加(Z)-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烯酸乙基酯(5g,27.6mmol)/二甲基亚砜(DMSO)(20mL)并在0℃搅拌30min。将粗制物倒在碎冰水中并用

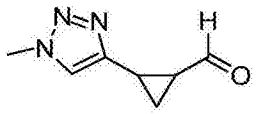
EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用冰冷却的水(2x 100mL)、盐水(50mL)洗涤并减压浓缩。将粗制残余物在快速柱色谱上使用50%EtOAc/己烷来纯化，得到2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙烷甲酸乙基酯(2g,10.24mmol,37.1%收率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.35(s,1H),4.17(q,2H),4.08(s,3H),2.52(m,1H),2.10(m,1H),1.55(m,2H),1.30(t,3H)。

[2955] (2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)甲醇

[2956] 

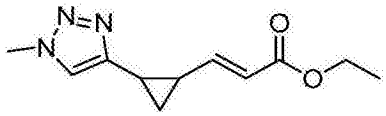
[2957] 在0℃，向2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙烷甲酸乙基酯(500mg,2.56mmol)的THF(25mL)溶液中加入LAH(146mg,3.84mmol)并使反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用饱和Na_2SO_4淬灭并用硅藻土过滤。浓缩滤液得到(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)甲醇(400mg,2.041mmol,80%收率)。LC-MS m/z 154(M+H)$^+$1.04min(保留时间)。

[2958] 2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙烷甲醛

[2959] 

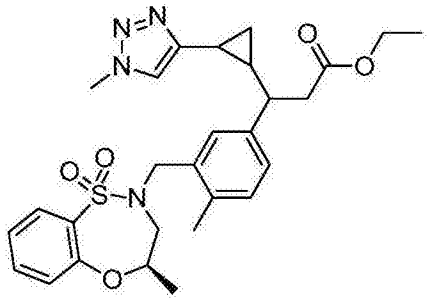
[2960] 向(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)甲醇(400mg,2.61mmol)的DCM(30mL)溶液中加入二氧化锰(681mg,7.83mmol)并使反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用硅藻土过滤并浓缩滤液。将粗制残余物通过快速柱色谱法使用MeOH:DCM(2:98)来纯化。将所得产物用Et_2O洗涤得到2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙烷甲醛(300mg,1.692mmol,64.8%收率)。LC-MS m/z 152(M+H)$^+$1.74min(保留时间)。

[2961] (E)-3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)丙烯酸乙基酯

[2962] 

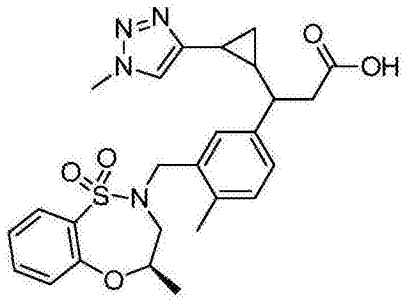
[2963] 在0℃，向NaH(95mg,3.97mmol)的THF(30mL)溶液中加入膦酰乙酸三乙基酯(0.596mL,2.98mmol)并在0℃搅拌30min。之后，滴加2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙烷甲醛(300mg,1.985mmol)并使反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水稀释并用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液得到粗制产物。将粗制化合物通过快速柱色谱法使用MeOH:DCM(2:98)来纯化。将所得产物用Et_2O洗涤得到(E)-3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)丙烯酸乙基酯(250mg,0.938mmol,47.2%收率)。LC-MS m/z 221.9(M+H)$^+$3.07min(保留时间)。

[2964] 3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2965] 

[2966] 向(E)-3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)丙烯酸乙基酯(250mg,1.130mmol)和(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(501mg,1.130mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(8mL)的混合物中的溶液中加入TEA(343mg,3.39mmol,0.472mL)并用氮气脱气10min,然后加入$[RhCl(cod)]_2$(49.9mg,0.113mmol)。使反应混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物用水稀释并用EtOAc(2X)萃取,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液得到粗制产物。将粗制化合物通过柱色谱法使用MeOH:DCM(2:98)来纯化。将所得产物用Et_2O洗涤,得到3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(400mg,0.674mmol,59.6%收率)。LC-MS m/z 538.8$(M+H)^+$3.76min(保留时间)。

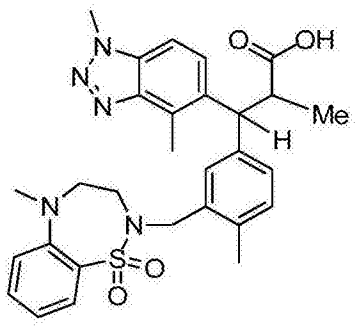
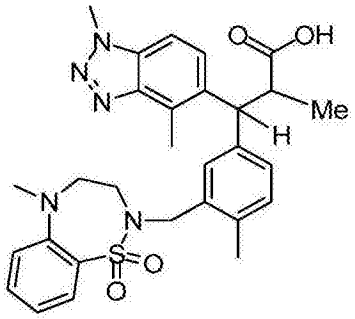
[2967] 3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[2968] 

[2969] 在0℃,向3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(400mg,0.743mmol)的EtOH(30mL)溶液中加入10%NaOH(10mL,0.743mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。减压蒸发反应混合物,冷却至0℃,用1N HCl中和并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。真空减少滤液体积得到粗制产物。将粗制残余物通过制备性HPLC纯化,得到3-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)环丙基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(60mg,0.116mmol)。LC-MS m/z 511$(M+H)^+$2.97min(保留时间)。

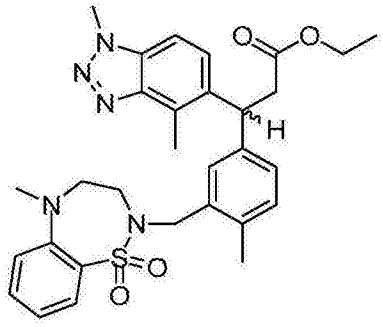
[2970] 实施例189

[2971] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(异构体M1)(异构体N1)

[2972]  

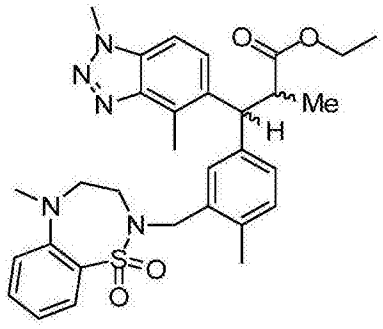
异构体 M1 异构体 N1

[2973] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-乙基酯

[2974] 

[2975] 将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1g,2.72mmol)和5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬1,1-二氧化物(0.693g,3.27mmol)溶解在THF(20mL)中,然后加入三丁基膦(1.360mL,5.44mmol)。将反应混合物搅拌5min,然后加入ADDP(1.373g,5.44mmol)。然后将其搅拌10min,接着温热至23℃并搅拌2h 30min得到棕色悬浮液。将粗制产物用硅胶柱(120g)使用CombiflashCompanion来纯化,以85mL/min洗脱,运行梯度为0-70%EtOAc/己烷,持续50min。将含有产物的馏分合并并减压除去溶剂得到灰白色固体(927mg,60.6%)。LC-MS m/z 562.2$(M+H)^+$,1.17(保留时间)。

[2976] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[2977] 

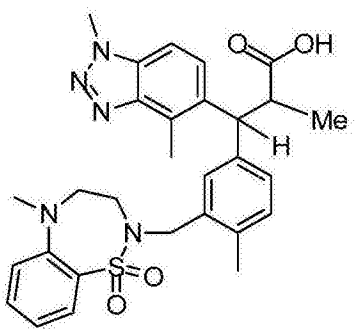
[2978] 将2Mn-BuLi(1.100mL,2.200mmol)加至干冰丙酮浴冷却的二异丙基胺(0.381mL,2.67mmol)的THF(2mL)溶液中。将澄清溶液在干冰丙酮浴温度搅拌10min,然后在冰水浴上温热并搅拌10min得到0.63M LDA。

[2979] 向溶解在THF(2mL)中的3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸2-乙基酯(179mg,0.319mmol)中历时几分钟滴加干冰丙酮浴冷却的用THF(2mL)稀释的0.63M LDA溶液(658μl,0.414mmol)。将酒红色溶液在干冰丙酮冷却下搅拌45min,一次性加入MeI(100μl,1.593mmol),所述酒红色溶液转变为浅黄色。将反应混合物保持在氩气中,在干冰丙酮冷却下搅拌45min,对该溶液的一部分进行LCMS,结果表明无起始原料,大部分为产物(m/e=576)和少量(相对于所需产物的~10%)的二烷基化产物(m/z=590)。将残余物用EtOAc(75mL)和水(25mL)稀释。水相用EtOAc(25mL)再次萃取并且将合并的EtOAc用饱和NaCl(25mL)水溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到182mg 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯,其为棕色泡沫。

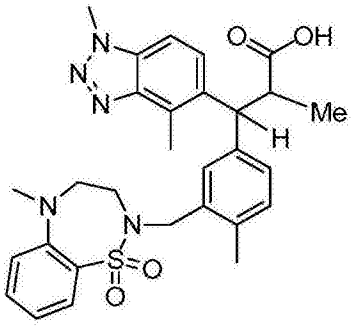
[2980] 将粗制产物溶解在CH_3CN(5mL)中,用0.45μm Acrodisc过滤并在Gilson HPLC上纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)至95%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。将主要峰馏分汇集并浓缩得到白色泡沫。LC-MS m/z 576.3$(M+H)^+$,1.20(保留时间)3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(152mg,0.264mmol,83%收率。

[2981] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸(异构体M1)(异构体N1)

[2982]



异构体 M1



异构体 N1

[2983] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-甲基-3-(4-甲基-3-((5-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2,5]硫杂二氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(151mg,0.262mmol)的THF(3mL)溶液中加入LiOH溶液(126mg,5.25mmol)(3mL)。加入MeOH(1mL)并获得浑浊溶液。在50℃反应6h和在23℃反应14h。将反应混合物用EtOAc(75mL)和1M HCl水溶液(20mL)稀释,并将水相用EtOAc(25mL)再次萃取。将合并的EtOAc用H_2O(25mL)和饱和水溶液(水性)NaCl(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到粗制产物,其为白色固体。将粗制产物溶解在DMSO(4mL)中,用0.45mm Acrodisc过滤并在Gilson HPLC上纯化(YMC C18S-5μm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。所洗脱的第一个峰为次要异构体11mg

(7.7%)。LC-MS m/z 548.3(M+H)$^+$,1.00min(保留时间)非对映异构体B1。第二个异构体为98mg(68.2%)。LC-MS m/z 548.3(M+H)$^+$,1.04min(保留时间)非对映异构体B2。

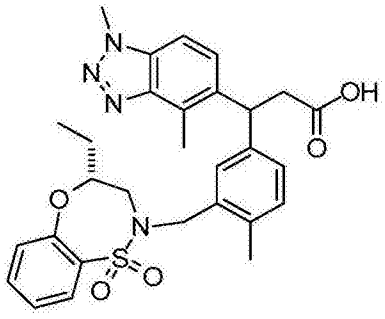
[2984] 通过手性SFC确定,主要异构体为两种对映异构体的混合物。主要异构体(98mg)的组分的制备性对映异构体分离在手性SFC(Chiralpak IC,20x150mm,5u,30%MeOH,50g/min,100巴)上进行,将所得产物溶解在DMSO中,然后稀释到MeOH(1:10)中。收集所需馏分并通过旋转蒸发仪干燥得到下面的异构体,它们各为23mg:

[2985] 异构体M1LC-MS m/z=548.4(M+H)$^+$,1.05min(保留时间)

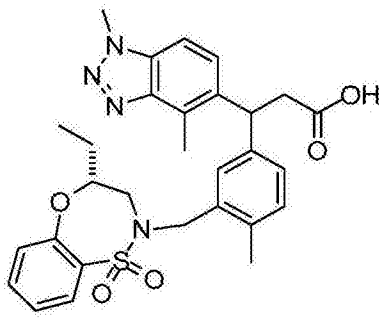
[2986] 异构体N1LC-MS m/z=548.4(M+H)$^+$,1.05min(保留时间)

[2987] 实施例190

[2988] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

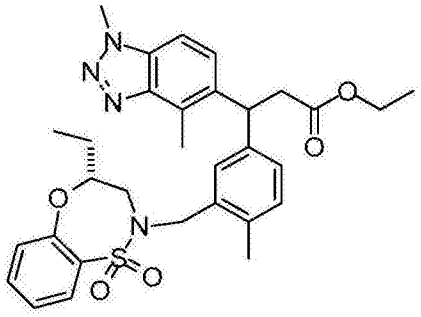
[2989] 

异构体 M1



异构体 N1

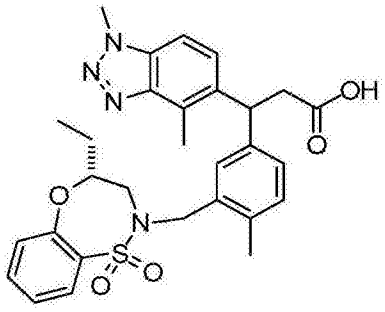
[2990] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[2991] 

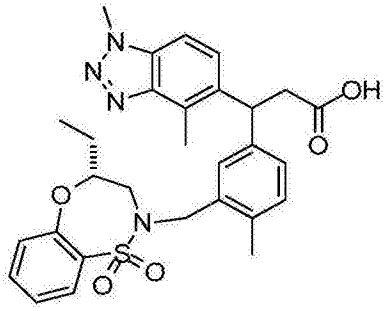
[2992] 将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(2.06g,5.61mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(1.338g,5.89mmol和ADDP(2.83g,11.21mmol)溶解在THF(60mL)中,并加入三丁基膦(2.80mL,11.21mmol)。在氩气中搅拌3h。将粗制产物在硅胶柱(80g)上用Combiflash Companion纯化,以60mL/min洗脱,梯度为历时26min从己烷运行至80%EtOAc/己烷。将所需的馏分汇集并浓缩得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(2.59g,4.49mmol,80%)LC-MS m/z=577.5(M+H)$^+$,1.19min(保留时间)。

[2993] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧

化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[2994] 

异构体 M1



异构体 N1

[2995] 将3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(2.8g,5.17mmol)溶解在THF(50mL)中,加入溶解在水(50.0mL)中的LiOH(2.79g,116mmol)溶液中。加入MeOH(50mL)并将混合物搅拌2h。将反应混合物用EtOAc(200mL)和1M HCl(100mL)稀释并振摇各相。将水相用EtOAc再次萃取并将合并的EtOAc用水(50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸,其为具有未知绝对立体化学的两种异构体的混合物。这些化合物通过手性SFC(Chiralpak AD,20x250mm,5u,30%MeOH,50g/min,100巴)分离。

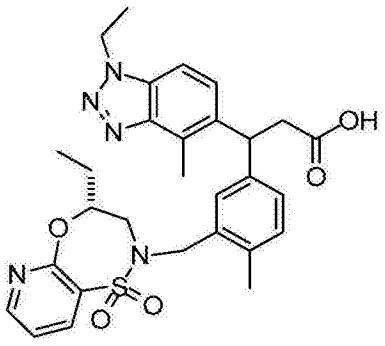
[2996] 收集所需的馏分并通过旋转蒸发仪干燥。将干燥的样品转移到装有MeOH的预称重的20mL小瓶中并在氮气流中在45℃干燥。

[2997] 异构体M1,1.30g LC-MS m/z=549.3$(M+H)^+$,1.02min(保留时间)。

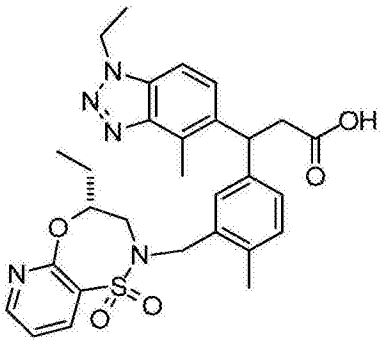
[2998] 异构体N1,1.47g LC-MS m/z=549.3$(M+H)^+$,1.02min(保留时间)。

[2999] 实施例191

[3000] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[3001] 

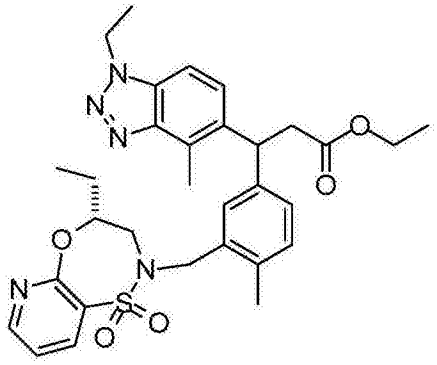
异构体 M1



异构体 N1

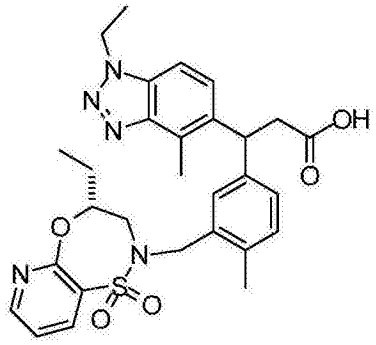
[3002]

[3003] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

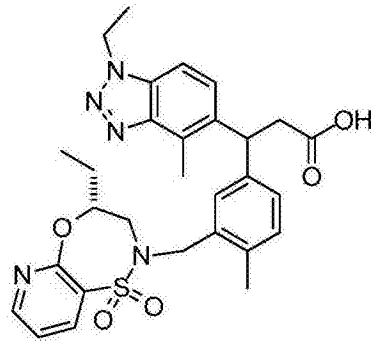
[3004] 

[3005] 将3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(1.5g,3.93mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.942g,4.13mmol和ADDP(1.984g,7.86mmol)溶解在THF(42mL)中,加入三丁基膦(1.964mL,7.86mmol)。将反应混合物搅拌3h,真空除去溶剂并将粗制产物在硅胶柱(120g)上用Combiflash Companion纯化,以85mL/min洗脱,梯度为历时30min从已烷运行至EtOAc。将所需的馏分汇集并浓缩,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(2.3g,3.89mmol,99%收率)LC-MS m/z=592.4(M+H)$^+$,1.12min(保留时间)。

[3006] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[3007] 

异构体 M1



异构体 N1

[3008] 将3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(2.3g,3.89mmol)溶解在THF(30mL)中,加入溶解在水(30.0mL)中的LiOH(1.862g,78mmol)溶液。加入足以形成浑浊溶液的MeOH(50mL)并将混合物搅拌2h。真空除去挥发性溶剂并将残余物用EtOAc(100mL)和水(40mL)稀释,振摇各相。除去碱性相萃取物并将水相与6M HCl(20mL,120mmol)合并,再次用EtOAc(75mL)萃取,将酸性相EtOAc干燥($MgSO_4$)并浓缩,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-乙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(1.84g,3.26mmol,84%收率)。LC-MS m/z=564.2(M+H)$^+$,0.95min(保留时

间)。

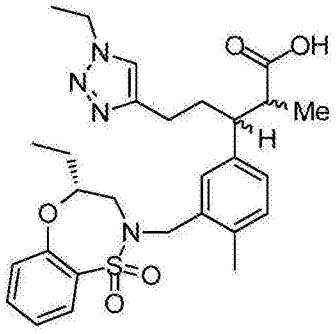
[3009] 将样品通过超临界流体色谱法(Chiralpak AD,20x250mm,5u;30%MeOH;50g/min;100巴)纯化,得到2种纯的异构体。

[3010] 异构体M1LC-MS m/z=564.2(M+H)+,0.99min(保留时间)。

[3011] 异构体N1LC-MS m/z=564.2(M+H)+,0.97min(保留时间)。

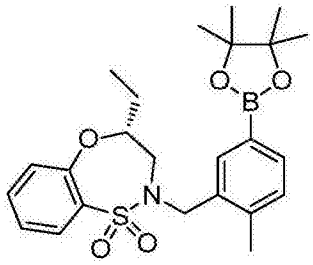
[3012] 实施例192

[3013] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸

[3014] 

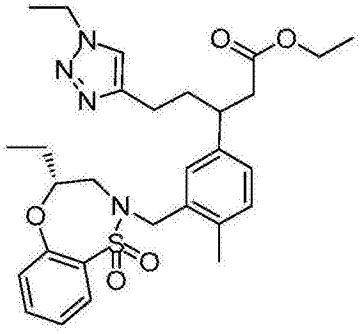
[3015] 异构体M1,异构体N1,异构体P1,异构体Q1

[3016] (R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物

[3017] 

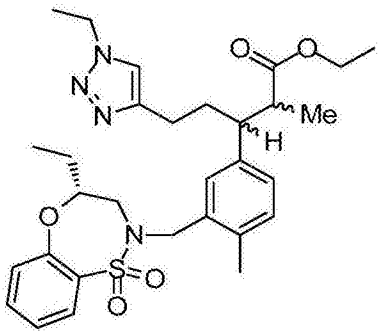
[3018] 向在氮气中在0℃搅拌的(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(9g,39.6mmol)、(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(9.83g,39.6mmol)和三苯基膦(10.39g,39.6mmol)的THF(100mL)溶液中加入DEAD(6.27mL,39.6mmol)。将反应混合物在25℃搅拌2小时,然后用水(200mL)稀释并用EtOAc(200mLX2)萃取,用盐水溶液(100mL)洗涤并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空蒸发溶剂。将粗制残余物在快速柱色谱上纯化(100-200目硅胶),使用15%EtOAc/己烷。浓缩收集的馏分得到(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(5g,10.39mmol,26.2%收率),其为白色固体。^{1}H NMR:(CDCl3)δ7.9(d,1),7.7(d,1),7.5(m,2),7.2(m.3),4.65(d,1),4.05(m,1),3.8(d,1)3.7(m,1)2.95(d,1),2.4(s,3)1.7(m,1),1.5(m,1),1.3(s,12),1.05(t,3)。

[3019] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3020] 

[3021] 在室温，向(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(230mg,1.030mmol)、(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(565mg,1.236mmol)和[RhCl(cod)]2(50.8mg,0.103mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(1mL)中的悬浮液中加入Et_3N(0.431mL,3.09mmol)。将所得悬浮液在90℃加热1h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物，将该粗制产物在硅胶柱(40g)上用Combiflash Companion纯化，以35mL/min洗脱，其中梯度为历时35min从10％EtOAc/己烷运行至100％EtOAc/己烷。将所需的馏分减压浓缩得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(481mg,0.867mmol,84％收率)。LC-MS m/z＝555.2$(M+H)^+$,1.16min(保留时间)。

[3022] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸乙基酯

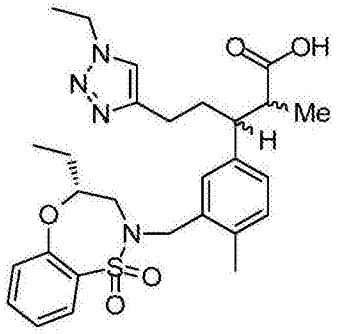
[3023] 

[3024] 将2Mn-BuLi(1.1mL,2.2mmol)加至干冰丙酮浴冷却的二异丙基胺(0.381mL,2.67mmol)的THF(2mL)溶液中。将澄清溶液在干冰丙酮浴温度搅拌10min，然后在冰水浴上温热并搅拌10min得到(1.1+.381+2＝3.48mL2.2/3.48＝0.63M LDA)0.63M LDA。

[3025] 将0.63M LDA(179μl,0.113mmol)/THF(1mL)加至干冰-丙酮冷却的3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(50mg,0.090mmol)的THF(1mL)溶液中。将黄色溶液在干冰丙酮冷却下搅拌30min，然后将干冰丙酮浴替换为干冰CH_3CN浴(～-40C)，将黄色溶液搅拌20min，之后一次性加入MeI(113μl,1.803mmol)并将该黄色溶液温热至23C，搅拌45min并真空浓缩混合物。将残余物用EtOAc(75mL)稀释并用水(2x25mL)和饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并真空浓缩得到103mg棕色泡沫。通过LCMS评估粗制产物，结果表明3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂

氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸乙基酯，其为非对映异构体的混合物LC-MS m/z＝569(M+H)$^+$,1.19和1.21min(保留时间)。

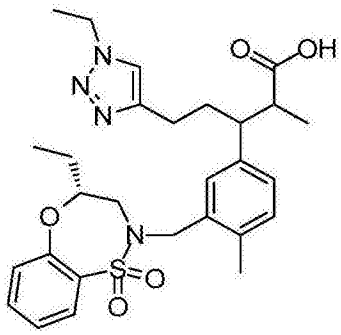
[3026] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸

[3027] 

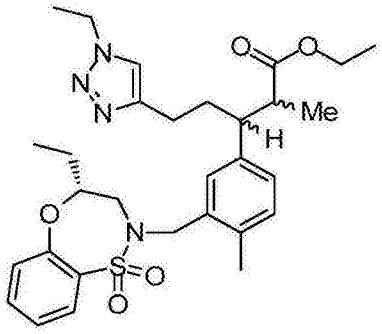
[3028] 将3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸乙基酯(21mg,0.037mmol)溶解在THF(0.500mL)中，加入溶解在水(0.5mL)中的LiOH(17.69mg,0.738mmol)。加入MeOH(1.25mL)并将混合物在Biotage微波中在高设置加热至100℃，保持30min。将反应混合物浓缩至干燥并在DCM(25mL)和水(25mL)(pH>12)之间分配。分离出水溶液，再次用EtOAc(50mL)分层并酸化至pH<2。分离各相。将经酸化的水溶液再次用EtOAc(25mL)萃取并将合并的酸相萃取物浓缩得到8.6mg 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸，其为白色泡沫。LCMS表明为主要的所需非对映异构体(～85%)和次要的非对映异构体(～15%)的混合物LC-MS m/z＝541(M+H)$^+$,1.01和1.04min(保留时间)。

[3029] 实施例193

[3030] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸

[3031] 

[3032] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸乙基酯

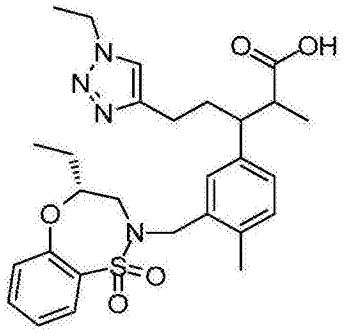
[3033] 

[3034] 将2M n-BuLi(1.1mL,2.2mmol)加至干冰丙酮浴冷却的二异丙基胺(0.381mL,2.67mmol)的THF(2mL)溶液中。将澄清溶液在干冰丙酮浴温度搅拌10min,然后在冰水浴上温热并搅拌10min得到(1.1+.381+2＝3.48mL 2.2/3.48＝0.63M LDA)0.63M LDA。

[3035] 将3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(100mg,0.180mmol)溶解在THF(1mL)中并在干冰丙酮上冷却10min,然后加入0.63M THF/LDA(372μl,0.234mmol),将棕色溶液在-78℃搅拌30min,温热至～-40℃(干冰CH_3CN浴)搅拌10min,然后加入碘甲烷(225μl,3.61mmol)。将反应混合物温热至23℃,然后浓缩混合物并将残余物用EtOAc(75mL)稀释并用水(2x 25mL)和饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩得到103mg棕色泡沫。通过LCMS评估粗制产物,结果表明为单甲基化产物,其为异构体的混合物m/z＝569,Rf＝1.19和1.21。

[3036] 将粗制产物溶解在CH_3CN(4mL),用0.45mm Acrodisc过滤并在GilsonHPLC上纯化(YMC C18S-5mm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从20％CH_3CN/H_2O(0.1％TFA)运行至85％CH_3CN/H_2O(0.1％TFA)。基于馏分的LCMS选择所需的馏分,然后汇集并真空浓缩得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸乙基酯(41mg,0.072mmol,40.0％收率)。LC-MS m/z＝569$(M+H)^+$,1.16和1.19min(保留时间)。

[3037] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮萁-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸

[3038] 

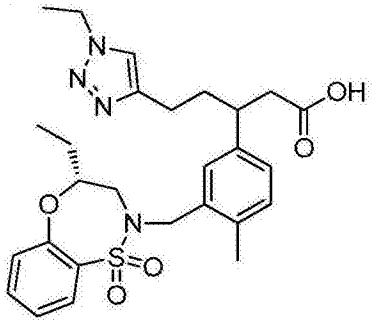
[3039] 将3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸乙基酯(38.1mg,0.067mmol)溶解在THF(1.0mL)中,加入LiOH(32.1mg,1.340mmol)的水(1.000mL)溶液。加入MeOH(0.5mL)并将混合物在微波中在高设置在100℃加热30min。冷却并将混合物

用水(～10mL)和EtOAc(～20mL)稀释,将各相一起振摇(水相为～pH 10,pH试纸)并分离。水相用1M HCl水溶液(10mL)酸化并用EtOAc(2x 40mL)萃取。将合并的酸相萃取物用水洗涤,然后用饱和NaCl水溶液(每次～20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到38mg产物。将粗制产物溶解在CH_3CN(4mL)中,用0.45mm Acrodisc过滤并在Gilson HPLC上纯化(YMC C18S-5mm/12nm 50x 20mm制备柱),以20mL/min进行线性梯度洗脱,其中历时10min从10%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)运行至90%CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)。根据LCMS逐一分析所有馏分,将所需的馏分汇集,然后汇集来自主要峰的那些馏分,对于所述主要峰,其为m/z＝541峰的>90%。将汇集的馏分真空浓缩得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸(12mg,0.022mmol,33.1%收率)LC-MS m/z＝542.4$(M+H)^+$,1.02min(保留时间)。分析性SFC分析表明,产物为两种异构体的混合物,推测这两种异构体在戊酸酯C-2和C-3位具有相同的相对立体化学,但是在这些原子处具有相反的绝对立体化学。

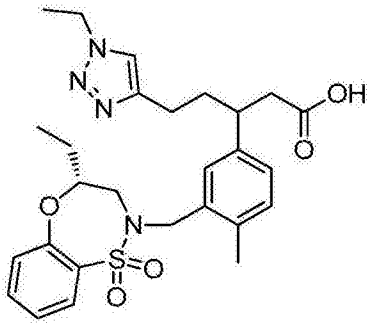
[3040] 实施例194

[3041] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(异构体M1)和3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(异构体N1)

[3042]



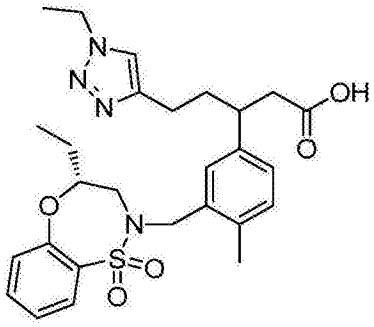
异构体 M1



异构体 N1

[3043] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

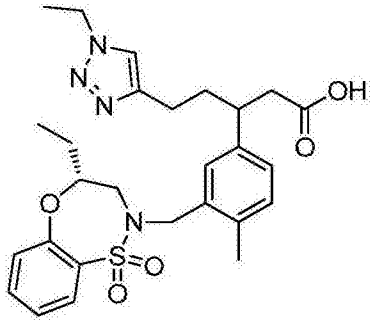
[3044]



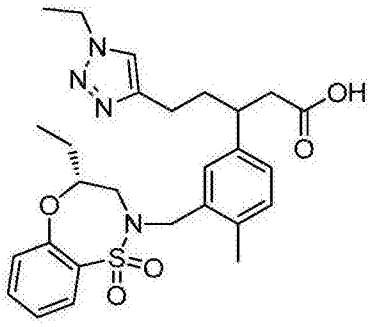
[3045] 将60mg 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萆-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基戊酸乙基酯溶解在MeOH(2mL)中。加入2M LiOH(3.09mL,6.18mmol)并将反应混合物在Biotage微波中

在高吸收在80℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1.5mL DMSO。减压除去大部分溶剂并将样品通过反相色谱法纯化(Sunfire C18,19x100mm,5u;流动相A＝水+0.1％TFA:流动相B＝MeCN+0.1％TFA;18mL/min;在10min内35％B至65％B)得到62mg异构体3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸的混合物。

[3046] (R)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(异构体M1)和(S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(异构体N1)

[3047] 

异构体 M1



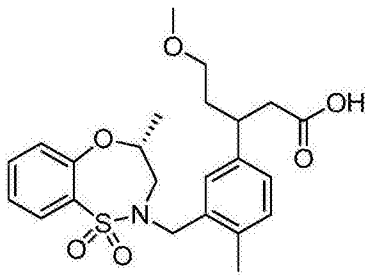
异构体 N1

[3048] 通过手性超临界流体色谱法(Chiralpak AD,20x250mm,5μ;20％EtOH;50g/min;100巴)分离62mg异构体戊酸3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基酯的混合物,得到:

[3049] 异构体M1(15mg)3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸LC-MS m/z 527.4(M+H)$^+$,1.02(保留时间)。异构体N1(15mg)(S)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸LC-MS m/z527.4(M+H)$^+$,1.02(保留时间)

[3050] 实施例195

[3051] 5-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸

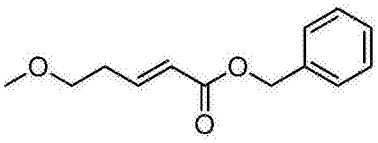
[3052] 

[3053] 3-甲氧基丙醛

[3054] 

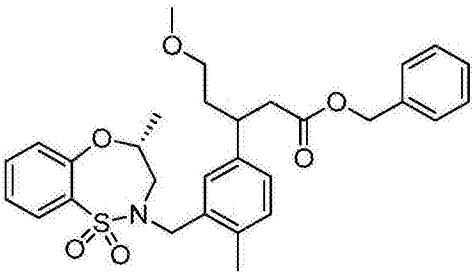
[3055] 在0℃，向戴斯-马丁高碘烷(4.24g,9.99mmol)的DCM(10mL)溶液中滴加3-甲氧基丙-1-醇(0.796mL,8.32mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌18h。然后将混合物用DCM(100mL)稀释并用含有Na_2SO_4的饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。将各相振摇并分离，水层再次用DCM(50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)和饱和水溶液NaCl(25mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)并过滤。由于3-甲氧基丙醛的挥发性不浓缩该溶液并且不经进一步加工即用于下一步骤。

[3056] (E)-5-甲氧基戊-2-烯酸苄基酯

[3057] 

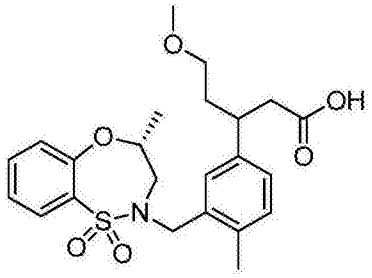
[3058] 将3-甲氧基丙醛(0.7g,7.95mmol)/DCM(150mL)与2-(三苯基膦)乙酸苄基酯(3.59g,8.74mmol)合并并将混合物回流3h。将反应混合物冷却至室温并搅拌1h。将反应混合物用DCM(20mL)稀释并用水(2x 10mL)和饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用己烷和EtOAc纯化，得到(E)-5-甲氧基戊-2-烯酸苄基酯(340mg,1.513mmol,19.04%收率)，其为澄清油状物。LC-MS m/z 221.0$(M+H)^+$,0.96min(保留时间)。

[3059] 5-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸苄基酯

[3060] 

[3061] 向(E)-5-甲氧基戊-2-烯酸苄基酯(.34g,1.544mmol)和(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(0.719g,1.621mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)中的溶液中加入Et_3N(0.323mL,2.315mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.043g,0.086mmol)。将反应混合物加热至95℃并搅拌1.5h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱法用己烷和EtOAc纯化，得到5-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸苄基酯(542mg,0.948mmol,61.4%收率)，其为无色油状物。LC-MS m/z 538.3$(M+H)^+$,1.30min(保留时间)。

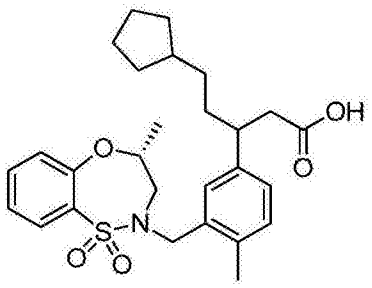
[3062] 5-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸

[3063] 

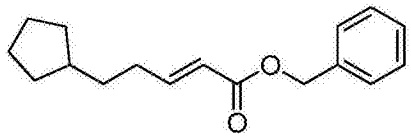
[3064] 向5-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸苄基酯(0.255g,0.474mmol)的MeOH(10mL)溶液中小心加入Pd/C(0.025g,0.024mmol)。然后给烧瓶安装3向接头和氢气球。通过抽真空并释放氢气来吹洗所述烧瓶(3x)。然后给所述接头装备第二个氢气球并使其在室温搅拌18h。移去所述气球并用硅藻土垫过滤反应混合物。浓缩滤液并通过反相HPLC CH_3CN/H_2O(0.1%TFA)纯化,得到标题化合物5-甲氧基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸(152mg,0.340mmol,71.6%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 448.2 $(M+H)^+$,0.99min(保留时间)。

[3065] 实施例196

[3066] 5-环戊基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸

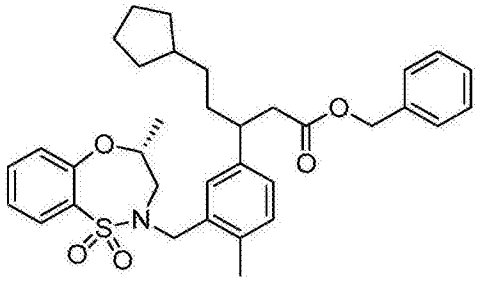
[3067] 

[3068] (E)-5-环戊基戊-2-烯酸苄基酯

[3069] 

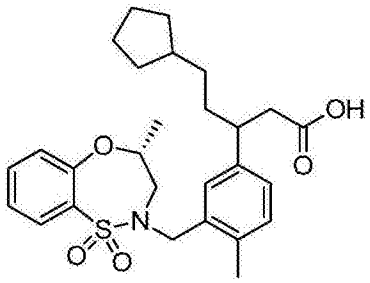
[3070] 将3-环戊基丙-1-醇(0.5g,3.90mmol)/DCM(50mL)与戴斯-马丁高碘烷(1.985g,4.68mmol)合并并将混合物在室温搅拌18h。一旦形成醛,加入2-(三苯基膦)乙酸苄基酯(1.761g,4.29mmol)并加热至回流,保持3h。将反应混合物冷却至室温并搅拌1h。将反应混合物用DCM(20mL)稀释并用水(2x10mL)和饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将反应混合物通过硅胶色谱法用己烷和EtOAc纯化,得到(E)-5-环戊基戊-2-烯酸苄基酯(444mg,1.358mmol,34.8%收率),其为无色油状物。

[3071] 5-环戊基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸苄基酯

[3072] 

[3073] 向(E)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯酸苄基酯(.40g,1.624mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(0.340mL,2.436mmol)、(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(0.721g,1.626mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.045g,0.091mmol)。将反应混合物加热至95℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱法使用己烷和EtOAc纯化,得到5-环戊基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸苄基酯(851mg,0.783mmol,50.6%收率),其为无色油状物。LC-MS m/z 576.3$(M+H)^+$,1.59min(保留时间)。

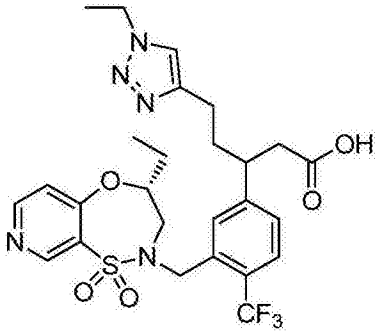
[3074] 5-环戊基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸

[3075] 

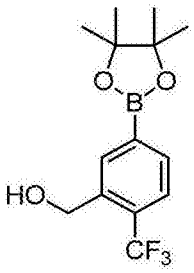
[3076] 向搅拌的5-环戊基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸苄基酯(0.39g,0.677mmol)的EtOAc(20mL)溶液中小心加入Pd/C(0.036g,0.034mmol)。然后给所述烧瓶安装3向接头和氢气球。通过抽真空并释放氢气将该烧瓶吹洗(3x)。然后使反应混合物在室温搅拌18h。然后移去所述气球并用硅藻土垫过滤反应混合物。浓缩滤液并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到5-环戊基-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸,其为白色固体。LC-MS m/z 486.4$(M+H)^+$,1.37min(保留时间)。

[3077] 实施例197

[3078] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

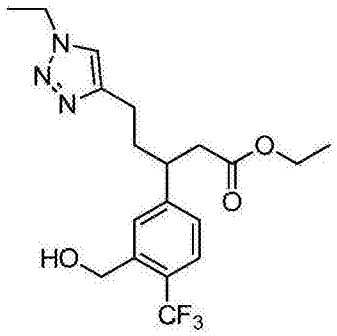
[3079] 

[3080] (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇

[3081] 

[3082] 在20mL微波反应容器中,向(5-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.870g,3.41mmol)的1,4-二噁烷(13mL)溶液中加入双(频哪醇合)二硼烷(1.040g,4.09mmol)和乙酸钾(1.004g,10.23mmol),将溶液用氮气脱气5min,然后加入$PdCl_2$(dppf)/DCM(0.167g,0.205mmol)。将反应混合物在Biotage微波反应器上在150℃加热20min。20min后,反应混合物变为黑色。将反应混合物用硅藻土垫过滤,浓缩并重新溶解在EtOAc(50mL)中。将反应混合物用水(4x 20mL)、盐水(20mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。将残余物通过硅胶色谱法用已烷和EtOAc纯化,得到(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(800mg,2.383mmol,69.9%收率),其为澄清油状物。LC-MS m/z 303.1 $(M+H)^+$,1.07min(保留时间)。

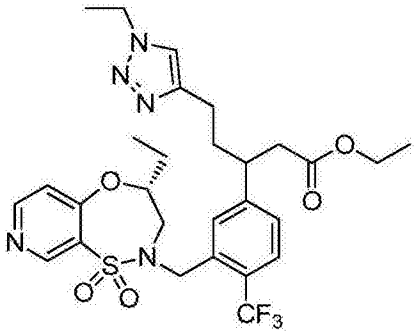
[3083] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯

[3084] 

[3085] 向(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(282mg,1.263mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(0.264mL,1.895mmol)、(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(401mg,1.326mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(34.9mg,0.071mmol)。将反应混合物加热至95℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱法用DCM和MeOH纯化,得到5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯(314mg,0.377mmol,29.9%收率),其为无色油状物。LC-MS m/z 400.1 $(M+H)^+$,0.91min(保留时间)。

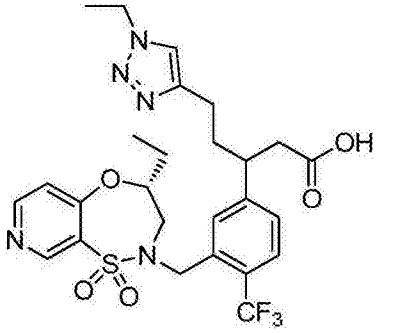
[3086] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂

氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3087] 

[3088] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯(80mg,0.100mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(24.00mg,0.105mmol)和ADDP(50.5mg,0.200mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(40.5mg,0.200mmol)。15min后,反应混合物变为浑浊。将反应混合物再搅拌20h并浓缩反应混合物。将反应混合物重新溶解在最少量的MeOH中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(50mg,0.063mmol,63.1%收率),其为澄清油状物。LC-MS m/z 610.2(M+H)$^+$,1.07min(保留时间)。

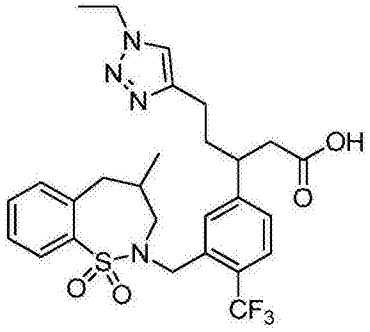
[3089] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3090] 

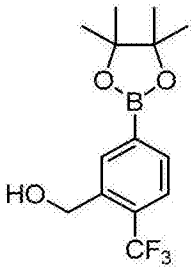
[3091] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(30mg,0.049mmol)的THF(3mL)溶液中加入LiOH(11.78mg,0.492mmol)和水(3.00mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。5h后,反应近乎完成,但是继续进行过夜以确保完成。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化CH_3CN/H_2O(中性),得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(26mg,0.045mmol,91%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 582.2(M+H)+,0.94min(保留时间)。

[3092] 实施例198

[3093] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸

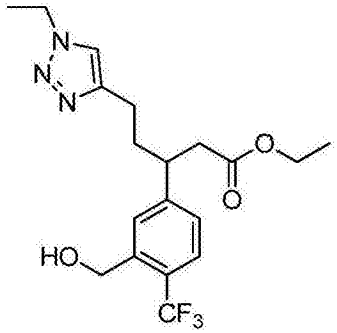
[3094] 

[3095] (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇

[3096] 

[3097] 在20mL微波反应容器中,向(5-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.870g,3.41mmol)的1,4-二噁烷(13mL)溶液中加入双(频哪醇合)二硼烷(1.040g,4.09mmol)和乙酸钾(1.004g,10.23mmol)。将溶液用氮气脱气5min,然后加入$PdCl_2$(dppf)/DCM(0.167g,0.205mmol)。将反应混合物在Biotage微波反应器上在150℃加热20min。将反应混合物用硅藻土垫过滤,浓缩并重新溶解在EtOAc(50mL)中。将反应混合物用水(4x 20mL)、盐水(20mL)洗涤并用Mg_2SO_4干燥。将残余物通过硅胶色谱法用己烷和EtOAc纯化,得到(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(800mg,2.383mmol,69.9%收率),其为澄清油状物。LC-MS m/z 303.1 $(M+H)^+$,1.07min(保留时间)。

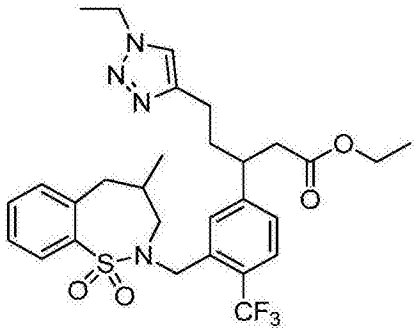
[3098] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯

[3099] 

[3100] 向(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(282mg,1.263mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)中的溶液中加入Et_3N(0.264mL,1.895mmol)、(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(401mg,1.326mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(34.9mg,0.071mmol)。将反应混合物加热至95℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱法用DCM和MeOH纯化,得到5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯(314mg,0.377mmol,29.9%收率),其为无色油状物。LC-MS m/z 400.1 $(M+H)^+$,0.91min(保留时间)。

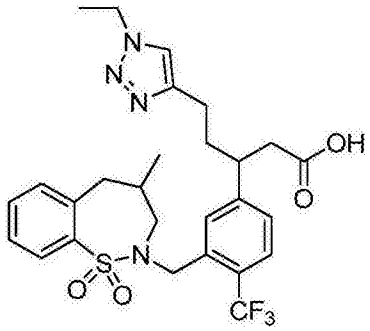
[3101] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并

[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯

[3102] 

[3103] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯(80mg,0.100mmol)、4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(22.22mg,0.105mmol)和ADDP(50.5mg,0.200mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(40.5mg,0.200mmol)。15min后,反应混合物变浑浊。将反应混合物再搅拌18h并浓缩反应混合物。将反应混合物重新溶解在最少量的MeOH中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯(32mg,0.047mmol,46.9%收率),其为澄清油状物。LC-MS m/z 593.2$(M+H)^+$,1.25min(保留时间)。

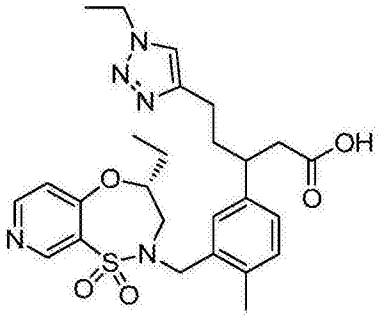
[3104] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸

[3105] 

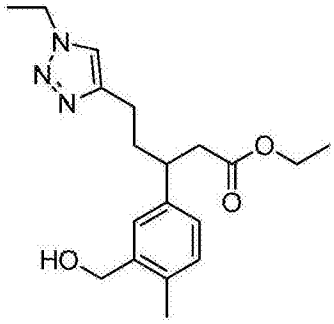
[3106] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯(25mg,0.042mmol)的THF(3mL)溶液中加入LiOH(10.10mg,0.422mmol)和水(3.00mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。5h后反应近乎完成,但是使其继续过夜以确保完成。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸(15mg,0.027mmol,63.0%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 565.4$(M+H)^+$,1.11min(保留时间)。

[3107] 实施例199

[3108] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

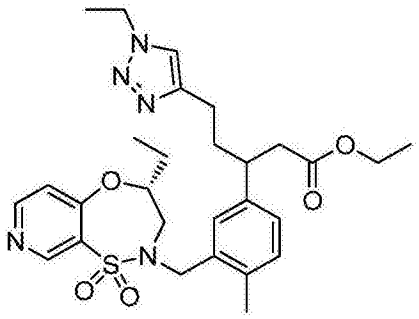
[3109] 

[3110] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯

[3111] 

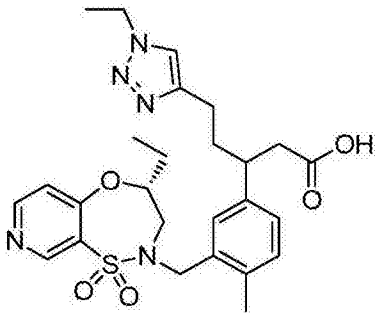
[3112] 向(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(700mg,3.14mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(0.655mL,4.70mmol)、(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(817mg,3.29mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(87mg,0.176mmol)。将反应混合物加热至95℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱法用DCM和MeOH纯化,得到5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(720mg,2.084mmol,66.5%收率),其为无色油状物。LC-MS m/z 346.1 $(M+H)^+$,0.83min(保留时间)。

[3113] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3114] 

[3115] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(80mg,0.213mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(51.1mg,0.224mmol)和ADDP(323mg,1.278mmol)的无水THF(5mL)溶液中加入三丁基膦(259mg,1.278mmol)。15min后反应混合物变浑浊。将反应混合物再搅拌20h并浓缩反应混合物。将反应混合物重新溶解在最少量的MeOH中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(110mg,0.143mmol,66.9%收率),其为澄清油状物。LC-MS m/z 556.2 $(M+H)^+$,1.04min(保留时间)。

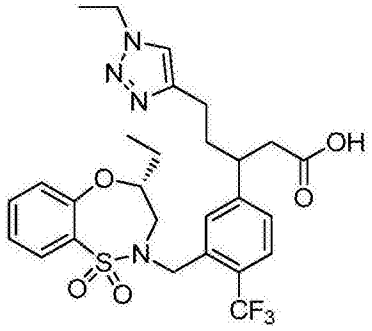
[3116] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3117] 

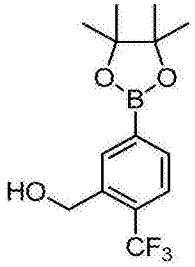
[3118] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(100mg,0.180mmol)的THF(3mL)溶液中加入LiOH(43.1mg,1.800mmol)和水(3.00mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。5h后反应近乎完成,但是使其继续过夜以确保完成。浓缩反应混合物并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(54.1mg,0.103mmol,57.0%收率),其为白色固体。LC-MS m/z528.3$(M+H)^+$,0.87min(保留时间)。

[3119] 实施例200

[3120] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3121] 

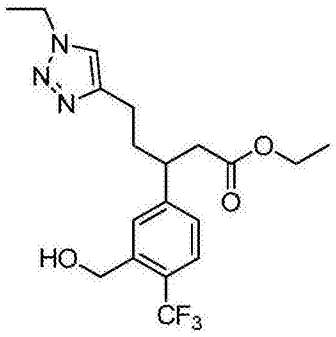
[3122] (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇

[3123] 

[3124] 在20mL微波反应容器中,向(5-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.870g,3.41mmol)的1,4-二噁烷(13mL)溶液中加入双(频哪醇合)二硼烷(1.040g,4.09mmol)和乙酸钾(1.004g,10.23mmol)。将溶液用氮气脱气5min,然后加入$PdCl_2$(dppf)/DCM(0.167g,0.205mmol)。将反应混合物在Biotage微波反应器上在150℃加热20min。20min后,反应混合物变黑色。将反

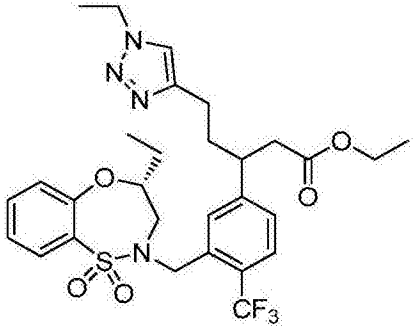
应混合物用硅藻土垫过滤，浓缩并重新溶解在EtOAc(50mL)中。将反应混合物用水(4x 20mL)、盐水(20mL)洗涤并用Mg_2SO_4干燥。将残余物通过硅胶色谱法用己烷和EtOAc纯化，得到(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(800mg，2.383mmol，69.9%收率)，其为澄清油状物。LC-MS m/z 303.1 $(M+H)^+$，1.07min(保留时间)。

[3125] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯

[3126] 

[3127] 向(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(282mg，1.263mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(0.264mL，1.895mmol)、(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(401mg，1.326mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(34.9mg，0.071mmol)。将反应混合物加热至95℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱法用DCM和MeOH纯化，得到5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯(314mg，0.377mmol，29.9%收率)，其为无色油状物。LC-MS m/z 400.1 $(M+H)^+$，0.91min(保留时间)。

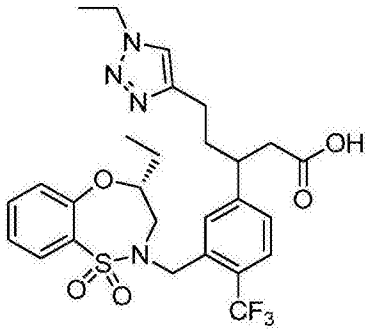
[3128] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3129] 

[3130] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-(三氟甲基)苯基)戊酸乙基酯(80mg，0.100mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁1,1-二氧化物(23.90mg，0.105mmol)和ADDP(152mg，0.601mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(0.148mL，0.601mmol)。15min后，反应混合物变浑浊。将反应混合物再搅拌18h。然后将反应混合物浓缩并重新溶解在最少量的MeOH中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O)纯化，得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(60mg，0.078mmol，78%收率)，其为澄清油状物。LC-MS m/z 609.3 $(M+H)^+$，1.26min(保留时间)。

[3131] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萁

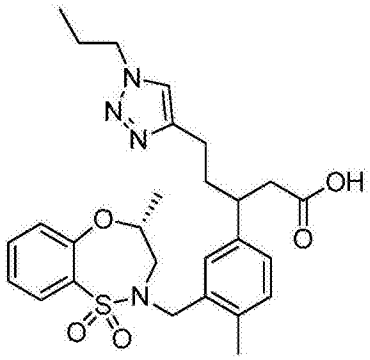
-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3132] 

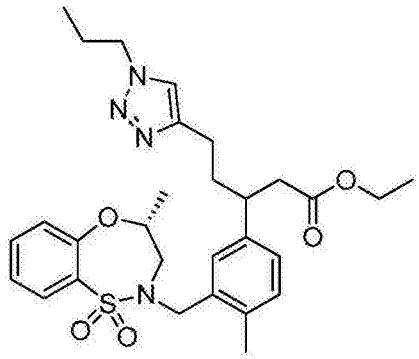
[3133] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(50mg,0.065mmol)的THF中(3mL)溶液中加入LiOH(15.54mg,0.649mmol)和水(3.00mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。5h后反应近乎完成,但是使其继续过夜以确保完成。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(26mg,0.045mmol,69.0%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 581.3 $(M+H)^+$,1.08min(保留时间)。

[3134] 实施例201

[3135] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3136] 

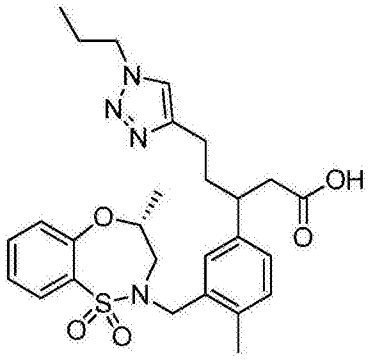
[3137] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3138] 

[3139] 向(E)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(150mg,0.632mmol)的

1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(0.132mL,0.948mmol)、(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(294mg,0.664mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(17.45mg,0.035mmol)。将反应混合物加热至75℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(136mg,0.245mmol,38.8%收率),其为无色油状物。LC-MS m/z 555.4$(M+H)^+$,1.16min(保留时间)。

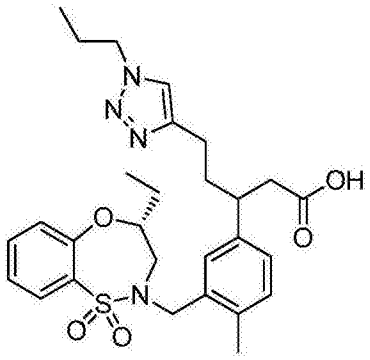
[3140] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3141] 

[3142] 向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(139mg,0.251mmol)的THF(3mL)溶液中加入LiOH(60.0mg,2.506mmol)和水(3.00mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。5h后,反应近乎完成,但是使其继续过夜以确保完成。将反应混合物浓缩,溶解在最少量的DMSO中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(60mg,0.111mmol,44.1%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 527.2$(M+H)^+$,1.17min(保留时间)。

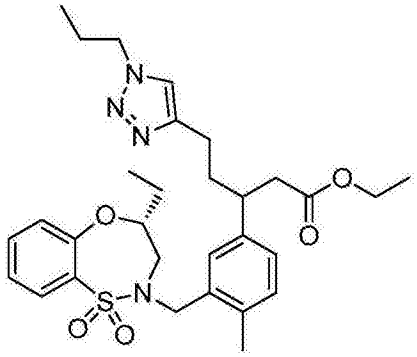
[3143] 实施例202

[3144] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3145] 

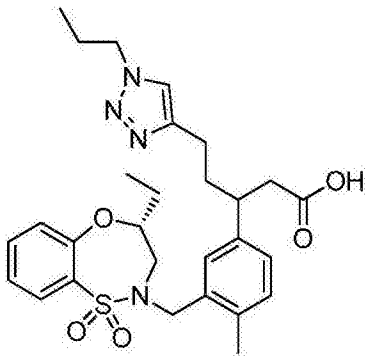
[3146] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬

-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3147] 

[3148] 向(E)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(150mg,0.632mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(0.132mL,0.948mmol)、(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(304mg,0.664mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(17.45mg,0.035mmol)。将反应混合物加热至75℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(290mg,0.474mmol,75%收率),其为无色油状物。LC-MS m/z 569.2$(M+H)^+$,1.24min(保留时间)。

[3149] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

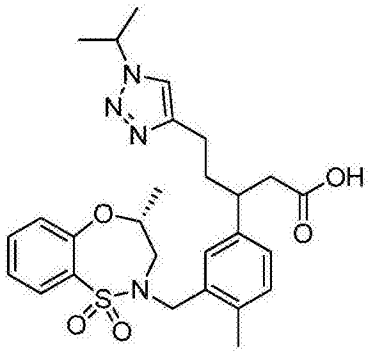
[3150] 

[3151] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(290mg,0.510mmol)的THF(3mL)溶液中加入LiOH(122mg,5.10mmol)和水(3.00mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。5h后,反应近乎完成,但是使其继续过夜以确保完成。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(85mg,0.157mmol,30.8%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 541.2$(M+H)^+$,1.19min(保留时间)。

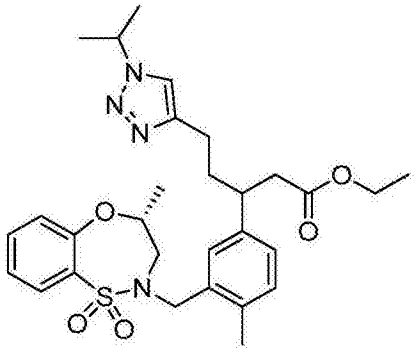
[3152] 实施例203

[3153] 5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-

3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

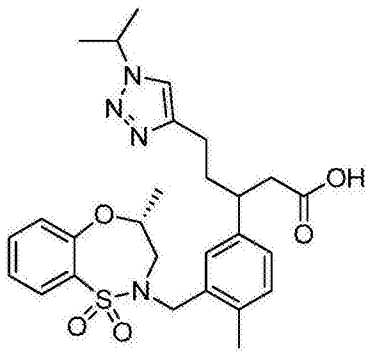
[3154] 

[3155] 5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯

[3156] 

[3157] 向(E)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(150mg,0.632mmol)的1,4-二噁烷(3mL)和水(2.000mL)溶液中加入Et_3N(0.132mL,0.948mmol)、(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(294mg,0.664mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(17.45mg,0.035mmol)。将反应混合物加热至75℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱法用己烷和EtOAc纯化,得到5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(249mg,0.395mmol,62.5%收率),其为无色油状物。LC-MS m/z 555.2$(M+H)^+$,1.18min(保留时间)。

[3158] 5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)戊酸

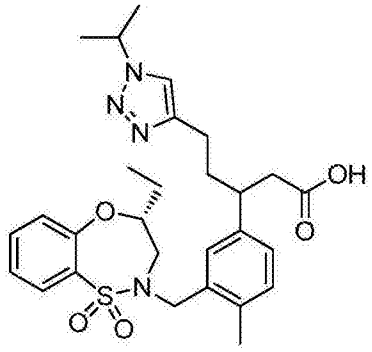
[3159] 

[3160] 向5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧

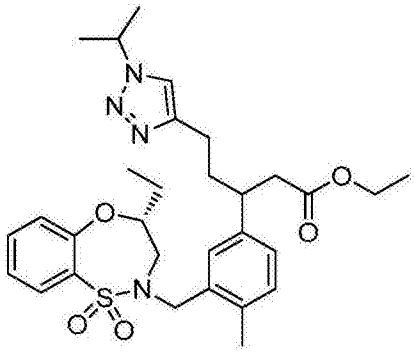
化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸乙基酯(245mg,0.442mmol)的THF(3mL)溶液中加入LiOH(106mg,4.42mmol)和水(3.00mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。将反应混合物浓缩,重新溶解在最少量的DMSO中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)戊酸(150mg,0.285mmol,64.5%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 527.2$(M+H)^+$,1.01min(保留时间)。

[3161] 实施例204

[3162] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

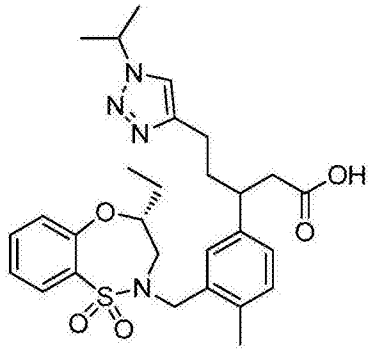
[3163] 

[3164] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3165] 

[3166] 向(E)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(150mg,0.632mmol)的1,4-二噁烷(3mL)和水(2.000mL)溶液中加入Et_3N(0.132mL,0.948mmol)、(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(304mg,0.664mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(17.45mg,0.035mmol)。将反应混合物加热至75℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。将残余物通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(225mg,0.380mmol,60.1%收率),其为无色油状物。LC-MS m/z 569.2$(M+H)^+$,1.23min(保留时间)。

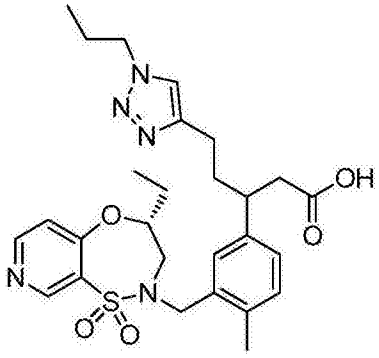
[3167] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3168] 

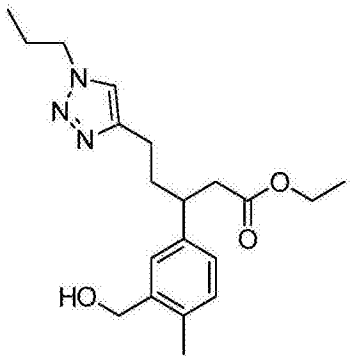
[3169] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(225mg,0.396mmol)的THF(3mL)溶液中加入LiOH(95mg,3.96mmol)和水(3.00mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。将反应混合物浓缩,重新溶解在最少量的DMSO中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(125mg,0.231mmol,58.4%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 541.2$(M+H)^+$,1.06min(保留时间)。

[3170] 实施例205

[3171] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3172] 

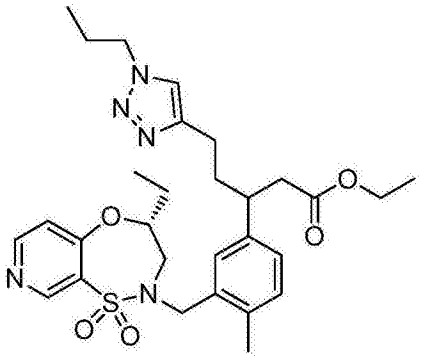
[3173] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3174] 

[3175] 向(E)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(200mg,0.843mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(0.176mL,1.264mmol)、(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(220mg,0.885mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(23.27mg,0.047mmol)。将反应混合物加热至75℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻

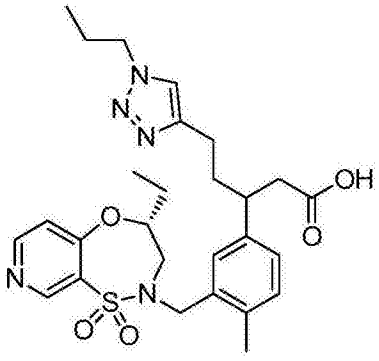
土垫过滤。真空浓缩滤液并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化，得到3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(200mg,0.406mmol,48.2%收率)，其为无色油状物。LC-MS m/z 360.2$(M+H)^+$,0.89min(保留时间)。

[3176] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3177] 

[3178] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(120mg,0.167mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(40.0mg,0.175mmol)和ADDP(253mg,1.001mmol)的无水THF(3mL)溶液中加入三丁基膦(0.247mL,1.001mmol)。15min后，反应混合物变浑浊。将反应混合物再搅拌18h。然后将反应混合物浓缩并重新溶解在最少量的DMSO中，通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化，得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(75mg,0.104mmol,62.3%收率)，其为澄清油状物。LC-MS m/z 570.4$(M+H)^+$,1.10min(保留时间)。

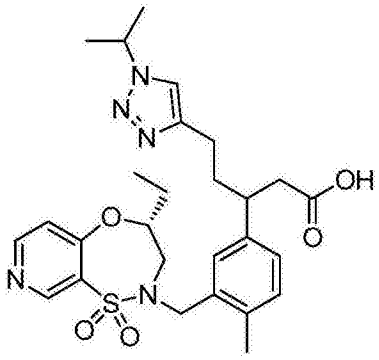
[3179] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3180] 

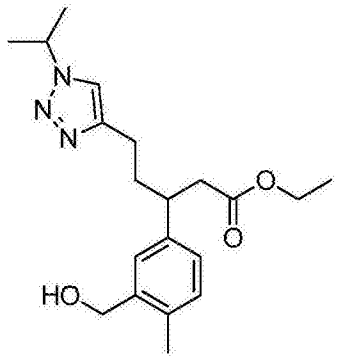
[3181] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(58mg,0.102mmol)的THF(2.000mL)溶液中加入LiOH(7.31mg,0.305mmol)和水(2mL)。将反应混合物在室温搅拌21h。将反应混合物浓缩，溶解在最少量的DMSO中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化，得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(28mg,0.052mmol,50.8%收率)，其为白色固体。LC-MS m/z 542.2$(M+H)^+$,0.95min(保留时间)。

[3182] 实施例206

[3183] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

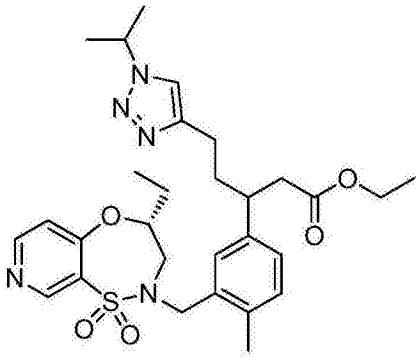
[3184] 

[3185] 3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3186] 

[3187] 向(E)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(200mg,0.843mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(6.67mL)溶液中加入Et_3N(128mg,1.264mmol)、(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(220mg,0.885mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(23.27mg,0.047mmol)。将反应混合物加热至75℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(195mg,0.505mmol,59.9%收率),其为黄色油状物。LC-MS m/z 360.1 $(M+H)^+$,0.86min(保留时间)。

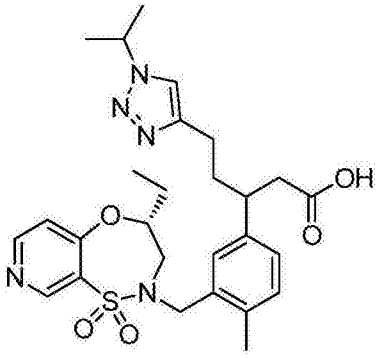
[3188] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯

[3189] 

[3190] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(190mg,0.529mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬

1,1-二氧化物(127mg,0.555mmol)和ADDP(533mg,2.114mmol)的无水THF(5mL)溶液中加入三丁基膦(0.522mL,2.114mmol)。15min后,反应混合物变浑浊。将反应混合物再搅拌18h。然后将反应混合物浓缩并重新溶解在最少量的DMSO中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯,其为澄清油状物。LC-MS m/z 570.3$(M+H)^+$,1.07min(保留时间)。

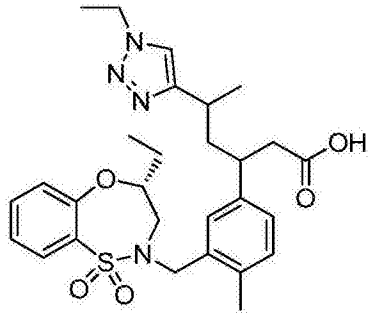
[3191] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3192] 

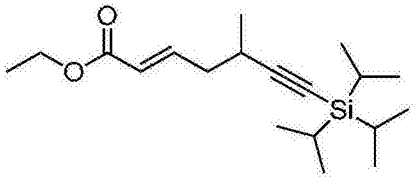
[3193] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸乙基酯(290mg,0.509mmol)的THF(2.000mL)溶液中加入LiOH(36.6mg,1.527mmol)和水(2mL),将反应混合物在室温搅拌21h。将反应混合物浓缩,重新溶解在最少量的DMSO中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸(160mg,0.295mmol,58.0%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 542.2$(M+H)^+$,0.92min(保留时间)。

[3194] 实施例207

[3195] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸(峰1)

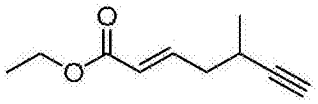
[3196] 

[3197] (E)-5-甲基-7-(三异丙基甲硅烷基)庚-2-烯-6-炔酸乙基酯

[3198] 

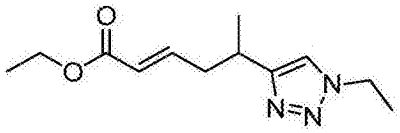
[3199] 将乙酸钴(II)四水合物(0.178g,0.713mmol)、1,2-二(二苯基膦基)乙烷(0.284g,0.713mmol)和锌(0.093g,1.427mmol)于二甲基亚砜(DMSO)(3.6mL)和叔丁醇(3.60mL)中的混合物在室温搅拌15min(反应混合物变为粉紫色)。向混合物中加入α,β,γ,δ-不饱和酯(2E,4E)-己-2,4-二烯酸乙基酯(0.523mL,3.57mmol)和三异丙基甲硅烷基乙炔(1.600mL,7.13mmol)并在80℃搅拌20h(反应混合物变为黑色)。使混合物通过短的硅胶柱(2g),以Et_2O作为洗脱剂。浓缩有机层并将残余物通过硅胶色谱法用己烷和EtOAc纯化,得到(E)-5-甲基-7-(三异丙基甲硅烷基)庚-2-烯-6-炔酸乙基酯(350mg,1.074mmol,30.1%收率),其为澄清油状物。LC-MS m/z 323.2$(M+H)^+$,1.71min(保留时间)。

[3200] (E)-5-甲基庚-2-烯-6-炔酸乙基酯

[3201] 

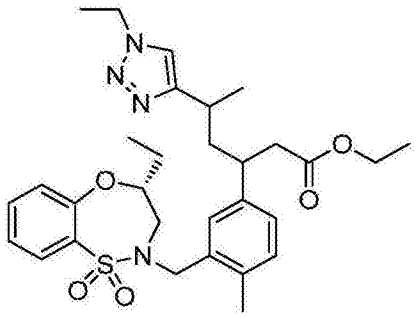
[3202] 在室温,向(E)-5-甲基-7-(三异丙基甲硅烷基)庚-2-烯-6-炔酸乙基酯(190mg,0.300mmol)的THF(20mL)溶液中滴加TBAF(0.300mL,0.300mmol)。使反应混合物搅拌1h。将反应混合物浓缩,然后重新溶解在DCM(10mL)和水(10mL)中。分离各层,用Na_2SO_4干燥并浓缩。将化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。NMR显示产物以及残余的TBAF。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 0.97-1.16(m,29H)1.20-1.38(m,9H)1.41-1.55(m,1H)1.60-1.78(m,1H)2.12(s,1H)2.39(d,J=2.51Hz,2H)2.56-2.72(m,1H)3.22-3.41(m,1H)4.22(d,J=7.28Hz,3H)5.85-5.99(m,1H)6.92-7.07(m,1H)。

[3203] (E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己-2-烯酸乙基酯

[3204] 

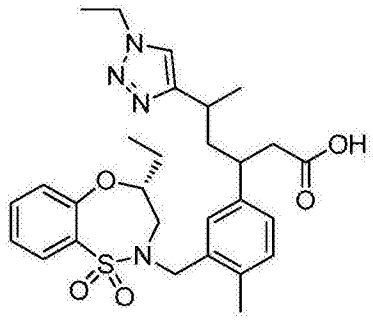
[3205] 向(E)-5-甲基庚-2-烯-6-炔酸乙基酯(950mg,5.72mmol)的叔丁醇(10.00mL)、水(10mL)溶液中加入NaN_3(557mg,8.57mmol)和碘乙烷(0.686mL,8.57mmol)。使溶液搅拌30min,然后加入硫酸铜(II)(365mg,2.286mmol)和抗坏血酸钠(453mg,2.286mmol)。将其在室温搅拌18h,通风并避光。使反应再继续进行24h并浓缩。将残余物重新溶解在最少量的DMSO中并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(中性))纯化,得到(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己-2-烯酸乙基酯(650mg,2.137mmol,37.4%收率),其为澄清油状物。LC-MS m/z 237.9$(M+H)^+$,0.74min(保留时间)。

[3206] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸乙基酯

[3207] 

[3208] 向(E)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己-2-烯酸乙基酯(88mg,0.371mmol)的1,4-二噁烷(3.00mL)和水(2mL)溶液中加入Et_3N(0.078mL,0.556mmol)、(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(178mg,0.389mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(10.24mg,0.021mmol)。将反应混合物加热至75℃并搅拌2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液并通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸乙基酯(22.1mg,0.039mmol,10.48%收率)LC-MS m/z 569.2$(M+H)^+$,1.24min(保留时间)和3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸乙基酯(27.2mg,0.039mmol,12.90%收率)LC-MS m/z 569.2$(M+H)^+$,1.26min(保留时间),其为无色油状物。在反相HPLC上分离两个峰并且分开用于下面的反应。

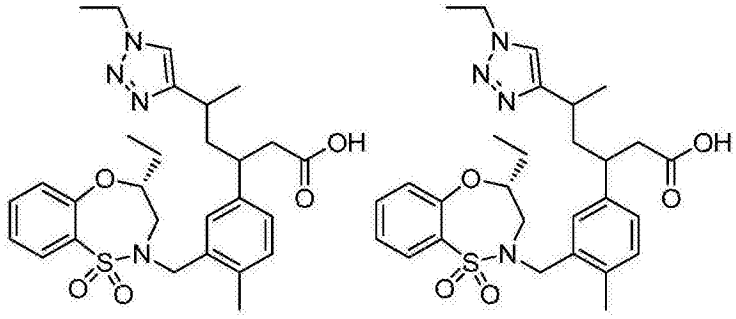
[3209] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸

[3210] 

[3211] 向搅拌的3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸乙基酯(22.7mg,0.040mmol)的THF(1mL)和水(1.000mL)溶液中加入LiOH(2.87mg,0.120mmol)。使反应混合物搅拌18h并用最少量的1N HCl(0.5mL)淬灭。将样品通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸(14.3mg,0.026mmol,66.3%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 541.2$(M+H)^+$,1.07min(保留时间)。

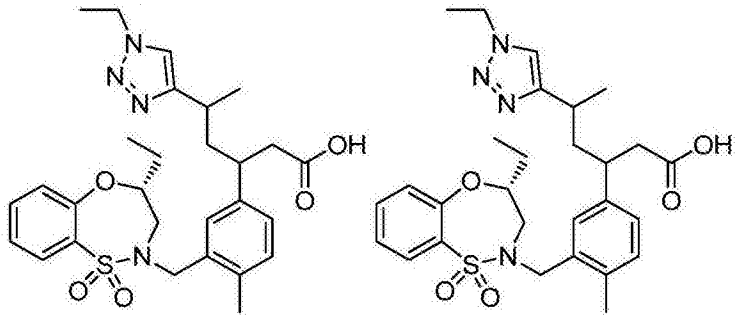
[3212] 实施例208

[3213] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸(异构体M1和异构体N1)

[3214] 

异构体 M1 异构体 N1

[3215] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸(异构体M1和异构体N1)

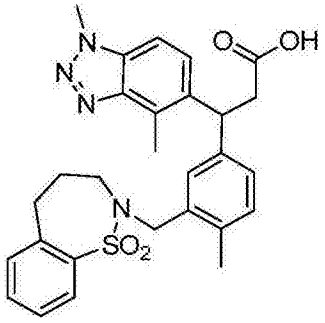
[3216] 

异构体 M1 异构体 N1

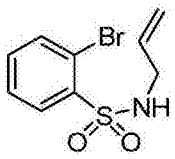
[3217] 向3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸乙基酯(27.2mg,0.048mmol)的THF(1mL)和水(1.000mL)溶液中加入LiOH(3.44mg,0.143mmol)。使反应混合物搅拌18h并将反应混合物用最少量的1NHCl(0.5mL)淬灭。将样品通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸(5.5mg,10.17μmol,21.27%收率)和3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酸(10.8mg,0.020mmol,41.8%收率),其为白色固体。LC-MS分别为:LC-MSm/z 541.2$(M+H)^+$,1.10min(保留时间)和LC-MS m/z 541.2$(M+H)^+$,1.10min(保留时间)。

[3218] 实施例209

[3219] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

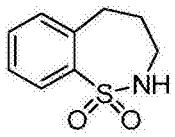
[3220] 

[3221] N-烯丙基-2-溴苯磺酰胺

[3222] 

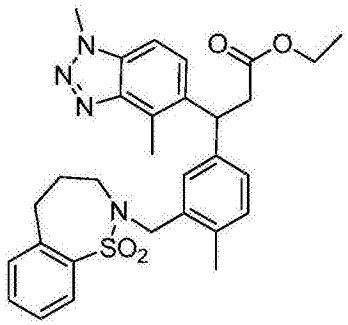
[3223] 在0℃，向2-溴苯-1-磺酰氯(5g,19.6mmol)的DCM(100mL)溶液中加入TEA(5.5mL,39.2mmol)。10min后，加入烯丙胺(1.3g,21.5mmol)并在室温搅拌过夜。将反应混合物用水(70mL)稀释并用DCM(2x 75mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩得到标题化合物(3.5g,65%)，其为固体。LC-MS m/z 274.01$(M)^+$,1.888min(保留时间)。

[3224] 2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物

[3225] 

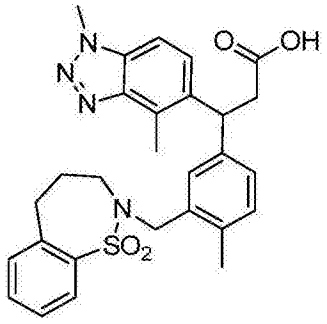
[3226] 在室温，向N-烯丙基-2-溴苯磺酰胺(4.0g,14.5mmol)的甲苯(40mL)溶液中加入AIBN(0.47g,2.9mmol)。将反应混合物加热至75℃，然后在75℃加入Bu_3SnH(4.65g,15.9mmol)。加入后将反应混合物加热至110℃，保持5h。将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法纯化(15%EtOAc/己烷)得到标题化合物(560mg,22%)。LC-MS m/z 198.04$(M+H)^+$,1.644min(保留时间)。

[3227] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[3228] 

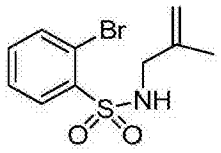
[3229] 在室温，向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(80mg,0.218mmol)、2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(45.1mg,0.229mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(110mg,0.435mmol)的THF(10mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.107mL,0.435mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。除去溶剂，将粗制产物在硅胶色谱上纯化。将所需的馏分减压浓缩得到标题化合物(100mg,0.178mmol,82%收率)，其为油状物。LC-MS m/z 547.4$(M+H)^+$,1.18min(保留时间)。

[3230] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3231] 

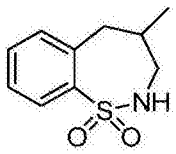
[3232] 在室温，向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(101mg,0.185mmol)MeOH(2mL)溶液中加入2M LiOH(0.554mL,1.109mmol)。将反应混合物在Biotage微波中在85℃加热30min。加入1N HCl(1.109mL,1.109mmol)和1mL DMSO并浓缩。将反应混合物用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(82.2mg,0.154mmol,84%收率)。LC-MSm/z 519.2(M+H)$^+$,1.05min(保留时间)。

[3233] 2-溴-N-(2-甲基烯丙基)苯磺酰胺

[3234] 

[3235] 在0℃，向2-溴苯-1-磺酰氯(5g,19.6mmol)的DCM(100mL)溶液中加入TEA(5.5mL,39.2mmol)。10min后，在0℃加入2-甲基烯丙胺(1.3g,21.5mmol)，然后在室温搅拌过夜。将反应混合物用水(100mL)稀释并用DCM(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩得到标题化合物(3.5g,62%)，其为固体。LC-MS m/z 287.99(M)$^+$,1.993min(保留时间)。

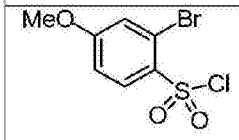
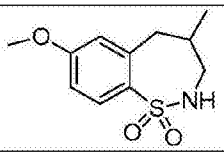
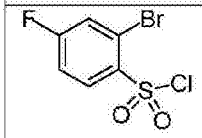
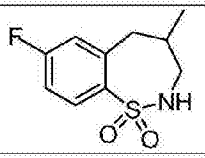
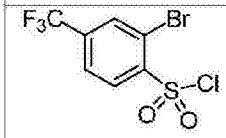
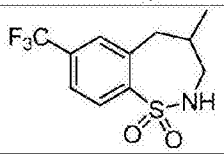
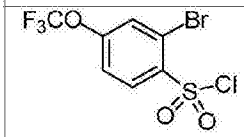
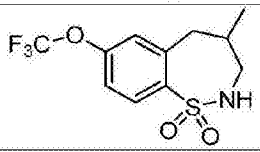
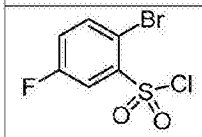
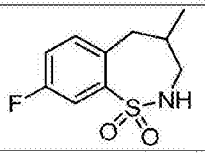
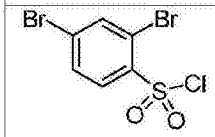
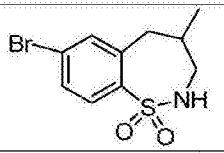
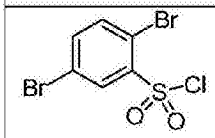
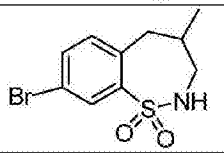
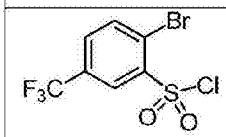
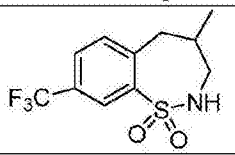
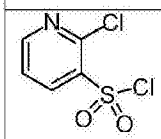
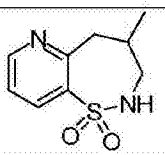
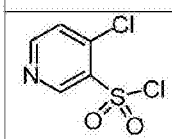
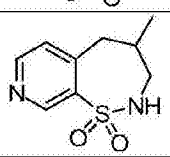
[3236] 4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物

[3237] 

[3238] 在室温，向N-(2-甲基烯丙基)苯磺酰胺(4.0g,13.8mmol)的甲苯(40mL)溶液中加入AIBN(0.45g,2.76mmol)。将反应混合物加热至75℃，然后在75℃加入Bu_3SnH(4.4g,15.2mmol)。将反应混合物加热至110℃，保持5h。将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法纯化(15%EtOAc/己烷)得到标题化合物(660mg,26.4%)。LC-MS m/z 211.02(M+H)$^+$,1.782min(保留时间)。

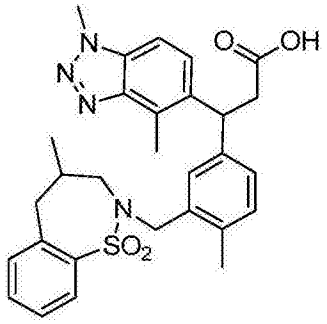
[3239] 下面表中所列的化合物是以与上面相似的方式制备的

[3240]

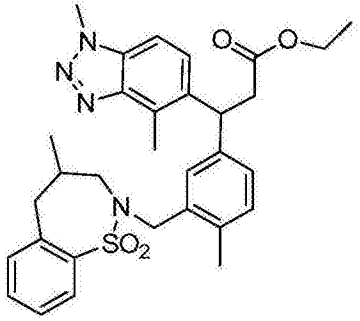
试剂	产物名称	产物结构	$(M+H)^+$	保留时间(min)	注释
	7-甲氧基-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		242.19	1.844	
	7-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		228.0	1.75	$(M-H)^+$
	4-甲基-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		278.0	1.871	$(M-H)^+$
	4-甲基-7-(三氟甲氧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		296.0	1.897	
	8-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		229.98	2.106	
	7-溴-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		290.11	2.222	M^+
	8-溴-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		290.02	2.167	M
	4-甲基-8-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		278.08	3.488	
	4-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		213.04	1.346	
	4-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物		213.16	2.494	

[3241] 实施例210

[3242] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

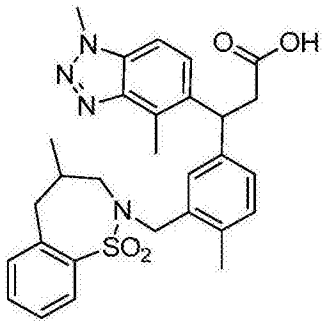
[3243] 

[3244] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯

[3245] 

[3246] 在室温,向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(80mg,0.218mmol)、4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(46.0mg,0.218mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(110mg,0.435mmol)的THF(10mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.107mL,0.435mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。除去溶剂,将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(产物在50%EtOAc/己烷时洗脱出来)。将所需的馏分减压浓缩得到标题化合物(100mg,0.178mmol,82%收率),其为油状物。LC-MS m/z561.1 $(M+H)^+$,1.24min(保留时间)。

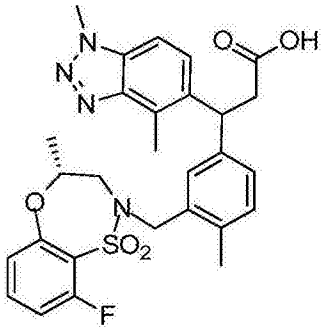
[3247] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[3248] 

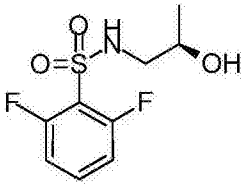
[3249] 在室温,向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸乙基酯(100mg,0.178mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入2M LiOH(0.549mL,1.098mmol)。将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在85℃加热30min。加入1N HCl(1.109mL,1.109mmol)和1mL DMSO并浓缩。将反应混合物用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(82.2mg,0.154mmol,84%收率)。LC-MS m/z 533.2 $(M+H)^+$,1.07min(保留时间)。

[3250] 实施例211

[3251] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-9-氟-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

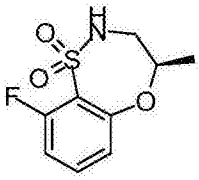
[3252] 

[3253] (R)-2,6-二氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺

[3254] 

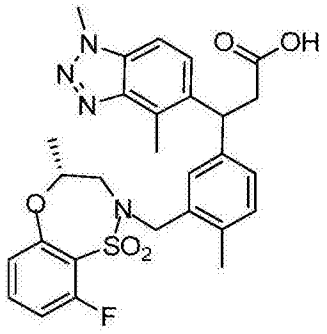
[3255] 向(R)-1-氨基-2-丙醇(4.44mL,57.5mmol)于THF(60mL)和水(15mL)中缓慢加入K_2CO_3(7.95g,57.5mmol),然后加入2,6-二氟苯-1-磺酰氯(5mL,36.9mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(2x 60mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩得到标题化合物(10.3g,41.0mmol,71.3%收率)。LC-MS m/z 252.1$(M+H)^+$,0.64min(保留时间)。

[3256] (R)-9-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[3257] 

[3258] 向(R)-2,6-二氟-N-(2-羟基丙基)苯磺酰胺(10.3g,41.0mmol)于二甲基亚砜(DMSO)(100mL)中加入KOt-Bu(6.90g,61.5mmol)。将所得反应混合物在80℃加热1.5h,在80℃加热19h。加入更多的KOt-Bu(4.60g,41.0mmol)和50mL DMSO并在80℃加热2h。将反应混合物用H_2O(200mL)稀释,用HCl(2N)酸化至pH~6并用EtOAc(2x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤并浓缩。将其通过硅胶色谱法纯化。浓缩所需馏分,然后用乙醚研磨,得到标题化合物(2.46g,10.64mmol,25.9%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 232.0$(M+H)^+$,0.69min(保留时间)。

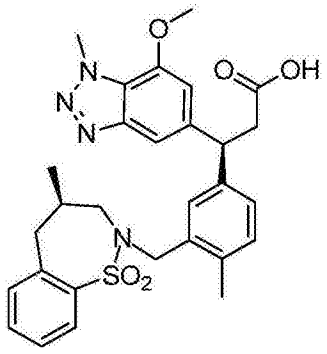
[3259] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-9-氟-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3260] 

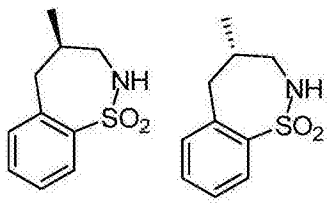
[3261] 在室温，向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(50mg,0.136mmol)、(R)-9-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(33.0mg,0.143mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(68.7mg,0.272mmol)的THF(3mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.067mL,0.272mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。除去溶剂，将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(产物在50％EtOAc/己烷时洗脱出来)。将所需的馏分减压浓缩得到中间体3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-9-氟-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯。将其溶解在MeOH(2mL)中，加入2M LiOH(0.408mL,0.816mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在85℃加热30min.，然后在室温搅拌19h。加入0.8mL 1N HCl和1.5mLDMSO。干燥大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(55.72mg,0.101mmol,74.1％收率)。LC-MS m/z 553.4$(M+H)^+$，1.05min(保留时间)。

[3262] 实施例212

[3263] (S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[3264] 

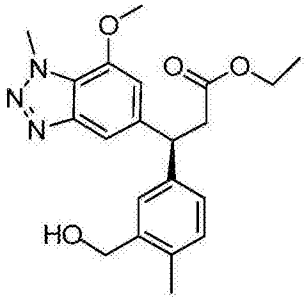
[3265] (R)-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物&(S)-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物

[3266] 

[3267] 通过手性SFC方法(柱:Chiralpak AD,20x250mm,5u;共溶剂:20％MeOH:IPA;流速:

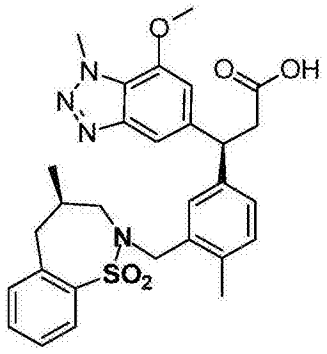
50g/min;反压:100巴)分离4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂萘1,1-二氧化物(500mg,2.367mmol)。浓缩所需馏分得到(R)-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂萘1,1-二氧化物(222mg,1.051mmol,89%收率)和(S)-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂萘1,1-二氧化物(232mg,1.098mmol,93%收率)。LC-MS m/z 212.0(M+H)$^+$,0.85min(保留时间)(R异构体)LC-MS m/z 211.9(M+H)$^+$,0.83min(保留时间)(S异构体)。

[3268] (S)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯

[3269] 

[3270] 将(E)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(200mg,0.765mmol)、(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(381mg,2.296mmol)、(Rh(nbd)Cl)$_2$(35.3mg,0.077mmol)、(2R,3R)-丁烷-2,3-二基二(二苯基膦)(35.9mg,0.084mmol)、1,4-二噁烷(5mL)、1M氢氧化钾(0.765mL,0.765mmol)合并在Schlenk管中并使氩气鼓泡通过混合物,保持~6min。将反应混合物在氩气中搅拌3h。4h后,将反应混合物用EtOAc(50mL)和水(20mL)稀释并分离各相。将水相再次用EtOAc(50mL)萃取并将合并的EtOAc用水(25mL)和饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并过滤,保持溶液状态过夜。形成少量的额外析出物并用玻璃纤维过滤器过滤出固体。浓缩残余物得到黄色油状物。将粗制产物通过硅胶色谱法纯化,梯度为历时30min从DCM运行至70%EtOAc/DCM。将所需的馏分浓缩得到标题化合物(223mg,0.582mmol,76%收率),其为蜡状灰白色固体。样品显示~92%e.e.(异构体比例为96%主要产物和4%的次要产物)。LC-MS m/z 384.1(M+H)$^+$,0.94min(保留时间)。

[3271] (S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

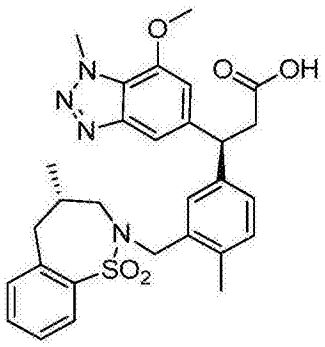
[3272] 

[3273] 在室温,向(S)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50mg,0.130mmol)、(R)-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂萘1,1-二氧化物(27.6mg,0.130mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(65.8mg,0.261mmol)的THF(3mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.064mL,0.261mmol)。将反应混合物在室

温搅拌20h。除去溶剂，将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(产物在50％EtOAc/己烷时洗脱出来)。将所需的馏分减压浓缩得到所需中间体，其为油状物。将其重新溶解在MeOH(2mL)中，加入2M LiOH(0.391mL，0.782mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在85℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1.5mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(46.1mg，0.084mmol，64.4％收率)。LC-MS m/z 549.4(M+H)$^+$，1.19min(保留时间)。

[3274] 实施例213

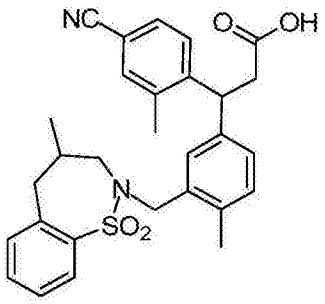
[3275] (S)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

[3276] 

[3277] 在室温，向(S)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸乙基酯(50mg，0.130mmol)、(S)-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(27.6mg，0.130mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(65.8mg，0.261mmol)的THF(3mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.064mL，0.261mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。除去溶剂，将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(产物在50％EtOAc/己烷时洗脱出来)。将所需的馏分减压浓缩得到所需中间体，其为油状物。将其重新溶解在MeOH(2mL)中，加入2M LiOH(0.391mL，0.782mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在85℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1.5mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(69.3mg，0.126mmol，97％收率)。LC-MS m/z 549.3(M+H)$^+$，1.20min(保留时间)。

[3278] 实施例214

[3279] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸

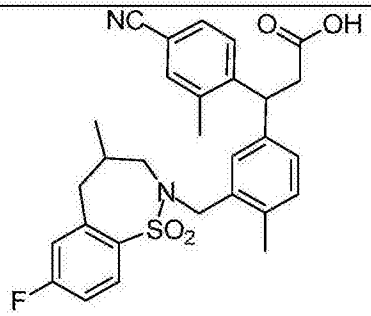
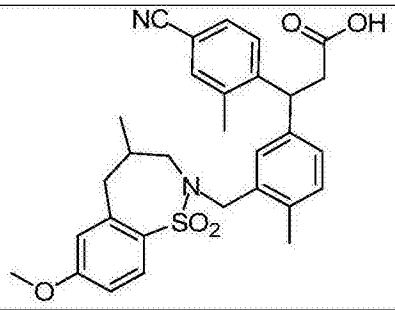
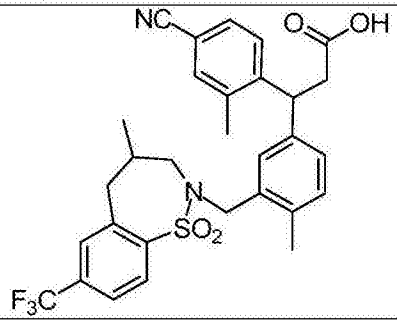
[3280] 

[3281] 在室温，向3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(80mg，0.247mmol)、4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(52.3mg，

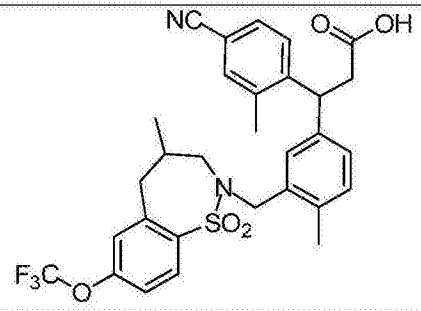
0.247mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(110mg,0.435mmol)的THF(10mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.107mL,0.435mmol)。将反应混合物在室温搅拌75h。除去溶剂,将粗制产物通过硅胶色谱法纯化(产物在30%EtOAc/己烷时洗脱出来)。将所需的馏分减压浓缩得到中间体3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯。将其重新溶解在MeOH(2mL)中,加入2M LiOH(0.742mL,1.484mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在85℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(96.3mg,77%),其为固体。LC-MS m/z 503.1 $(M+H)^+$,1.15min(保留时间)。

[3282] 下表中所列的化合物是以与上面相似的方法制备的。

[3283]

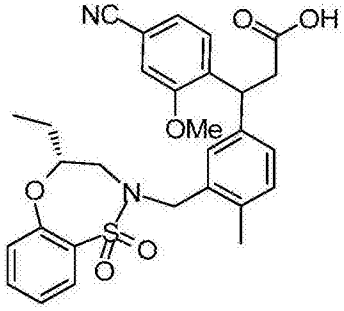
实施例#	名称	结构	$(M+H)^+$	保留时间(min)
实施例215	**3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((7-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸**		521.3	1.22
实施例216	**3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((7-甲氧基-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸**		533.1	1.20
实施例217	**3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-7-(三氟甲基)-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸**		571.5	1.32

[3284]

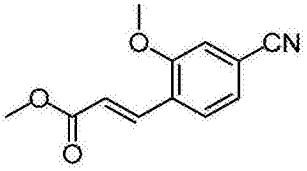
实施例218	3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-7-(三氟甲氧基)-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)丙酸		587.0	1.32

[3285] 实施例219

[3286] 3-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

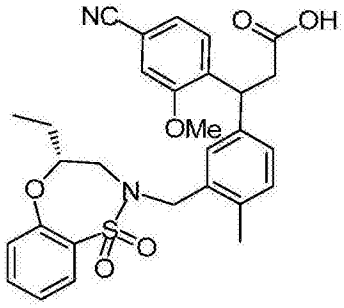
[3287] 

[3288] (E)-3-(4-氰基-2-甲氧基苯基)丙烯酸甲基酯

[3289] 

[3290] 向4-溴-3-甲氧基苄腈(1000mg,4.72mmol)的DMF(7mL)溶液中加入丙烯酸甲基酯(2.137mL,23.58mmol)、DIPEA(2.059mL,11.79mmol)、$Pd(OAc)_2$(106mg,0.472mmol)和三-邻甲苯基膦(287mg,0.943mmol)。将反应容器在Biotage Initiator微波中在高吸收在150℃加热1h。浓缩反应混合物,用硅藻土过滤,然后用水稀释,用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用Rotavap蒸发仪减压浓缩。将粗制产物通过硅胶色谱法纯化。合并那些馏分并浓缩得到标题化合物(1.135g,5.23mmol,111%收率)。将其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z 218.2$(M+H)^+$,0.96min(保留时间)。

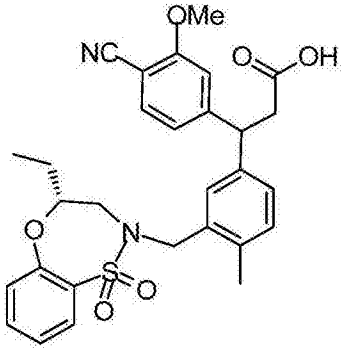
[3291] 3-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3292] 

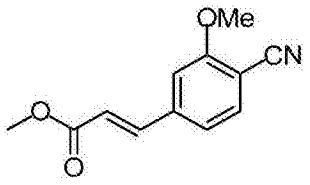
[3293] 在室温，向(E)-3-(4-氰基-2-甲氧基苯基)丙烯酸甲基酯(100mg，0.460mmol)、(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(253mg，0.552mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(22.70mg，0.046mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(1mL)中的悬浮液中加入Et_3N(0.192mL，1.381mmol)。将所得悬浮液在Biotage微波中在高吸收下在100℃加热30min。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将反应混合物用反相HPLC在中性条件下纯化得到中间体3-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯。将其重新溶解在MeOH(2mL)中，加入2M LiOH(1.381mL，2.76mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。将其用1N HCl酸化至pH2，加入1mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(55.6mg，0.104mmol，22.59％)，其为固体。LC-MS:m/z 535.1$(M+H)^+$，Rt 1.12min。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ＝12.14(宽单峰，1H)，7.78(d，J＝6.5Hz，1H)，7.68(t，J＝7.7Hz，1H)，7.51-7.29(m，5H)，7.23(m，1H)，7.19-7.06(m，2H)，4.83-4.72(m，1H)，4.41(dd，J＝6.5，14.1Hz，1H)，4.19-4.04(m，1H)，3.89-3.77(m，4H)，3.71-3.58(m，1H)，3.04-2.93(m，2H)，2.89-2.68(m，1H)，2.24(s.，3H)，1.63-1.48(m，1H)，1.46-1.20(m，1H)，1.11-0.96(m，3H)。

[3294] 实施例220

[3295] 3-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3296] 

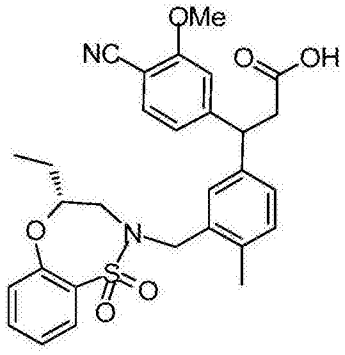
[3297] (E)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲基酯

[3298] 

[3299] 向4-溴-2-甲氧基苄腈(500mg，2.358mmol)的DMF(7mL)溶液中加入丙烯酸甲基酯(2.137mL，23.58mmol)、DIPEA(2.059mL，11.79mmol)、$Pd(OAc)_2$(106mg，0.472mmol)和三-邻甲苯基膦(287mg，0.943mmol)。将反应容器在Biotage Initiator微波中在高吸收在150℃加热1h。浓缩反应混合物，用硅藻土过滤，然后用水稀释，用EtOAc萃取两次。浓缩合并的有机层得到标题化合物(1.342g，6.18mmol，131％收率)。将其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z 218.2$(M+H)^+$，0.85min(保留时间)。

[3300] 3-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并

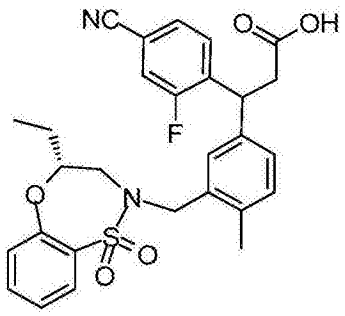
[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3301] 

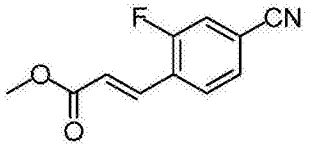
[3302] 在室温,向(E)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲基酯(100mg,0.460mmol)、(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(253mg,0.552mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(22.70mg,0.046mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(1mL)中的悬浮液中加入Et_3N(0.192mL,1.381mmol)。将所得悬浮液在55℃加热1h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将反应混合物用反相HPLC在中性条件下纯化得到中间体3-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯。将其重新溶解在MeOH(2mL)中,加入2M LiOH(1.381mL,2.76mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。将其用1N HCl酸化至pH 2,加入1mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(57.57mg,0.108mmol,23.39%收率),其为白色固体。LC-MS:m/z 535.1$(M+H)^+$,Rt 1.10min。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.19(宽单峰,1H),7.79(d,J=7.5Hz,1H),7.68(t,J=7.7Hz,1H),7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.42-7.18(m,5H),7.15(m,1H),7.00(t,J=7.7Hz,1H),4.53-4.40(m,2H),4.11(m.,1H),3.91(d,J=4.3Hz,3H),3.80(dd,J=3.8,14.1Hz,1H),3.63(dd,J=10.4,15.2Hz,1H),3.13-2.99(m,2H),2.85-2.66(m,1H),2.26(s.,3H),1.61-1.44(m,1H),1.40-1.17(m,1H),1.07-0.96(m,3H)。

[3303] 实施例221

[3304] 3-(4-氰基-2-氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

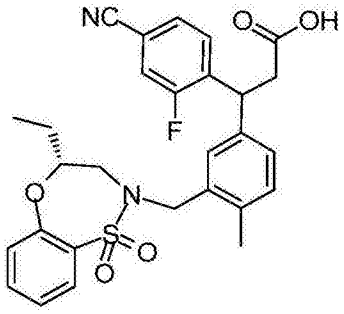
[3305] 

[3306] (E)-3-(4-氰基-2-氟苯基)丙烯酸甲基酯

[3307] 

[3308] 向4-溴-3-氟苄腈(943mg,4.72mmol)的DMF(7mL)溶液中加入丙烯酸甲基酯(2.137mL,23.58mmol)、DIPEA(2.059mL,11.79mmol)、$Pd(OAc)_2$(106mg,0.472mmol)和三-邻甲苯基膦(287mg,0.943mmol)。将反应容器在Biotage Initiator微波中在高吸收在150℃加热1h。浓缩反应混合物,用硅藻土过滤,然后用水稀释,用EtOAc萃取两次。浓缩合并的有机层得到标题化合物(1.509g,7.35mmol,156%收率)。将其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS m/z 206.0$(M+H)^+$,0.84min(保留时间)。

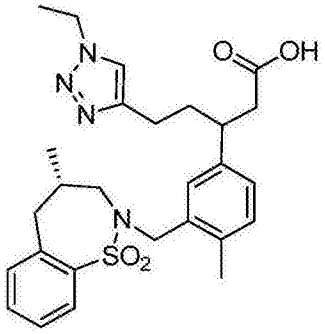
[3309] 3-(4-氰基-2-氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3310] 

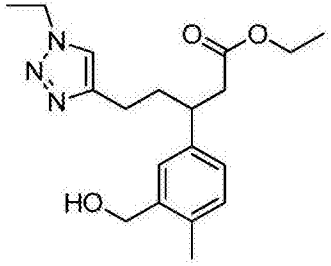
[3311] 在室温,向(E)-3-(4-氰基-2-氟苯基)丙烯酸甲基酯(100mg,0.487mmol)、(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(267mg,0.585mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(24.03mg,0.049mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(1mL)中的悬浮液中加入Et_3N(0.204mL,1.462mmol)。将所得悬浮液在Biotage微波中在高吸收下在100℃加热30min。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将反应混合物用反相HPLC在中性条件下纯化得到中间体。将其重新溶解在MeOH(2mL)中,加入2M LiOH(1.462mL,2.92mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。将反应混合物在室温搅拌4h。将其用1N HCl酸化至pH2,加入1mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(12mg,0.023mmol,4.71%收率)和3-(4-氨基甲酰基-2-氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(73mg,0.135mmol,27.7%收率),其为固体。LC-MS:m/z 523.3$(M+H)^+$,1.12min.(保留时间)。

[3312] 实施例222

[3313] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸

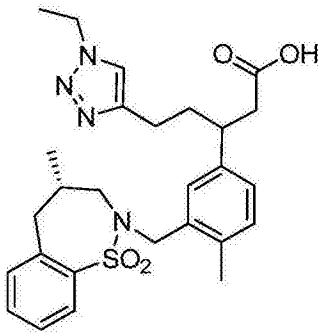
[3314] 

[3315] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯

[3316] 

[3317] 在室温,向(Z)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(500mg,2.239mmol)、(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲醇(667mg,2.69mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(110mg,0.224mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(1mL)中的悬浮液中加入Et_3N(0.936mL,6.72mmol)。将所得悬浮液在90℃加热1h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。使反应混合物通过硅胶色谱法纯化(产物在100%EtOAc/己烷时洗脱出来)。将所需的馏分减压浓缩得到标题化合物5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(685mg,1.983mmol,89%收率),其为油状物。LC-MS:m/z 346.1 $(M+H)^+$,0.83min.(保留时间)。

[3318] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((S)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸

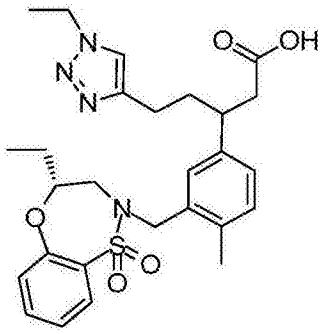
[3319] 

[3320] 在室温,向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(50mg,0.145mmol)、(S)-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(30.6mg,0.145mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(73.0mg,0.289mmol)的THF(3mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.071mL,0.289mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。除去溶剂,将粗制产物用反相HPLC在中性条件下纯化得到所需中间体。将其重新溶解在MeOH(2mL)中,加入2MLiOH(0.434mL,0.868mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1.5mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件

下纯化得到标题化合物(60.6mg,0.119mmol,82%收率)。LC-MS m/z 511.4(M+H)$^+$,1.00min(保留时间)。

[3321] 实施例223

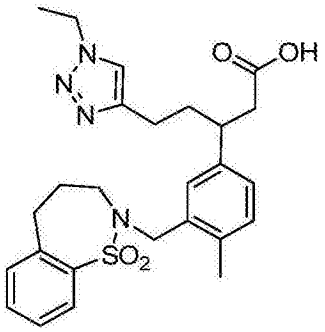
[3322] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3323] 

[3324] 在室温,向(Z)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊-2-烯酸乙基酯(230mg,1.030mmol)、(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(565mg,1.236mmol)和[RhCl(cod)]$_2$(50.8mg,0.103mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(1mL)中的悬浮液中加入Et_3N(0.431mL,3.09mmol)。将所得悬浮液在90℃加热1h。使反应混合物流经硅藻土并用EtOAc洗涤。收集有机层并浓缩得到粗制产物。将反应混合物通过硅胶色谱法纯化(产物在70%EtOAc/己烷时洗脱出来)。将所需的馏分减压浓缩得到中间体(481mg,0.867mmol,84%收率),其为油状物。将60mg中间体溶解在2mL MeOH中。加入2MLiOH(3.09mL,6.18mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1.5mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(62mg)。LC-MS:m/z 527.3(M+H)$^+$,1.03min.(保留时间)。

[3325] 实施例224

[3326] 3-(3-((1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

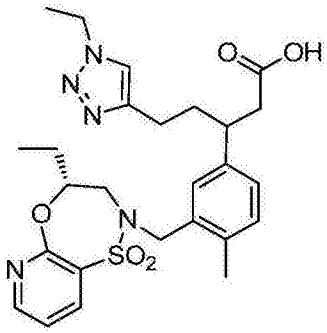
[3327] 

[3328] 在室温,向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(150mg,0.434mmol)、2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂萘1,1-二氧化物(86mg,0.434mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(219mg,0.868mmol)的THF(5mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.214mL,0.868mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。除去溶剂,将粗制产物用反相HPLC在中性条件下纯化得到所需中间体。将其重新溶解在MeOH(2mL)中,加入2M LiOH

(1.303mL,2.61mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1.5mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(48.5mg,0.098mmol,22.49%收率)。LC-MS m/z 497.4(M+H)$^+$,0.96min(保留时间)。

[3329] 实施例225

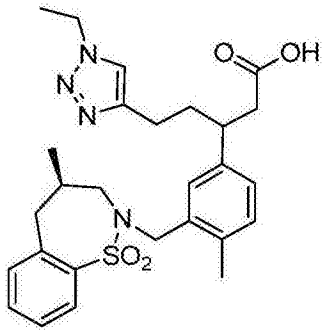
[3330] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)戊酸

[3331] 

[3332] 在室温,向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(50mg,0.145mmol)、(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(33.0mg,0.145mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(73.0mg,0.289mmol)的THF(3mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.071mL,0.289mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。除去溶剂,并粗制产物用反相HPLC在中性条件下纯化得到所需中间体,其为油状物。将其重新溶解在MeOH(2mL)中,加入2M LiOH(0.434mL,0.868mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。加入0.8mL 1NHCl和1.5mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(52mg,0.099mmol,68.1%收率)。LC-MS m/z 528.2(M+H)$^+$,0.87min(保留时间)。

[3333] 实施例226

[3334] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂萘-2(3H)-基)甲基)苯基)戊酸

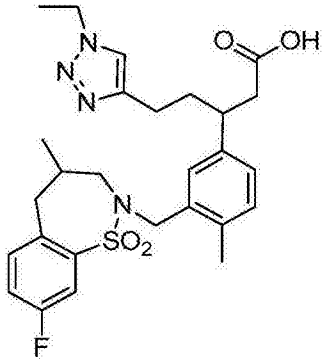
[3335] 

[3336] 在室温,向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(80mg,0.232mmol)、(R)-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂萘1,1-二氧化物(48.9mg,0.232mmol)和ADDP(117mg,0.463mmol)于THF(3mL)中的悬浮液中加入三丁基膦(0.128mL,0.463mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。除去溶剂,将粗制产物用反相HPLC在中性条件下纯化得到所需中间体。将其重新溶解在MeOH(2mL)中,加入2M LiOH(0.695mL,

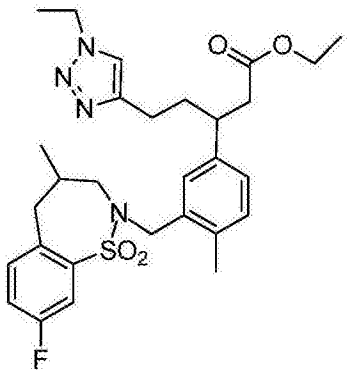
1.390mmol)并将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1.5mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(65.9mg,0.129mmol,55.7%收率)。LC-MSm/z 511.4(M+H)$^+$,1.00min(保留时间)。

[3337] 实施例227

[3338] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((8-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)戊酸

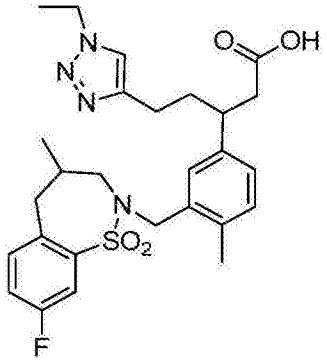
[3339] 

[3340] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((8-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯

[3341] 

[3342] 在室温,向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(70mg,0.203mmol)、8-氟-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(46.5mg,0.203mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(102mg,0.405mmol)的THF(3mL)溶液中加入三-正丁基膦(0.100mL,0.405mmol)。将反应混合物在室温搅拌70h。除去溶剂,并将粗制产物用反相HPLC在中性条件下纯化得到标题化合物(70mg,0.126mmol,62.1%收率)。LC-MS m/z557.0(M+H)$^+$,1.21min(保留时间)。

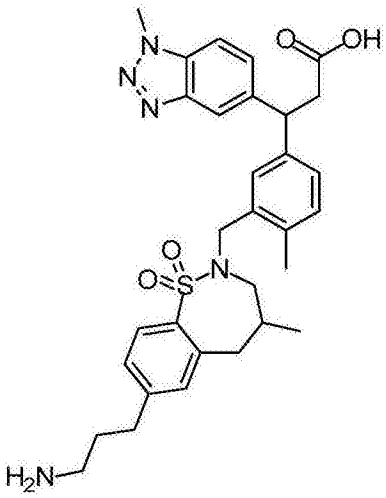
[3343] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((8-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)戊酸

[3344] 

[3345] 向5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-(3-((8-氟-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)戊酸乙基酯(70mg,0.126mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入2M LiOH(0.440mL,0.880mmol)。将反应混合物在Biotage微波中在高吸收在80℃加热30min。加入0.8mL 1N HCl和1.5mL DMSO。除去大部分溶剂并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(56.7mg,0.107mmol,85%收率)。LC-MS m/z 529.1(M+H)$^+$,1.04min(保留时间)。

[3346] 实施例228

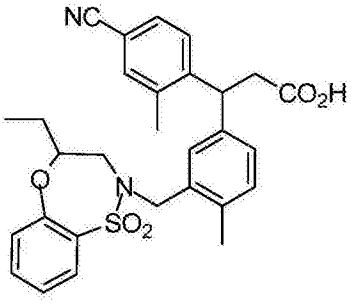
[3347] 3-(3-((7-(3-氨基丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸三氟乙酸盐

[3348] 

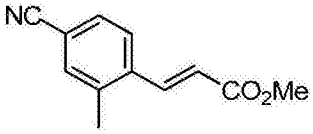
[3349] 将3-(3-((7-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(80mg,0.118mmol)/1,4-二噁烷(0.5mL)加至4MHCl/二噁烷(0.296mL,1.184mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌19h。加入更多的4M HCl/二噁烷(0.296mL,1.184mmol),然后在室温搅拌24h。将反应混合物浓缩并将样品用反相HPLC在酸性条件下纯化得到标题化合物(77.6mg,0.113mmol,95%收率)was obtained。LC-MS m/z 576.3(M+H)$^+$,0.79min(保留时间)。

[3350] 实施例229

[3351] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

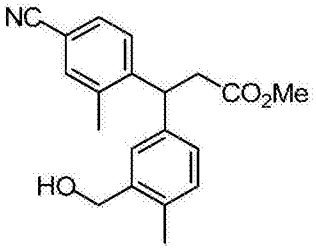
[3352] 

[3353] (E)-3-(4-氰基-2-甲基苯基)丙烯酸甲基酯

[3354] 

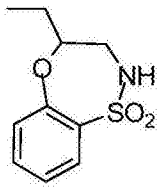
[3355] 向4-溴-3-甲基苄腈(0.784g,4mmol)的DMF(20mL)溶液中加入丙烯酸甲基酯(1.812mL,20.00mmol)、DIPEA(1.747mL,10.00mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.090g,0.400mmol)和三-邻甲苯基膦(0.243g,0.800mmol)。然后将反应混合物用微波辐射在氮气环境中在150℃加热1h。真空蒸发反应混合物以除去剩余的丙烯酸甲基酯,然后用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物(E)-3-(4-氰基-2-甲基苯基)丙烯酸甲基酯(0.8815g,4.38mmol,110%收率)。^{1}H-NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 2.47(s,3H)3.84(s,3H)6.43(d,J=15.81Hz,1H)7.47-7.55(m,2H)7.61(d,J=8.53Hz,1H)7.92(d,J=15.81Hz,1H)。

[3356] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯

[3357] 

[3358] 向(E)-3-(4-氰基-2-甲基苯基)丙烯酸甲基酯(0.88g,4.37mmol)的1,4-二噁烷(25mL)和水(8mL)的溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(1.452g,8.75mmol)、Et_3N(2.438mL,17.49mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(0.108g,0.219mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(1.2015g,3.72mmol,85%收率)。LC-MS m/z306.2$(M-OH)^+$,0.94min(保留时间)。

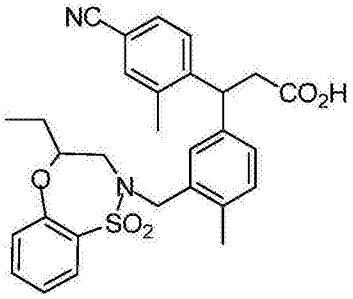
[3359] 4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**1,1-二氧化物

[3360] 

[3361] 向1-氨基-2-丁醇(1.897mL,20.00mmol)的THF(40mL)和水(10mL)溶液中加入K_2CO_3

(2.76g,20.00mmol),然后加入2-氟苯-1-磺酰氯(2.65mL,20mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用H_2O(40mL)稀释并用EtOAc(80+2x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积,高真空干燥。将该中间体溶解在二甲基亚砜(80mL)中并加入KOtBu(6.73g,60.0mmol)。将所得反应混合物在80℃搅拌17.5h。将反应混合物用H_2O(80mL)和HCl(40mL,1N)稀释,然后用EtOAc(200+2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(4.1306g,18.17mmol,91%收率)。LC-MS m/z 228.1$(M+H)^+$,0.75min(保留时间)。

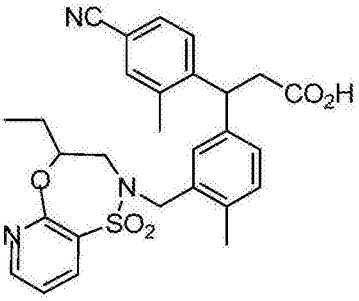
[3362] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3363] 

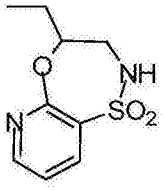
[3364] 向3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(50mg,0.155mmol)的THF(2mL)溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(52.7mg,0.232mmol)、PS-PPh_3(193mg,0.309mmol)和DIAD(0.060mL,0.309mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌50min。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2.0mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.387mL,0.773mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(42.7mg,0.082mmol,53.3%收率)。LC-MS m/z519.2$(M+H)^+$,1.13min(保留时间)。

[3365] 实施例230

[3366] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

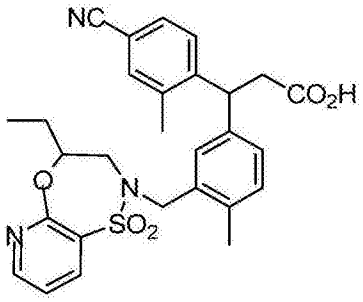
[3367] 

[3368] 4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[3369] 

[3370] 向1-氨基-2-丁醇(1.897mL,20.00mmol)的THF(40mL)和水(10mL)溶液中加入K_2CO_3(2.76g,20.00mmol),然后加入2-氯吡啶-3-磺酰氯(2.89mL,20mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用H2O稀释并用EtOAc(80+2x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积,高真空干燥。将该中间体溶解在二甲基亚砜(80mL)中并加入KOtBu(6.73g,60.0mmol)。将所得反应混合物在80℃搅拌90min。将反应混合物用H_2O(80mL)稀释,然后加入HCl(40mL,1N),接着用EtOAc(200+2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(4.4145g,19.34mmol,97%收率)。LC-MS m/z 229.2$(M+H)^+$,0.45min(保留时间)。

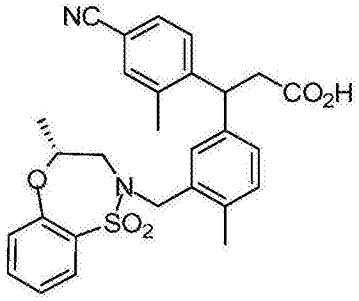
[3371] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3372] 

[3373] 向3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(50mg,0.155mmol)的THF(2mL)溶液中加入4-乙基-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(52.9mg,0.232mmol)、PS-PPh_3(193mg,0.309mmol)和DIAD(0.060mL,0.309mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌50min。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.387mL,0.773mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-((4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(43.8mg,0.084mmol,54.5%收率)。LC-MS m/z 520.1$(M+H)^+$,1.03min(保留时间)。

[3374] 实施例231

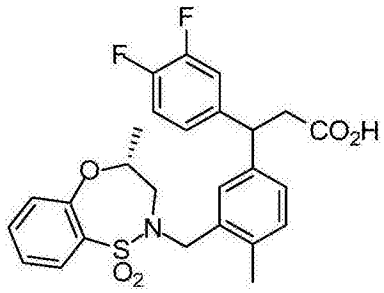
[3375] 3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3376] 

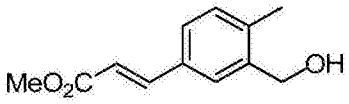
[3377] 向3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(50mg,0.155mmol)的THF(2mL)溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(49.5mg,0.232mmol)、PS-PPh_3(193mg,0.309mmol)和DIAD(0.060mL,0.309mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌50min,然后过滤,接着蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2.0mL)中,然后加入NaOH(2N)(0.387mL,0.773mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,然后真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(33.5mg,0.066mmol,42.9%收率)。LC-MS m/z505.1$(M+H)^+$,1.09min(保留时间)。

[3378] 实施例232

[3379] 3-(3,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

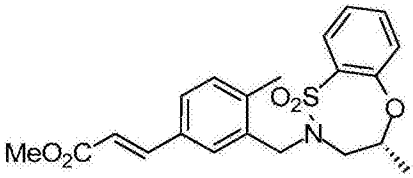
[3380] 

[3381] (E)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙烯酸甲基酯

[3382] 

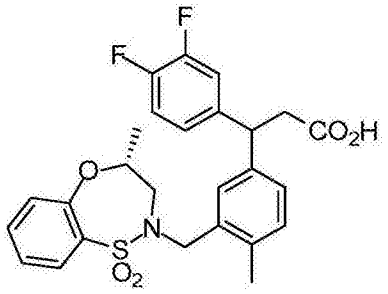
[3383] 向(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(1.82g,5.88mmol)的DMF(20mL)溶液中加入丙烯酸甲基酯(2.67mL,29.4mmol)、DIPEA(2.57mL,14.71mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.132g,0.588mmol)和三-邻甲苯基膦(0.358g,1.177mmol)。然后将反应混合物用微波辐射在氮气环境中在130℃加热1h,用微波在150℃再加热1h。真空蒸发反应混合物降低体积。将残余物通过快速色谱法来纯化,得到所需产物(E)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙烯酸甲基酯(1.0271g,4.98mmol,85%收率)。LC-MS m/z 207.1$(M+H)^+$,0.76min(保留时间)。

[3384] (R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯

[3385] 

[3386] 向(E)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙烯酸甲基酯(1.02g,4.95mmol)的THF(100mL)溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(1.371g,6.43mmol)、PS-PPh_3(4.64g,7.42mmol),然后加入DIAD(1.442mL,7.42mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物。真空蒸发滤液降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(1.0552g,2.63mmol,53.1%收率)。LC-MS m/z 402.1 $(M+H)^+$,1.12min(保留时间)。

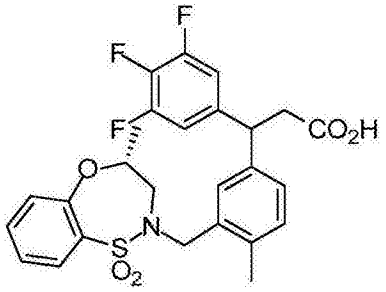
[3387] 3-(3,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3388] 

[3389] 向(R)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(3,4-二氟苯基)硼酸(47.4mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌23h。向反应混合物中加入更多的Et_3N(0.042mL,0.300mmol)和(3,4-二氟苯基)硼酸(23.69mg,0.150mmol)。将反应混合物在90℃搅拌90min。向反应混合物中加入更多的$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将反应混合物在90℃搅拌110min。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.375mL,0.750mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。向反应混合物中加入更多的NaOH(2N)(0.150mL,0.300mmol),然后用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(3,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(46.1mg,0.092mmol,61.3%收率)。LC-MS m/z 502.1 $(M+H)^+$,1.15min(保留时间)。

[3390] 实施例233

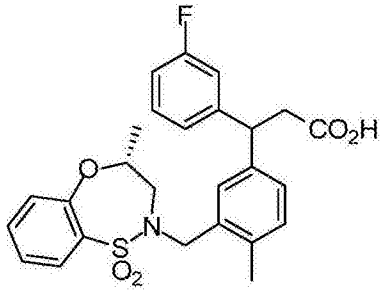
[3391] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3,4,5-三氟苯基)丙酸

[3392] 

[3393] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(3,4,5-三氟苯基)硼酸(52.8mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌90min。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(3,4,5-三氟苯基)丙酸(30.2mg,0.058mmol,38.8%收率)。LC-MS m/z 520.2$(M+H)^+$,1.17min(保留时间)。

[3394] 实施例234

[3395] 3-(3-氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

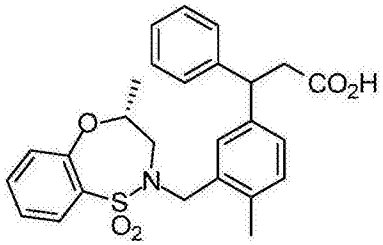
[3396] 

[3397] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(3-氟苯基)硼酸(42.0mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌90min。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(3-氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(53.9mg,0.111mmol,74.3%收率)。LC-MSm/z 484.3$(M+H)^+$,1.12min(保留时间)。

[3398] 实施例235

[3399] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫

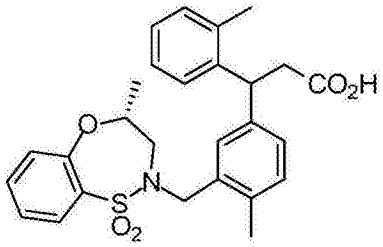
杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-苯基丙酸

[3400] 

[3401] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入苯基硼酸(36.6mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌1h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-苯基丙酸(48.6mg,0.104mmol,69.6%收率)。LC-MS m/z 466.3$(M+H)^+$,1.14min(保留时间)。

[3402] 实施例236

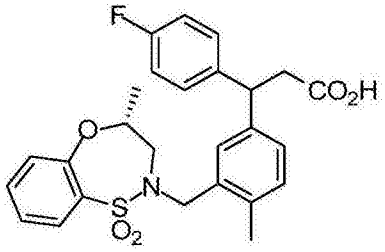
[3403] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(邻甲苯基)丙酸

[3404] 

[3405] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入邻甲苯基硼酸(40.8mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌1h。然后将反应混合物用微波辐射在130℃加热30min。将所得反应混合物真空蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(邻甲苯基)丙酸(31.4mg,0.065mmol,43.6%收率)。LC-MS m/z 480.1$(M+H)^+$,1.18min(保留时间)。

[3406] 实施例237

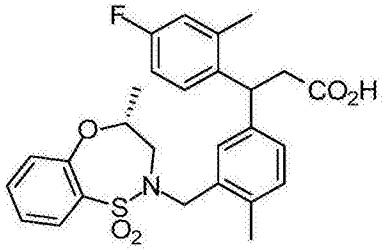
[3407] 3-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3408] 

[3409] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(4-氟苯基)硼酸(42.0mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌1h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(41.5mg,0.086mmol,57.2%收率)。LC-MSm/z 484.3$(M+H)^+$,1.14min(保留时间)。

[3410] 实施例238

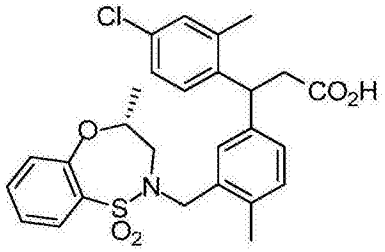
[3411] 3-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3412] 

[3413] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(4-氟-2-甲基苯基)硼酸(46.2mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌1h。然后将反应混合物用微波辐射在130℃加热30min。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(12.4mg,0.025mmol,16.61%收率)。LC-MS m/z498.5$(M+H)^+$,1.20min(保留时间)。

[3414] 实施例239

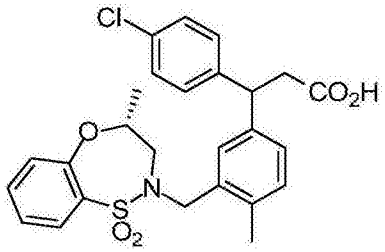
[3415] 3-(4-氯-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3416] 

[3417] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(4-氯-2-甲基苯基)硼酸(51.1mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌2h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-氯-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(15.6mg,0.030mmol,20.23%收率)。LC-MS m/z 514.3$(M+H)^+$,1.21min(保留时间)。

[3418] 实施例240

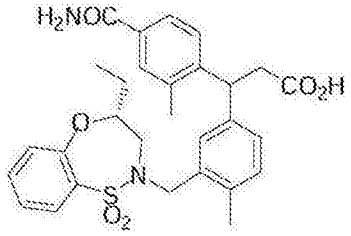
[3419] 3-(4-氯苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3420] 

[3421] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(4-氯苯基)硼酸(46.9mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌2h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-氯苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(44.9mg,0.090mmol,59.9%收率)。LC-MSm/z 500.3$(M+H)^+$,1.18min(保留时间)。

[3422] 实施例241

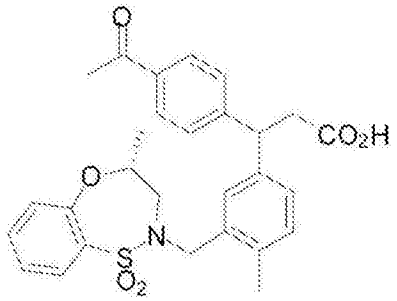
[3423] 3-(4-氨基甲酰基-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3424] 

[3425] 向3-(4-氰基-2-甲基苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(50mg,0.155mmol)的THF(2mL)溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(52.7mg,0.232mmol)、PS-PPh_3(193mg,0.309mmol)和DIAD(0.060mL,0.309mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。过滤反应混合物,真空蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在EtOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.541mL,1.082mmol)和H_2O_2(~30%)(0.111mL,1.082mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌17h。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(4-氨基甲酰基-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(29.5mg,0.055mmol,35.6%收率)。LC-MS m/z 537.3$(M+H)^+$,0.97min(保留时间)。

[3426] 实施例242

[3427] 3-(4-乙酰基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

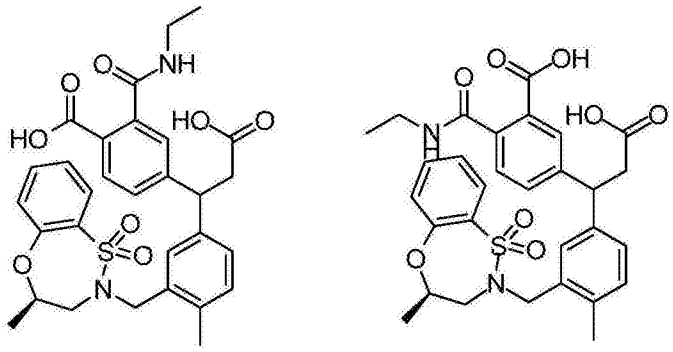
[3428] 

[3429] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(4-乙酰基苯基)硼酸(49.2mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌90min。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4~5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-乙酰基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(52.4mg,0.103mmol,68.8%收率)。LC-MS m/z 508.3$(M+H)^+$,1.06min(保留时间)。

[3430] 实施例243

[3431] 4-(2-羧基-1-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)乙基)-2-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸;5-(2-羧基-1-

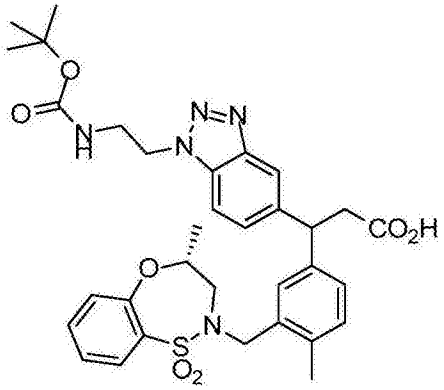
(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)乙基)-2-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸(未知比例的混合物)

[3432] 

[3433] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)硼酸(65.7mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌2.5h。向反应混合物中加入更多的(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)硼酸(32.9mg,0.150mmol),然后在90℃搅拌90min。向反应混合物中加入更多的Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol),然后在90℃搅拌30min。真空蒸发反应混合物。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4~5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物4-(2-羧基-1-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)乙基)-2-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸;5-(2-羧基-1-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)乙基)-2-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸(未知比例的混合物)(26.4mg,0.023mmol,15.16%收率)。LC-MS m/z550.3$(M+H)^+$,0.91min(保留时间)。

[3434] 实施例244

[3435] 3-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

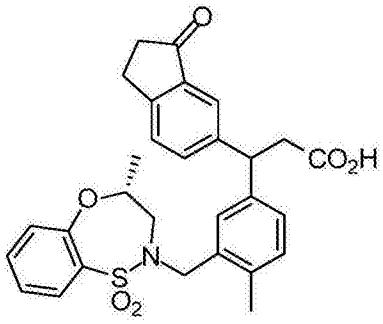
[3436] 

[3437] 向(E)-3-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙

烯酸乙基酯(108mg,0.3mmol)的1,4-二噁烷(4mL)和水(1.4mL)溶液中加入(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(266mg,0.600mmol)、Et_3N(0.167mL,1.200mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(7.40mg,0.015mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌2.5h。向反应混合物中加入更多(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(133mg,0.300mmol),然后在90℃搅拌90min。向反应混合物中加入更多Et_3N(0.167mL,1.200mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(7.40mg,0.015mmol),然后在90℃搅拌30min。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(4mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.800mL,2.400mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min,然后用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(155.0mg,0.239mmol,80%收率)。LC-MSm/z 650.5$(M+H)^+$,1.02min(保留时间)。

[3438] 实施例245

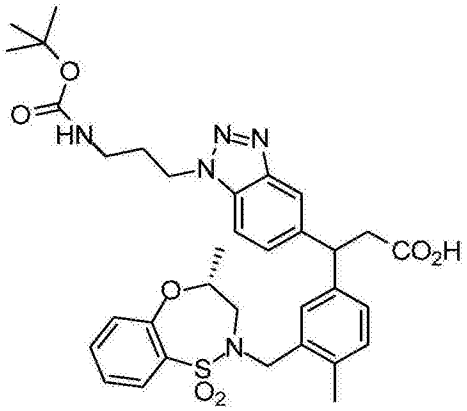
[3439] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸

[3440] 

[3441] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(77mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌80min。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸(24.1mg,0.046mmol,30.9%收率)。LC-MS m/z 520.1$(M+H)^+$,1.03min(保留时间)。

[3442] 实施例246

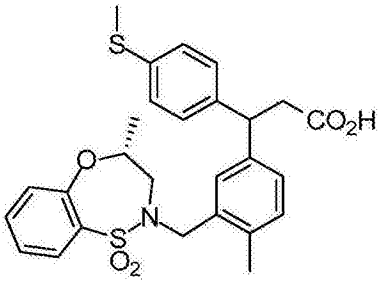
[3443] 3-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3444] 

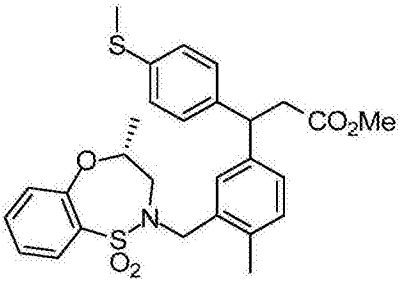
[3445] 向(E)-3-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(112mg,0.3mmol)的1,4-二噁烷(4mL)和水(1.4mL)溶液中加入(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(266mg,0.600mmol)、Et_3N(0.167mL,1.200mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(7.40mg,0.015mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌80min。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(4mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.800mL,2.400mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min,然后用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(133.6mg,0.201mmol,67.1%收率)。LC-MS m/z 664.0$(M+H)^+$,1.09min(保留时间)。

[3446] 实施例247

[3447] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(4-(甲基硫基)苯基)丙酸

[3448] 

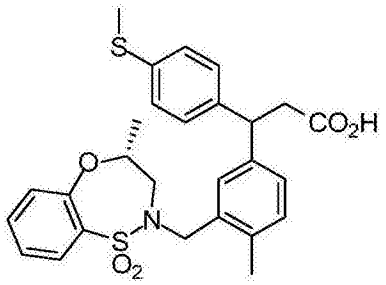
[3449] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(4-(甲基硫基)苯基)丙酸甲基酯

[3450] 

[3451] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧

杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(161mg,0.4mmol)的1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)溶液中加入(4-(甲基硫基)苯基)硼酸(134mg,0.800mmol)、Et_3N(0.223mL,1.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(9.86mg,0.020mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌100min。真空蒸发反应混合物降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(4-(甲基硫基)苯基)丙酸甲基酯(206.5mg,0.393mmol,98%收率)。LC-MS m/z 526.4$(M+H)^+$,1.30min(保留时间)。

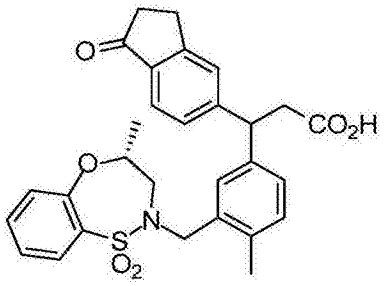
[3452] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(4-(甲基硫基)苯基)丙酸

[3453] 

[3454] 向3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(4-(甲基硫基)苯基)丙酸甲基酯(31.5mg,0.06mmol)的MeOH(2.0mL)溶液中加入NaOH(2.0N)(0.150mL,0.300mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(2N)酸化至pH～4,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(4-(甲基硫基)苯基)丙酸(19.6mg,0.038mmol,63.8%收率)。LC-MS m/z 512.4$(M+H)^+$,1.20min(保留时间)。

[3455] 实施例248

[3456] 3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)-3-(1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸

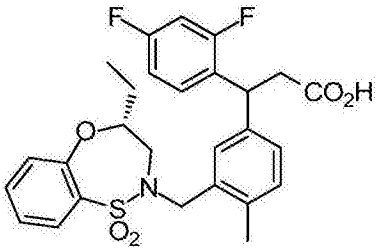
[3457] 

[3458] 向(R,E)-3-(4-甲基-3-((4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙烯酸甲基酯(60.2mg,0.15mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(77mg,0.300mmol)、Et_3N(0.084mL,0.600mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(3.70mg,7.50μmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌19h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.400mL,1.200mmol)并将混合物用微波

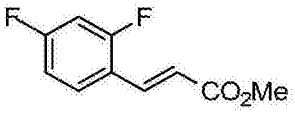
辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～4，真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)-3-(1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸(16.4mg,0.032mmol,21.04%收率)。LC-MS m/z 520.2(M+H)$^+$,1.02min(保留时间)。

[3459] 实施例249

[3460] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

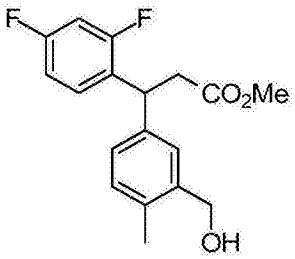
[3461] 

[3462] (E)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酸甲基酯

[3463] 

[3464] 向膦酰乙酸三甲基酯(1.425mL,8.80mmol)的THF(30mL)溶液中加入KOtBu(0.987g,8.80mmol)并在室温搅拌10min，然后加入2,4-二氟苯甲醛(0.875mL,8mmol)/THF(5mL)。将所得反应混合物在室温搅拌160min。向反应混合物中加入更多膦酰乙酸三甲基酯(0.648mL,4.00mmol)，然后加入KOtBu(0.449g,4.00mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30min。向反应混合物中加入H_2O(20mL)，用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤，真空蒸发降低体积得到所需中间体(E)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(1.5710g,7.93mmol,99%收率)。LC-MS m/z 199.1(M+H)$^+$,0.94min(保留时间)。

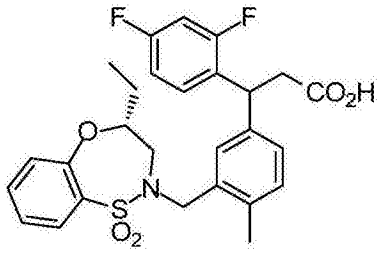
[3465] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯

[3466] 

[3467] 向(E)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酸甲基酯(396mg,2mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(3mL)溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(664mg,4.00mmol)、Et_3N(1.115mL,8.00mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(49.3mg,0.100mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌19h。将反应混合物用EtOAc(3x 15mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥，过滤，真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(522.3mg,1.631mmol,82%收率)。LC-MS m/z 303.1(M+H)$^+$,0.98min(保留时间)。

[3468] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,

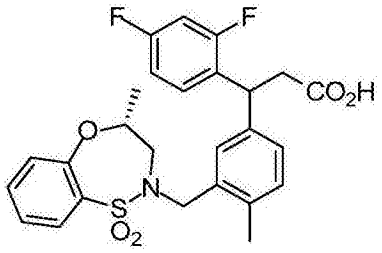
4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3469] 

[3470] 向3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(50mg,0.156mmol)的THF(2mL)溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(53.2mg,0.234mmol)、PS-PPh_3(195mg,0.312mmol)和DIAD(0.061mL,0.312mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌45min。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.390mL,0.780mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(55.3mg,0.107mmol,68.7%收率)。LC-MS m/z516.3$(M+H)^+$,1.19min(保留时间)。

[3471] 实施例250

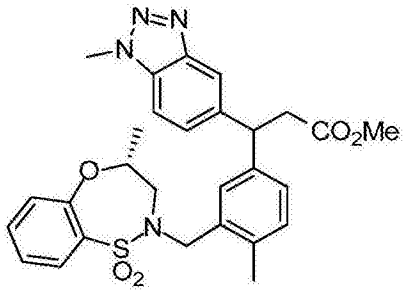
[3472] 3-(2,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3473] 

[3474] 向3-(2,4-二氟苯基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸甲基酯(50mg,0.156mmol)的THF(2mL)溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(49.9mg,0.234mmol)、PS-PPh_3(195mg,0.312mmol)和DIAD(0.061mL,0.312mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌45min。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.390mL,0.780mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(2,4-二氟苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(54.3mg,0.108mmol,69.4%收率)。LC-MS m/z 502.2$(M+H)^+$,1.13min(保留时间)。

[3475] 实施例251

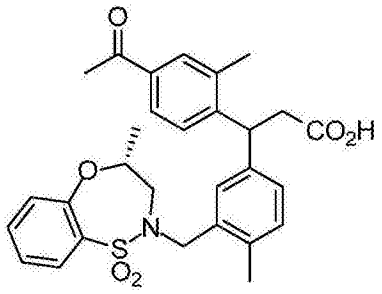
[3476] 3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯

[3477] 

[3478] 向3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸甲基酯(204mg,0.6mmol)的THF(10mL)溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(192mg,0.900mmol)、PS-PPh_3(750mg,1.200mmol),然后加入DIAD(0.233mL,1.200mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌19.5h。向反应混合物中加入更多的PS-PPh_3(375mg,0.600mmol)并在室温搅拌80min。向反应混合物中加入更多DIAD(0.117mL,0.600mmol)并在室温搅拌3h。过滤反应混合物并将滤饼用EtOAc(2x 10mL)洗涤。将合并的滤液用H_2O(20mL)洗涤并将水层用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化,然后进一步用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸甲基酯(80.9mg,0.151mmol,25.2%收率)。LC-MS m/z 535.1 $(M+H)^+$,1.35min(保留时间)。

[3479] 实施例252

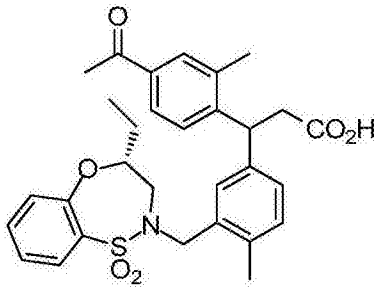
[3480] 3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3481] 

[3482] 向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(152mg,0.344mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(E)-3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)丙烯酸甲基酯(50mg,0.229mmol)、Et_3N(0.096mL,0.687mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(5.65mg,0.011mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌17h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(3mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.611mL,1.833mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～4,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(64.2mg,0.123mmol,53.7%收率)。LC-MS m/z 522.3 $(M+H)^+$,1.06min(保留时间)。

[3483] 实施例253

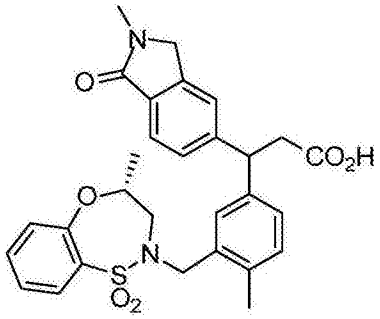
[3484] 3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸

[3485] 

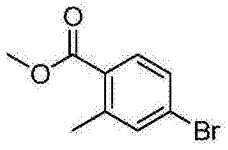
[3486] 向(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(157mg,0.344mmol)的1,4-二噁烷(2mL)和水(0.7mL)溶液中加入(E)-3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)丙烯酸甲基酯(50mg,0.229mmol)、Et_3N(0.096mL,0.687mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(5.65mg,0.011mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。然后将反应混合物在90℃加热3.5h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(3mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(0.611mL,1.833mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH~4,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(4-乙酰基-2-甲基苯基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸(55.1mg,0.103mmol,44.9%收率)。LC-MS m/z 536.2$(M+H)^+$,1.12min(保留时间)。

[3487] 实施例254

[3488] 3-(2-甲基-1-氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

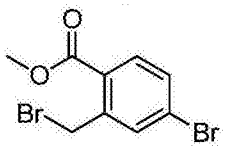
[3489] 

[3490] 4-溴-2-甲基苯甲酸甲基酯

[3491] 

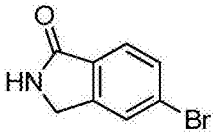
[3492] 氮气中,将4-溴-2-甲基苯甲酸(5.0g,23.25mmol)溶解在MeOH(100mL)中,之后,将$SOCl_2$(1.697mL,23.25mmol)滴加至溶液中。将混合物在80℃回流2h,然后浓缩得到4-溴-2-甲基苯甲酸甲基酯(5.0g,20.74mmol,89%收率)。LC-MS:m/z 229$(M+H)^+$。1.28min(保留时间)。

[3493] 4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲基酯

[3494] 

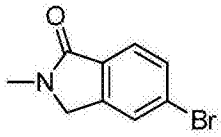
[3495] 在氮气中,向4-溴-2-甲基苯甲酸甲基酯(5.0g,21.83mmol)的氯仿(20mL)溶液中加入NBS(3.88g,21.83mmol)和过氧化苯酰(0.264g,1.091mmol)。将混合物在100℃回流2h。过滤并浓缩得到4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲基酯(5.0g,13.64mmol,62.5%收率)。LC-MS:m/z 307 $(M+H)^+$。1.28min(保留时间)。

[3496] 5-溴异二氢吲哚-1-酮

[3497] 

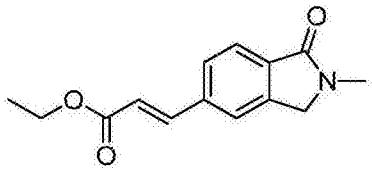
[3498] 在氮气中,将4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲基酯(5.0g,16.24mmol)和NH_4OH(21.07mL,162mmol)的混合物密封并搅拌过夜。然后将反应混合物过滤得到5-溴异二氢吲哚-1-酮(2.5g,11.79mmol,72.6%收率)。LC-MS:m/z212 $(M+H)^+$。0.98min(保留时间)。

[3499] 5-溴-2-甲基异二氢吲哚-1-酮

[3500] 

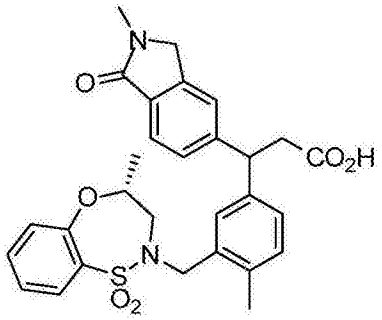
[3501] 在氮气中在0℃,向5-溴异二氢吲哚-1-酮(2500mg,11.79mmol)的DMF(20mL)溶液中加入NaH(566mg,14.15mmol),将混合物搅拌30min。之后,滴加MeI(0.885mL,14.15mmol)并将混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭和用EtOAc(3x 30mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩得到5-溴-2-甲基异二氢吲哚-1-酮(2500mg,7.30mmol,61.9%收率)。LC-MS:m/z 226 $(M+H)^+$。1.02min(保留时间)。

[3502] (E)-3-(2-甲基-1-氧代异二氢吲哚-5-基)丙烯酸乙基酯

[3503] 

[3504] 将三-邻甲苯基膦(0.242g,0.796mmol)、丙烯酸乙基酯(1.594g,15.92mmol)、5-溴-2-甲基异二氢吲哚-1-酮(1.8g,7.96mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.089g,0.398mmol)和TEA(2.220mL,15.92mmol)于CH_3CN(25.0mL)中的混合物在80℃搅拌3h。将反应混合物过滤并浓缩,将残余物通过快速柱色谱法纯化,用石油醚/EtOAc(1/5)洗脱,得到(E)-3-(2-甲基-1-氧代异二氢吲哚-5-基)丙烯酸乙基酯(1.02g,3.95mmol,49.6%收率)。LC-MS:m/z 247 $(M+H)^+$。1.50min(保留时间)。

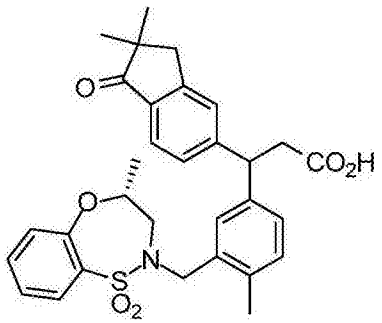
[3505] 3-(2-甲基-1-氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3506] 

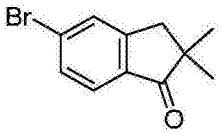
[3507] 向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(271mg,0.612mmol)的1,4-二噁烷(4mL)和水(1.3mL)溶液中加入(E)-3-(2-甲基-1-氧代异二氢吲哚-5-基)丙烯酸乙基酯(100mg,0.408mmol)、Et_3N(0.170mL,1.223mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(10.05mg,0.020mmol)并将混合物在90℃加热18h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(6mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(1.087mL,3.26mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热20min(6-2)。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～4,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(2-甲基-1-氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(103.0mg,0.193mmol,47.3%收率)。LC-MS m/z535.1$(M+H)^+$,0.92min(保留时间)。

[3508] 实施例255

[3509] 3-(2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸

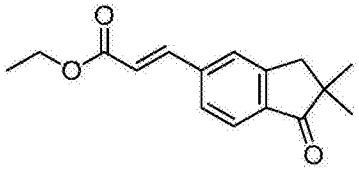
[3510] 

[3511] 5-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮

[3512] 

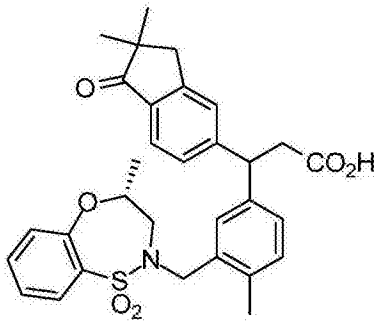
[3513] 在-78℃和氮气环境中,将1M LiHMDS溶液(95mL,95mmol)滴加至5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(5g,23.69mmol)的THF(100mL)溶液中。将混合物在0℃搅拌1h。然后将混合物冷却至-78℃,加入碘甲烷(7.41mL,118mmol)并再搅拌2h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将合并的水层用EtOAc萃取。蒸发有机层并将粗制产物通过快速柱色谱法纯化,用石油醚/EtOAc(20/1)洗脱,得到5-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(5.0g,17.36mmol,73.3%收率)。LC-MS:m/z 239$(M+H)^+$。1.78min(保留时间)。

[3514] (E)-3-(2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙烯酸乙基酯

[3515] 

[3516] 向5-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(3.5g,14.64mmol)的Et_3N(90mL,646mmol)溶液中加入丙烯酸乙基酯(3.66g,36.6mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.329g,1.464mmol)和三-邻甲苯基膦(0.891g,2.93mmol)。将反应混合物在氮气环境中加热至100℃,保持4h。将混合物冷却至室温并且真空蒸发Et_3N。将残余物用EtOAc萃取。用$MgSO_4$干燥有机层并除去溶剂。将粗制产物通过快速柱色谱来纯化,用石油醚/EtOAc(20/1)洗脱,得到(E)-3-(2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙烯酸乙基酯(2.4g,9.29mmol,63.5%收率)。LC-MS:m/z 259$(M+H)^+$。1.81min(保留时间)。

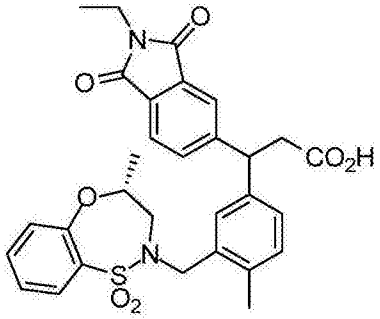
[3517] 3-(2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3518] 

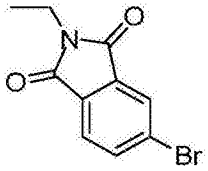
[3519] 向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(257mg,0.581mmol)的1,4-二噁烷(4mL)和水(1.3mL)溶液中加入(E)-3-(2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙烯酸乙基酯(100mg,0.387mmol)、Et_3N(0.162mL,1.161mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(9.54mg,0.019mmol)并将混合物在90℃加热65h。真空蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(6mL)中。向所得溶液中加入NaOH(3N)(1.032mL,3.10mmol)并将混合物用微波辐射在60℃加热10min。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH～4,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(2,2-二甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸(118.5mg,0.216mmol,55.9%收率)。LC-MS m/z 548.3$(M+H)^+$,1.12min(保留时间)。

[3520] 实施例256

[3521] 3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)苯基)丙酸

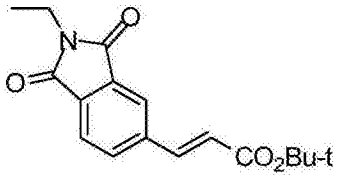
[3522] 

[3523] 5-溴-2-乙基异二氢吲哚-1,3-二酮

[3524] 

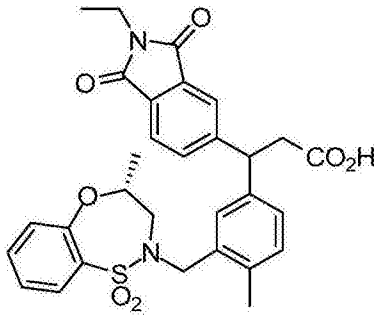
[3525] 向5-溴异二氢吲哚-1,3-二酮(1130mg,5mmol)的THF(25mL)溶液中加入碘乙烷(0.606mL,7.50mmol),然后缓慢加入NaH(144mg,6.00mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌22h。向反应混合物中加入DMF(2mL),然后在室温搅拌23h。向向反应混合物中加入更多的DMF(3mL),然后在室温搅拌120h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,用HCl(1mL,1.0N)酸化,用EtOAc(3x 20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物5-溴-2-乙基异二氢吲哚-1,3-二酮(899.7mg,3.54mmol,70.8%收率)。LC-MS m/z 254.1$(M+H)^+$,0.90min(保留时间)。

[3526] (E)-3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)丙烯酸叔丁基酯

[3527] 

[3528] 向5-溴-2-乙基异二氢吲哚-1,3-二酮(254mg,1mmol)的DMF(5mL)溶液中加入丙烯酸叔丁基酯(0.726mL,5.00mmol)、DIPEA(0.437mL,2.500mmol)、$Pd(OAc)_2$(22.45mg,0.100mmol)和三-邻甲苯基膦(60.9mg,0.200mmol)。然后将反应混合物用微波辐射在氮气环境中在130℃加热1h。真空蒸发反应混合物降低体积并通过快速色谱法纯化,得到所需产物(E)-3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)丙烯酸叔丁基酯(182.7mg,0.606mmol,60.6%收率)。LC-MS m/z 302.2$(M+H)^+$,1.10min(保留时间)。

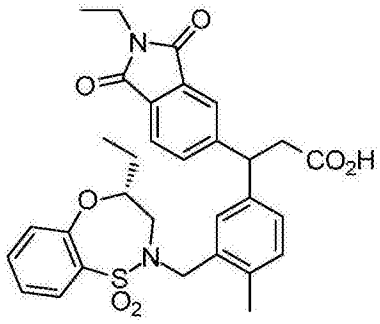
[3529] 3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)苯基)丙酸

[3530] 

[3531] 向(R)-4-甲基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(221mg,0.498mmol)的1,4-二噁烷(4mL)和水(1.3mL)溶液中加入(E)-3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)丙烯酸叔丁基酯(100mg,0.332mmol)、Et_3N(0.139mL,0.996mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(8.18mg,0.017mmol)并将混合物在90℃加热65.5h。真空蒸发反应混合物降低体积。向该中间体中加入HCl(4.0N于对二噁烷)(0.830mL,3.32mmol)中并在室温搅拌5h。真空蒸发反应混合物降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)-3-(4-甲基-3-(((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)苯基)丙酸(66.2mg,0.118mmol,35.5%收率)。LC-MSm/z 563.2$(M+H)^+$,1.09min(保留时间)。

[3532] 实施例257

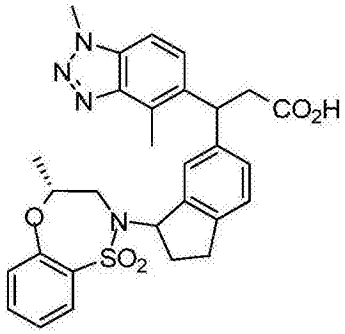
[3533] 3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)丙酸

[3534] 

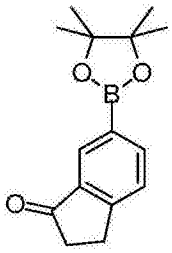
[3535] 向(R)-4-乙基-2-(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(182mg,0.398mmol)的1,4-二噁烷(4mL)和水(1.3mL)溶液中加入(E)-3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)丙烯酸叔丁基酯(80mg,0.265mmol)、Et_3N(0.111mL,0.796mmol)和$[RhCl(cod)]_2$(6.55mg,0.013mmol)并将混合物在90℃加热18h。真空蒸发反应混合物降低体积。向该中间体中加入HCl(4.0N于对二噁烷中)(0.664mL,2.65mmol)并在室温搅拌25h。真空蒸发反应混合物降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-3-(2-乙基-1,3-二氧代异二氢吲哚-5-基)丙酸(77.5mg,0.134mmol,50.6%收率)。LC-MS m/z577.4$(M+H)^+$,1.13min(保留时间)。

[3536] 实施例258

[3537] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸

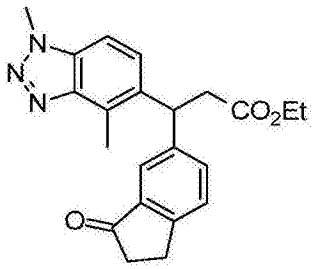
[3538] 

[3539] 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮

[3540] 

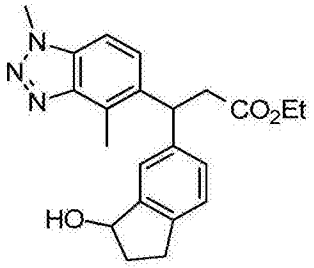
[3541] 向6-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(1.688g,8mmol)的DMF(16mL)溶液中加入双(频哪醇合)二硼烷(3.05g,12.00mmol)、KOAc(1.570g,16.00mmol)和$PdCl_2$(dppf)(0.293g,0.400mmol)并将混合物用微波辐射在100℃加热1h。真空蒸发反应混合物降低体积并通过快速色谱法纯化,得到所需产物6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(1.5529g,4.81mmol,60.2%收率)。LC-MS m/z 259.0$(M+H)^+$,1.00min(保留时间)。

[3542] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯

[3543] 

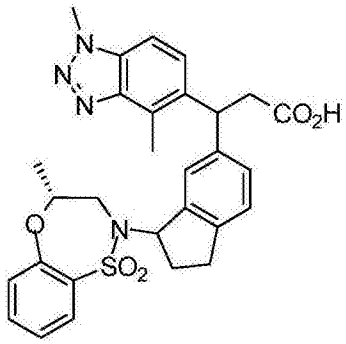
[3544] 向(E)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.981g,4mmol)的1,4-二噁烷(30mL)和水(10mL)溶液中加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(1.553g,6.02mmol)、Et_3N(1.673mL,12.00mmol)和$[Rh(cod)Cl]_2$(0.099g,0.200mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌23h。将反应混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.4515g,0.885mmol,22.13%收率)。LC-MS m/z378.1$(M+H)^+$,0.89min(保留时间)。

[3545] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯

[3546] 

[3547] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.4515g,0.885mmol)的THF(2.0mL)溶液中加入$NaBH_4$(0.100g,2.66mmol),然后向混合物中逐份加入MeOH(500μl)并在室温搅拌20h。然后将反应混合物真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化,得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.3837g,0.940mmol,106%收率)。LC-MS m/z 380.1$(M+H)^+$,0.90min(保留时间)。

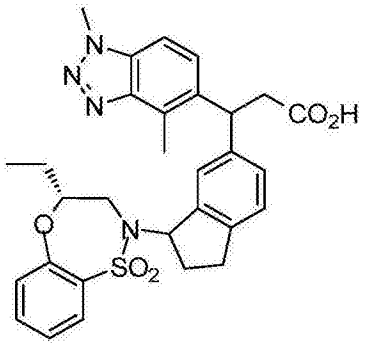
[3548] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸

[3549] 

[3550] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(95mg,0.250mmol)的THF(2mL)溶液中加入(R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(80mg,0.375mmol)、PS-PPh_3(313mg,0.500mmol)和DIAD(0.097mL,0.500mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌5h。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2.000mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.625mL,1.250mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-甲基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸(54.8mg,0.096mmol,38.5%收率)。LC-MS m/z 547.3$(M+H)^+$,0.96min(保留时间)。

[3551] 实施例259

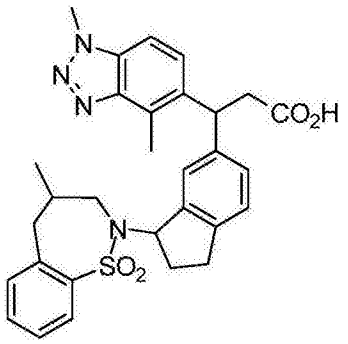
[3552] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸

[3553] 

[3554] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(190mg,0.500mmol)的THF(4mL)溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(170mg,0.750mmol)、PS-PPh_3(625mg,1.000mmol)和DIAD(0.194mL,1.000mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌4h。然后加入另一份PS-PPh_3(0.5mmol)和DIAD(0.5mmol)。将所得混合物再搅拌1h。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(3.00mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(1.250mL,2.500mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸(61.6mg,0.110mmol,21.97%收率)。LC-MS m/z 561.1$(M+H)^+$,1.00min(保留时间)。

[3555] 实施例260

[3556] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸

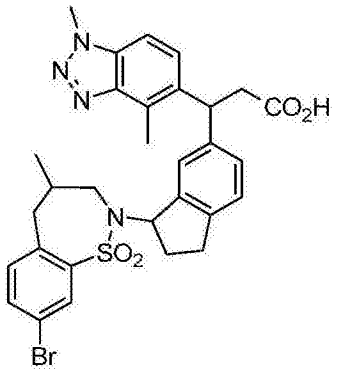
[3557] 

[3558] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.122g,0.322mmol)的THF(4mL)溶液中加入4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(0.102g,0.482mmol)、PS-PPh_3(0.603g,0.965mmol)和DIAD(0.188mL,0.965mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(3.0mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.804mL,1.608mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸(29mg,0.053mmol,16.56%收率)。LC-MS m/z 545.3(M+H

)$^+$,0.99min(保留时间)。

[3559] 实施例261

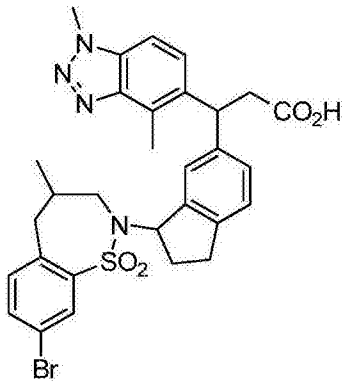
[3560] 3-(3-(8-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

[3561] 

[3562] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(75mg,0.198mmol)的THF(2mL)溶液中加入8-溴-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(86mg,0.296mmol)、PS-PPh_3(371mg,0.593mmol)和DIAD(0.115mL,0.593mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.494mL,0.988mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物3-(3-(8-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(29.4mg,0.047mmol,23.85%收率)。LC-MS m/z 623.4$(M+H)^+$,1.17min(保留时间)。

[3563] 实施例262

[3564] 3-(3-(8-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸

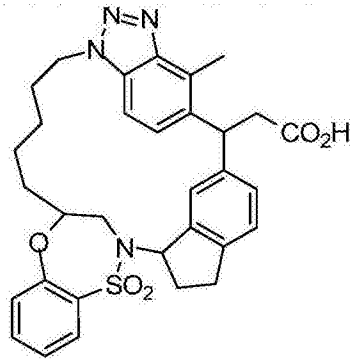
[3565] 

[3566] 向3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(75mg,0.198mmol)的THF(2mL)溶液中加入8-溴-4-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]硫杂䓬1,1-二氧化物(86mg,0.296mmol)、PS-PPh_3(371mg,0.593mmol)和DIAD(0.115mL,0.593mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物并蒸发降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(0.494mL,

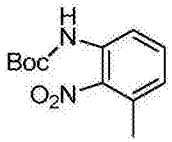
0.988mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用酸化HCl(1N)至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物3-(3-(8-溴-4-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢苯并[f][1,2]硫杂氮杂䓬-2(3H)-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙酸(23.2mg,0.037mmol,18.82%收率)。LC-MS m/z 623.3(M+H)$^+$,1.09min(保留时间)。

[3567] 实施例263

[3568] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^6-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并**[24.5.2.1^{2},^{11}.1^{20},^{24}.0^{4},^{9}.0^{17},^{21}.0^{29},^{32}]**三十五烷-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十烯-25-基}乙酸

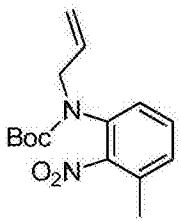
[3569] 

[3570] (3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯

[3571] 

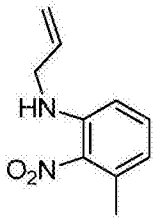
[3572] 氮气环境中,向3-甲基-2-硝基苯甲酸(25g,138mmol)的叔丁醇(250mL)溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(41.8g,152mmol)和TEA(21.16mL,152mmol)并在90℃搅拌18h。然后将反应混合物冷却至0℃并浓缩得到粗制化合物。将粗制化合物通过快速柱色谱法使用EtOAc:己烷(5:95)来纯化得到(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(30g,117mmol,84%收率)。LC-MS:m/z 152(M-100)$^+$2.60min(保留时间)。

[3573] 烯丙基(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯

[3574] 

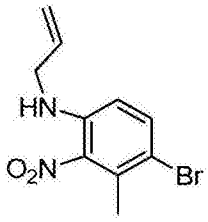
[3575] 在0℃,向(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(5g,19.82mmol)的DMF(50mL)溶液中加入NaH(0.476g,19.82mmol)并搅拌20min。之后,在0℃,加入3-溴丙-1-烯(2.398g,19.82mmol)并将反应混合物在室温搅拌3h。然后将反应混合物冷却至0℃,用冷水淬灭和用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤得到烯丙基(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(4g,13.68mmol,69.0%收率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ ppm 7.35(t,1H),7.23(d,1H),7.14(bs,1H),5.95(m,1H),5.11(t,2H),4.43(bs,1H),3.83(bs,1H),2.38(s,3H),1.39(bs,9H)。

[3576] N-烯丙基-3-甲基-2-硝基苯胺

[3577] 

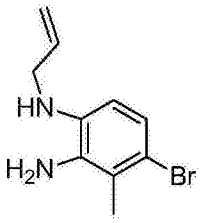
[3578] 在0℃,向烯丙基(3-甲基-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(4g,13.68mmol)的DCM(40mL)溶液中加入TFA(3.16mL,41.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。然后将反应混合物减压浓缩,用饱和$NaHCO_3$淬灭和用DCM(2X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。压力下降低滤液体积得到N-烯丙基-3-甲基-2-硝基苯胺(2g,10.24mmol,74.8%收率)。LC-MS:m/z 193$(M+H)^+$。2.59min(保留时间)。

[3579] N-烯丙基-4-溴-3-甲基-2-硝基苯胺

[3580] 

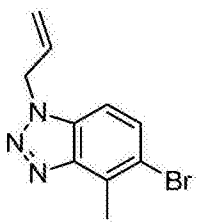
[3581] 在0℃,向N-烯丙基-3-甲基-2-硝基苯胺(2g,10.41mmol)的DMF(25mL)溶液中加入NBS(1.852g,10.41mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。然后将反应混合物冷却至0℃,用冷水淬灭和用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并过滤。压力下降低滤液体积并将其通过快速柱色谱法使用EtOAc:已烷(2:98)来纯化,得到N-烯丙基-4-溴-3-甲基-2-硝基苯胺(1.4g,4.90mmol,47.1%收率)。LC-MS:m/z 270.93$(M+H)^+$。2.84min(保留时间)。

[3582] N1-烯丙基-4-溴-3-甲基苯-1,2-二胺

[3583] 

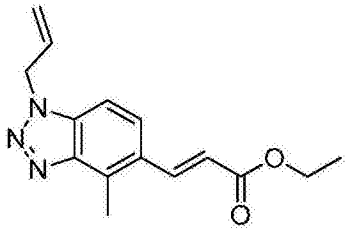
[3584] 在0℃,向N-烯丙基-4-溴-3-甲基-2-硝基苯胺(1.4g,5.16mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(1.165g,5.16mmol)。将反应混合物在90℃搅拌3h。然后真空浓缩反应混合物,用冷水淬灭,用10%NaOH溶液调整至pH=10并用DCM(2X)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并过滤,得到N1-烯丙基-4-溴-3-甲基苯-1,2-二胺(1g,4.01mmol,78%收率)。LC-MS:m/z 241$(M+H)^+$。2.23min(保留时间)。

[3585] 1-烯丙基-5-溴-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[3586] 

[3587] 在0℃，向N1-烯丙基-4-溴-3-甲基苯-1,2-二胺(7g,29.0mmol)的H_2SO_4(6.19mL,116mmol)溶液中加入饱和硝酸钠(3.70g,43.5mmol)水溶液。将反应混合物在0℃搅拌3h。然后将反应混合物冷却至0℃并用冷水淬灭。过滤所观察到的固体并真空干燥得到1-烯丙基-5-溴-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(4g,15.80mmol,54.4%收率)。LC-MS:m/z 251.89(M+H)$^+$。1.08min(保留时间)。

[3588] (E)-3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯

[3589] 

[3590] 实施方案1：

[3591] 向1-烯丙基-5-溴-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1g,3.97mmol)的DMF(2mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(1.588g,15.87mmol)、三-邻甲苯基膦(0.362g,1.190mmol)和DIPEA(2.77mL,15.87mmol)并用氮气脱气20min。之后，向微波反应器中加入$Pd(OAc)_2$(0.045g,0.198mmol)。将反应混合物在120℃搅拌1h。冷却反应混合物至0℃，用冷水淬灭和用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液并将粗制残余物在快速柱色谱上纯化，用EtOAc:己烷(9:91)洗脱并真空干燥得到(E)-3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(400mg,1.434mmol,36.1%收率)。LC-MS:m/z 271.98(M+H)$^+$。1.06min(保留时间)。

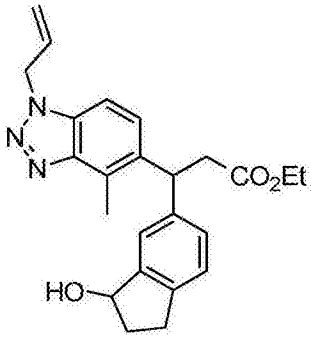
[3592] 实施方案2:

[3593] 向1-烯丙基-5-溴-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(3g,11.90mmol)的DMF(3mL)溶液中加入丙烯酸乙基酯(4.77g,47.6mmol)、三-邻甲苯基膦(1.087g,3.57mmol)和DIPEA(8.31mL,47.6mmol)。将混合物用氮气脱气20min，之后向微波反应器中加入$Pd(OAc)_2$(0.134g,0.595mmol)。将反应混合物在120℃搅拌1h。冷却反应混合物至0℃，用冷水淬灭并用EtOAc(2X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发滤液并将粗制残余物在快速柱色谱上使用EtOAc:己烷(9:91)纯化，得到(E)-3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(1.7g,5.88mmol,49.4%收率)。

[3594] 最终纯化:

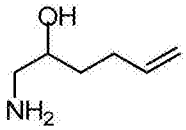
[3595] 将上面的终产物(E)-3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯合并并用Et_2O研磨得到(E)-3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(2.0g,7.31mmol)。LC-MS:m/z 272.12(M+H)$^+$。2.34min(保留时间)。

[3596] 3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯

[3597] 

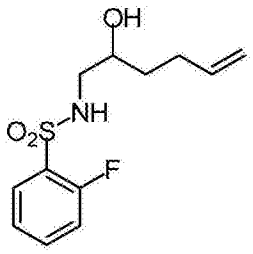
[3598] 向(E)-3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.250g,0.921mmol)的1,4-二噁烷(9mL)和水(3mL)溶液中加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(0.3624g,1.393mmol)、Et_3N(0.385mL,2.76mmol)和$[Rh(cod)Cl]_2$(0.023g,0.046mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌3h。真空蒸发反应混合物降低体积并通过快速色谱法纯化,得到所需产物3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.1877g,0.463mmol,50.2%收率)。LC-MS m/z 406.1$(M+H)^+$,0.98min(保留时间)。

[3599] 1-氨基己-5-烯-2-醇

[3600] 

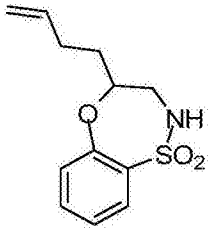
[3601] 在室温,向2-(丁-3-烯-1-基)环氧乙烷(0.751mL,6.65mmol)的CH_3CN(1mL)溶液中加入NH_4OH(4.63mL,33.3mmol)。将反应混合物在120℃加热1h,然后真空蒸发降低体积得到所需产物1-氨基己-5-烯-2-醇(0.7165g,6.22mmol,93%收率)。LC-MS m/z 115.8$(M+H)^+$,0.18min(保留时间)。

[3602] 2-氟-N-(2-羟基己-5-烯-1-基)苯磺酰胺

[3603] 

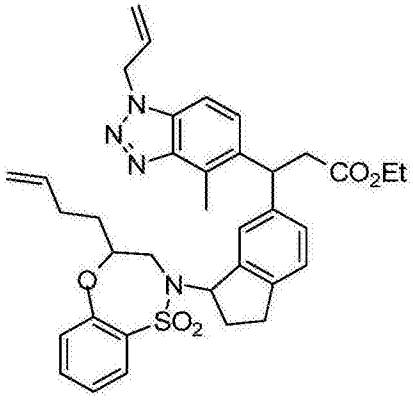
[3604] 向1-氨基己-5-烯-2-醇(0.7165g,6.22mmol)的THF(12.00mL)和水(3mL)溶液中加入碳酸钾(1.290g,9.33mmol)和2-氟苯-1-磺酰氯(0.906mL,6.84mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。真空蒸发反应混合物降低体积并通过快速色谱法纯化,得到所需产物2-氟-N-(2-羟基己-5-烯-1-基)苯磺酰胺(1.0917g,3.99mmol,64.2%收率)。LC-MS m/z 273.9$(M+H)^+$,0.72min(保留时间)。

[3605] 4-(丁-3-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[3606] 

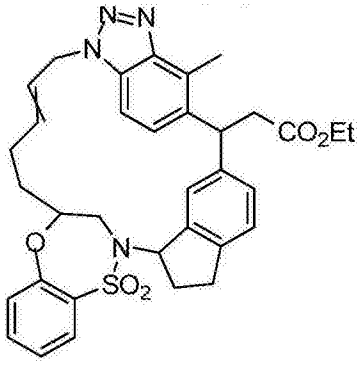
[3607] 向溶解在二甲基亚砜(20mL)中的2-氟-N-(2-羟基己-5-烯-1-基)苯磺酰胺(0.741mL,3.99mmol)溶液中加入KOtBu(1.342g,11.96mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在80℃加热2h。将反应混合物用H_2O(80mL)和HCl(40mL,1N)稀释,用EtOAc(200+2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,真空蒸发降低体积并通过快速色谱法纯化,得到所需产物4-(丁-3-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.6525g,2.58mmol,64.6%收率)。LC-MS m/z 253.9$(M+H)^+$,0.85min(保留时间)。

[3608] 3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(4-(丁-3-烯-1-基)-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯

[3609] 

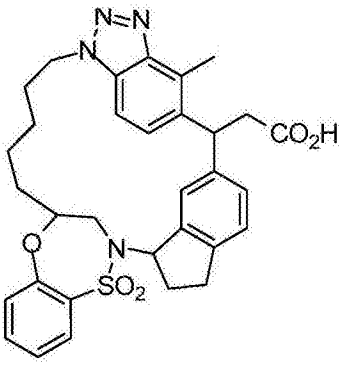
[3610] 向3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.1877g,0.463mmol)的THF(8mL)溶液中加入4-(丁-3-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(0.176g,0.694mmol)、PS-PPh_3(0.579g,0.926mmol)和DIAD(0.180mL,0.926mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物,蒸发减少体积,通过快速色谱法纯化得到所需产物3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(4-(丁-3-烯-1-基)-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.2716g,0.424mmol,92%收率)。LC-MS m/z 641.4$(M+H)^+$,1.30min(保留时间)。

[3611] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并**[24.5.2.1²,¹¹.1²⁰,²⁴.0⁴,⁹.0¹⁷,²¹.0²⁹,³²]**三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸乙基酯

[3612] 

[3613] 向3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(4-(丁-3-烯-1-基)-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.1358g,0.212mmol)的DCM(100mL)溶液中加入亚苄基-二(三环己基膦)-二氯合钌(0.018g,0.021mmol)/DCM(1mL)。将所得反应混合物回流搅拌69h,期间在第27h加入更多的第二代Grubbs's催化剂(18mg)和在第52h加入更多的第二代Grubbs's催化剂(9mg)。蒸发反应混合物减少体积,通过快速色谱法纯化得到所需产物2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1²,¹¹.1²⁰,²⁴.0⁴,⁹.0¹⁷,²¹.0²⁹,³²]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸乙基酯(45.7mg,0.075mmol,35.2%收率)。LC-MS m/z 613.1(M+H)⁺,1.17和1.20min(保留时间)。

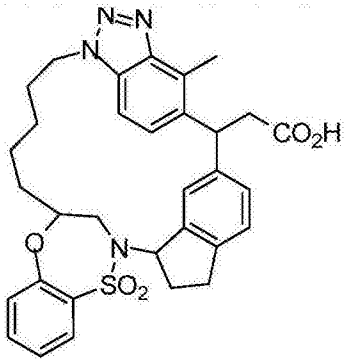
[3614] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并**[24.5.2.1²,¹¹.1²⁰,²⁴.0⁴,⁹.0¹⁷,²¹.0²⁹,³²]**三十五烷-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十烯-25-基}乙酸

[3615] 

[3616] 向2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1²,¹¹.1²⁰,²⁴.0⁴,⁹.0¹⁷,²¹.0²⁹,³²]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸乙基酯(45mg,0.073mmol)的MeOH(7.00mL)溶液中加入20%Pd(OH)₂(1.031mg,7.34μmol)将所得悬浮液在氢气环境中搅拌1h。蒸发减少反应混合物的体积。将该中间体重新溶解在MeOH(3mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(14.69mg,0.367mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物异构体1 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1²,¹¹.1²⁰,²⁴.0⁴,⁹.0¹⁷,²¹.0²⁹,³²]三十五烷-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十烯-25-基}乙酸(5.5mg,9.37μmol,12.76%收率)。LC-MS m/z 587.3(M+H)⁺,1.03min(保留时间)。

[3617] 实施例264

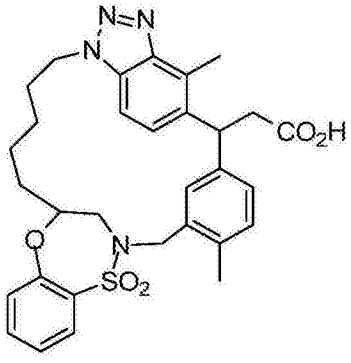
[3618] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1²,¹¹.1²⁰,²⁴.0⁴,⁹.0¹⁷,²¹.0²⁹,³²]三十五烷-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十烯-25-基}乙酸

[3619] 

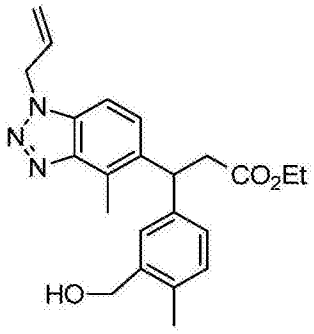
[3620] 向2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1²,¹¹.1²⁰,²⁴.0⁴,⁹.0¹⁷,²¹.0²⁹,³²]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸乙基酯(45mg,0.073mmol)的MeOH(7.00mL)溶液中加入20%Pd(OH)₂(1.031mg,7.34μmol)并将所得悬浮液在氢气环境中搅拌1h。蒸发反应混合物减少体积。将该中间体重新溶解在MeOH(3mL)中。向所得溶液中加入NaOH(2N)(14.69mg,0.367mmol)并将混合物用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH~5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物异构体2 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ⁶-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1²,¹¹.1²⁰,²⁴.0⁴,⁹.0¹⁷,²¹.0²⁹,³²]三十五烷-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十烯-25-基}乙酸(6.1mg,10.40μmol,14.16%)。LC-MS m/z 587.3(M+H)⁺,1.03min(保留时间)。

[3621] 实施例265

[3622] 2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ⁶-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1³,⁷.1⁹,¹³.0¹²,¹⁶.0²⁴,²⁹]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-十烯-8-基}乙酸

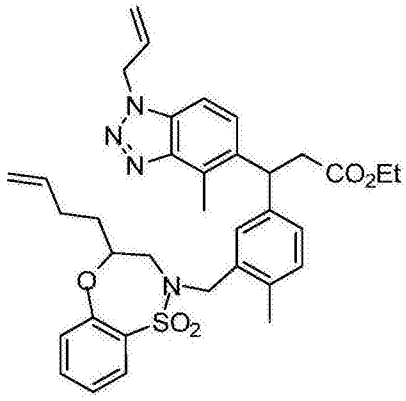
[3623] 

[3624] 3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[3625] 

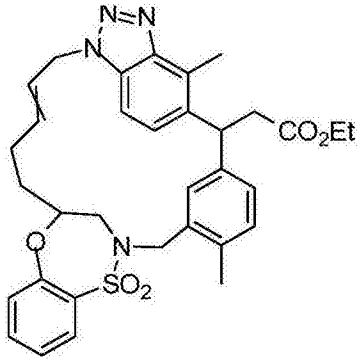
[3626] 向(E)-3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)丙烯酸乙基酯(0.3g,1.106mmol)的1,4-二噁烷(12mL)和水(4mL)溶液中加入(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.400g,2.410mmol),Et_3N(0.462mL,3.32mmol)和$[Rh(cod)Cl]_2$(0.027g,0.055mmol)。将所得反应混合物在90℃搅拌16h,然后加入更多的(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)硼酸(0.2g)并在90℃再搅拌1h。真空蒸发反应混合物降低体积并通过快速色谱法纯化,得到所需产物3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.2107g,0.535mmol,48.4%收率)。LC-MS m/z 394.2$(M+H)^+$,0.97min(保留时间)。

[3627] 3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-(丁-3-烯-1-基)-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯

[3628] 

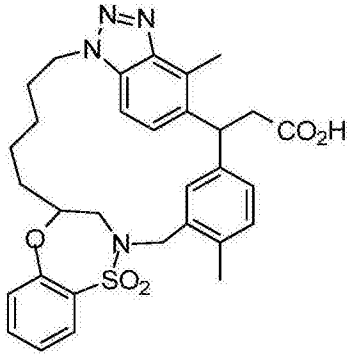
[3629] 向3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.2107g,0.535mmol)的THF(8mL)溶液中加入4-(丁-3-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(0.203g,0.803mmol)、PS-PPh_3(1.004g,1.606mmol)和DIAD(0.312mL,1.606mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物,蒸发减少体积得到粗制所需产物3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-(丁-3-烯-1-基)-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.4815g,0.766mmol,143%收率)。LC-MS m/z629.3$(M+H)^+$,1.32min(保留时间)。

[3630] 2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ^6-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并**[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]**三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-十一烯-8-基}乙酸乙基酯

[3631] 

[3632] 向3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-((4-(丁-3-烯-1-基)-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)丙酸乙基酯(0.24g,0.382mmol)的DCM(100mL)溶液中加入亚苄基-二(三环己基膦)-二氯合钌(0.065g,0.076mmol)/DCM(1mL)。将所得反应混合物回流搅拌45h,期间在第21h加入更多的第二代Grubbs's催化剂(65mg)。蒸发反应混合物减少体积,通过快速色谱法纯化,然后进一步用反相HPLC纯化得到所需产物2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ⁶-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1³,⁷.1⁹,¹³.0¹²,¹⁶.0²⁴,²⁹]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-十一烯-8-基}乙酸乙基酯(106.7mg,0.178mmol,46.5%收率)。LC-MS m/z 601.1(M+H)⁺,1.16和1.21min(保留时间)。

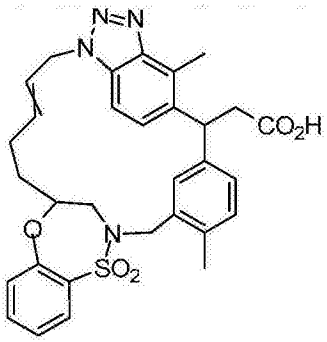
[3633] 2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ⁶-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并**[20.8.1.1³,⁷.1⁹,¹³.0¹²,¹⁶.0²⁴,²⁹]**三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-十烯-8-基}乙酸

[3634] 

[3635] 在氢气环境中,在MeOH(30mL)和DCM(5.0mL)的混合物中,将2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ⁶-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1³,⁷.1⁹,¹³.0¹²,¹⁶.0²⁴,²⁹]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-十一烯-8-基}乙酸乙基酯(56.7mg,0.094mmol)通过20%Pd(OH)₂(13.26mg,0.094mmol)还原,使用H-CUBE。然后蒸发反应混合物降低体积。将该中间体重新溶解在MeOH(2mL)中,然后加入NaOH(2N)(18.88mg,0.472mmol),接着用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化得到所需产物异构体12-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ⁶-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1³,⁷.1⁹,¹³.0¹²,¹⁶.0²⁴,²⁹]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-十烯-8-基}乙酸(24.6mg,0.043mmol,45.4%收率)。LC-MS m/z 575.4(M+H)⁺,1.00min(保留时间)。

[3636] 实施例266

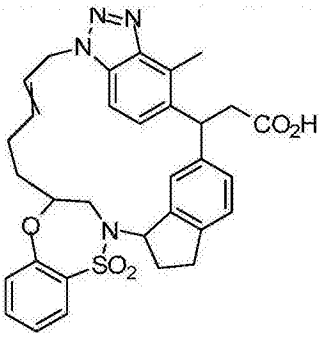
[3637] 2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ6-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1^{3},7.19,^{13}.0^{12},^{1}6.0^{2}4,^{2}9]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-十一烯-8-基}乙酸

[3638] 

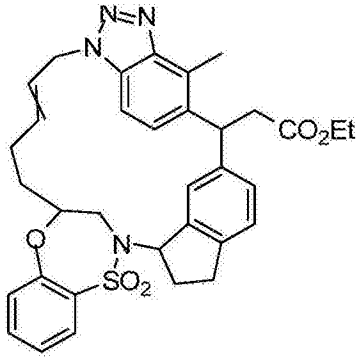
[3639] 向2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ^{6}-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1^{3},^{7}.1^{9},^{13}.0^{12},^{16}.0^{24},^{29}]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-十一烯-8-基}乙酸乙基酯(50mg,0.083mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入NaOH(2N)(16.65mg,0.416mmol)并将所得悬浮液用微波辐射在80℃加热30min。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物异构体1 2-{4,32-二甲基-30,30-二氧代-23-氧杂-30λ^{6}-硫杂-1,14,15,16-四氮杂六环并[20.8.1.1^{3},^{7}.1^{9},^{13}.0^{12},^{16}.0^{24},^{29}]三十三烷-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-十一烯-8-基}乙酸(8.2mg,0.014mmol,17.20％收率)。LC-MS m/z 573.3(M+H)$^{+}$,1.00min(保留时间)。

[3640] 实施例267

[3641] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^{6}-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并**[24.5.2.1^{2},^{11}.1^{20},^{24}.0^{4},^{9}.0^{17},^{21}.0^{29},^{32}]**三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸

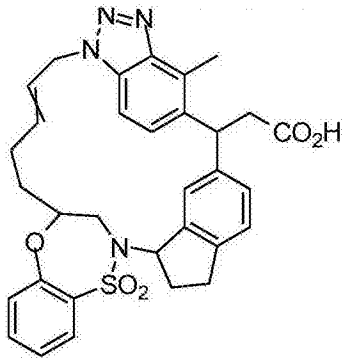
[3642] 

[3643] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^{6}-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并**[24.5.2.1^{2},^{11}.1^{20},^{24}.0^{4},^{9}.0^{17},^{21}.0^{29},^{32}]**三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸乙基酯

[3644] 

[3645] 向3-(1-烯丙基-4-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(4-(丁-3-烯-1-基)-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙酸乙基酯(0.3442g,0.537mmol)的DCM(50mL)溶液中加入亚苄基-二(三环己基膦)-二氯合钌(0.046g,0.054mmol)/DCM(1mL)。将所得反应混合物回流搅拌48h,期间在第24h加入更多的第二代Grubbs's催化剂(46mg)。蒸发反应混合物减少体积,通过快速色谱法纯化得到所需产物2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^6-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸乙基酯(42.7mg,0.070mmol,12.97%收率)。LC-MS m/z 613.1(M+H)$^+$,1.20min(保留时间)。

[3646] 2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^6-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸

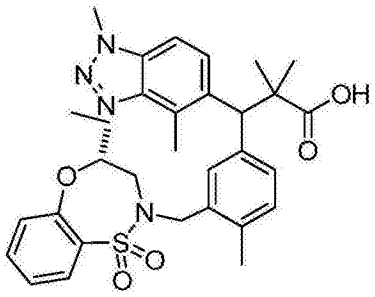
[3647] 

[3648] 向2-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^6-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸乙基酯(45mg,0.073mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入NaOH(2N)(14.69mg,0.367mmol)并将所得悬浮液在80℃搅拌0.5h。将反应混合物用HCl(1N)酸化至pH～5,真空蒸发降低体积并用反相HPLC纯化,得到所需产物异构体12-{34-甲基-3,3-二氧代-10-氧杂-3λ^6-硫杂-2,17,18,19-四氮杂七环并[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]三十五烷-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-十一烯-25-基}乙酸(5.4mg,9.24μmol,12.58%收率)。LC-MS m/z 585.3(M+H)$^+$,0.94min(保留时间)。

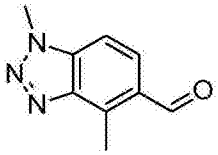
[3649] 实施例268

[3650] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧

化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

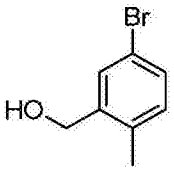
[3651] 

[3652] 1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛

[3653] 

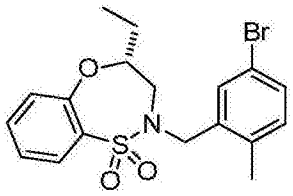
[3654] 将n-BuLi溶液(1.6M于己烷中)(7.36mL,11.78mmol)和乙基溴化镁(1.0M in己烷)(8.49mL,8.49mmol)用甲苯(30mL)稀释并冷却至-78℃。将溶液在-78℃搅拌40min,之后加入5-溴-1,4-二甲基-1H苯并[d][1,2,3]三唑(2.4g,10.62mmol)的THF(10.00mL)溶液。使所得黑色溶液搅拌1h,期间将冷却浴温热至-15℃。向该溶液中加入DMF(4.97mL,64.2mmol)并将所得溶液在-15至-10℃搅拌1h,然后移去冷却浴。再过1.5h后,将反应通过滴加饱和NH_4Cl溶液(25mL)淬灭并用水(50mL)和EtOAc(50mL)稀释。分离各层,将水相用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机物用Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,得到1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛(1.07g,5.92mmol,55.8%收率)as an amber solid。LC-MS m/z 175.9$(M+H)^+$,0.58min(保留时间)。

[3655] (5-溴-2-甲基苯基)甲醇

[3656] 

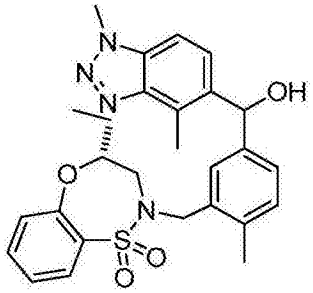
[3657] 在0℃,向搅拌的5-溴-2-甲基苯甲酸(10.0g,46.5mmol)的THF(50mL)溶液中滴加LAH(46.5mL,46.5mmol,1M于THF中)。0.5h后,反应混合物变为奶白色,然后再搅拌1.5h。然后将反应混合物在0℃通过滴加饱和Na_2SO_4水溶液来淬灭。将反应混合物用Et_2O(100mL)和水(100mL)稀释。将有机相与水相分离,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化,得到(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(7.3g,34.1mmol,73.4%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 182.8$(M-OH)^+$,0.78min(保留时间)。

[3658] (R)-2-(5-溴-2-甲基苄基)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物

[3659] 

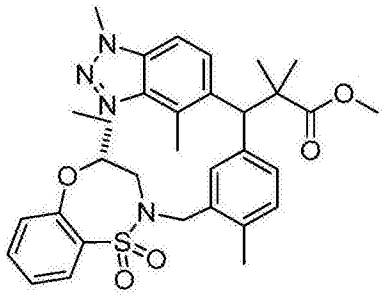
[3660] 向(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(593mg,2.61mmol)、(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(500mg,2.487mmol)和ADDP(1255mg,4.97mmol)的无水THF(35mL)溶液中加入三丁基膦(1.227mL,4.97mmol)。15min后,反应混合物变浑浊。将反应混合物再搅拌18h。然后将反应混合物浓缩并将残余物通过硅胶色谱法用己烷/EtOAc纯化,得到(R)-2-(5-溴-2-甲基苄基)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(825mg,1.608mmol,64.7%收率),其为白色固体。LC-MS m/z410.0(M+H)$^+$,1.31min(保留时间)。

[3661] (4R)-2-(5-((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(羟基)甲基)-2-甲基苄基)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物

[3662] 

[3663] 在-78℃,向搅拌的(R)-2-(5-溴-2-甲基苄基)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(360mg,0.877mmol)的无水THF(24mL)溶液中加入n-BuLi(0.658mL,1.053mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30min,然后加入1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛(184mg,1.053mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌1h并在接下来的30min内逐渐温热至0℃。然后使其在室温搅拌1h。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(10mL)淬灭并用EtOAc(20mL)稀释。分离两相并真空浓缩有机相。残余物用反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到(4R)-2-(5-((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(羟基)甲基)-2-甲基苄基)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(250mg,0.395mmol,45.0%收率),其为白色泡沫。LC-MS m/z 507.1(M+H)$^+$,1.06min(保留时间)。

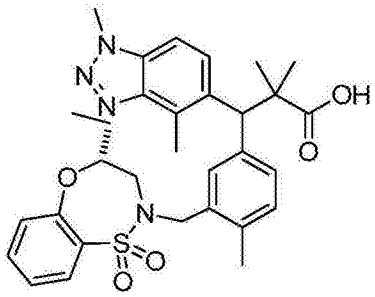
[3664] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯

[3665] 

[3666] 在0℃,向(4R)-2-(5-((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(羟基)甲基)-2-甲基苄基)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂萘1,1-二氧化物(50mg,0.099mmol)的无水DCM(2mL)溶液中加入四氯化钛(0.099mL,0.099mmol)。将反应混

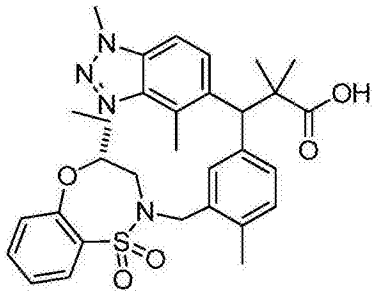
合物搅拌10min，加入((1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯-1-基)氧基)三甲基甲硅烷(0.040mL，0.197mmol)，维持反应在0℃并再搅拌20min。然后将反应混合物通过添加饱和$NaHCO_3$溶液来淬灭，形成白色析出物。然后将反应混合物用DCM(10mL)稀释，分离出有机层并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用己烷/乙酸乙酯纯化，得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(49mg,0.083mmol,84%收率)，其为无色固体。LC-MS m/z 591.2$(M+H)^+$,1.30min(保留时间)。

[3667] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[3668] 

[3669] 向搅拌的3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(55mg,0.093mmol)的THF(2mL)和水(2.000mL)溶液中加入LiOH(2.230mg,0.093mmol)，在室温搅拌18h。反应没有进行，因此将反应混合物加热至80℃，保持4h。反应还是没有进行。将反应混合物转移到20mL微波小瓶中并加热至100℃，保持30min。反应仅进行了约30%，因此将反应混合物再次放入微波反应器中并在此时加热至125℃，保持60min。将反应混合物用1N HCl淬灭并用反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化，得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(30mg,0.052mmol,55.9%收率)，其为白色固体。LC-MS m/z 577.2$(M+H)^+$,1.13min(保留时间)。

[3670] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(可选择性合成)

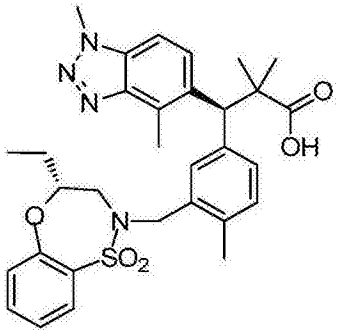
[3671] 

[3672] 在0℃，向(4R)-2-(5-((1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(羟基)甲

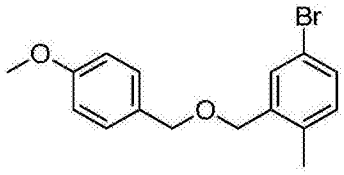
基)-2-甲基苄基)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(170mg,0.336mmol)的无水DCM(6mL)溶液中加入((1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯-1-基)氧基)三甲基甲硅烷(0.136mL,0.671mmol)和四氯化钛(0.336mL,0.336mmol)。将反应混合物搅拌30min,此时将反应混合物浓缩并重新溶解在MeOH(6mL)中,转移至微波小瓶中。然后向溶液中加入LiOH(48.2mg,2.013mmol)的水(3mL)溶液。形成白色浑浊混合物,因此加入THF(3mL)以更好地溶解该中间体。然后将反应混合物在微波中在125℃加热5h。将反应混合物用甲酸酸化并浓缩。残余物通过反相HPLC(CH_3CN/H_2O(0.1%TFA))纯化,得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(75.2mg,0.130mmol,38.9%收率),其为白色固体。LC-MS m/z 577.2$(M+H)^+$,1.13min(保留时间)。

[3673] 实施例269

[3674] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

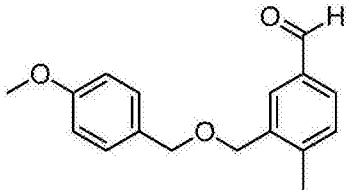
[3675] 

[3676] 4-溴-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-1-甲基苯

[3677] 

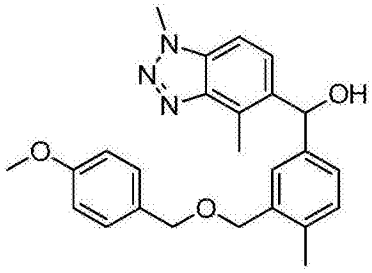
[3678] 向搅拌的(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(100g,497mmol)的无水DMF(800mL)溶液中加入NaH(21.88g,547mmol)。在将反应混合物搅拌30分钟后,在0℃加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(82g,522mmol)并将反应混合物在室温再搅拌2h。然后将反应混合物用Et_2O(200mL)和水(200mL)稀释。有机相用盐水(300mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc=10:1)纯化,得到4-溴-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-1-甲基苯(140g,436mmol,88%收率),其为澄清油状物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 2.27(s,3H)3.84(s,3H)4.49(s,2H),4.54(s,2H),6.92(d,J=8.8,2H),6.94(d,J=8.4,1H),7.31-7.35(m,3H),7.54(d,J=2,1H)。

[3679] 3-(4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-4-甲基苯甲醛

[3680] 

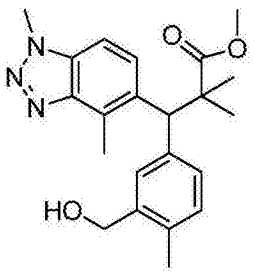
[3681] 在-78℃和氮气中，向搅拌的4-溴-2-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-1-甲基苯(80g,249mmol)的THF(800mL)溶液中小心加入n-BuLi(120mL,299mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌65min，然后加入DMF(38.6mL,498mmol)。将反应混合物在-78℃至25℃再搅拌30min。将混合物用饱和NH_4Cl(300mL)淬灭和用EtOAc(2x 500mL)萃取，将有机层用水(300mL)和盐水(2x 100mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物用石油醚:EtOAc＝10/1(2000mL)洗涤，得到所需产物3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-4-甲基苯甲醛(50g,185mmol,74.3%收率)，其为固体。LC-MS m/z 288.1$(M+H_2O)^+$,2.04min(保留时间)。

[3682] (1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-4-甲基苯基)甲醇

[3683] 

[3684] 在-78℃和氮气保护下，向搅拌的5-溴-1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(36g,159mmol)/无水THF(500mL)中加入叔丁基锂(147mL,191mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌0.5h，之后加入3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-4-甲基苯甲醛(43.0g,159mmol)的无水THF(500mL)溶液。将其在-78℃搅拌1.5小时，然后温热至室温并继续搅拌1h。反应完成后，向混合物中加入饱和NH_4Cl水溶液(100mL)并将混合物用EtOAc(2x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥并浓缩。得到粗制产物，其为油状物，并且通过硅胶色谱法纯化(EtOAc:石油醚＝1:5)得到(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-4-甲基苯基)甲醇(24g,57.5mmol,36.1%收率)，其为澄清油状物。LC-MS m/z 418.2$(M+H)^+$,2.05(保留时间)。

[3685] 3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯

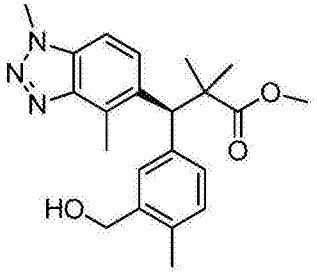
[3686] 

[3687] 向(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)(3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-4-甲基苯基)甲醇(15.0g,35.9mmol)的DCM(250.0mL)溶液中加入((1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯-1-基)氧基)三甲基甲硅烷(12.53g,71.9mmol)。在0℃和氮气保护下，向反应混合

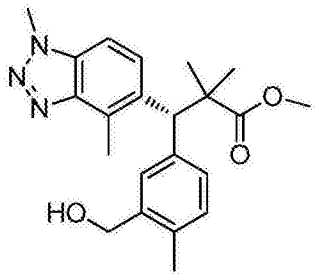
物中缓慢加入四氯化钛(3.96mL,35.9mmol)/DCM(20ml)。氮气保护下,将混合物在0℃搅拌0.5h,然后温热至室温并继续搅拌4h。在0℃,将反应混合物倒入100mL饱和$NaHCO_3$溶液中并分离出有机层。将水层用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用无水Na_2SO_4干燥。过滤并浓缩后,将残余物用短的硅胶柱纯化(用石油醚:EtOAc=1:1洗脱)得到3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(3.0g,7.63mmol,21.23%收率),其为固体。LC-MS m/z 382.2$(M+H)^+$,1.82(保留时间)。

[3688] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯和(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯

[3689]



异构体 1



异构体 2

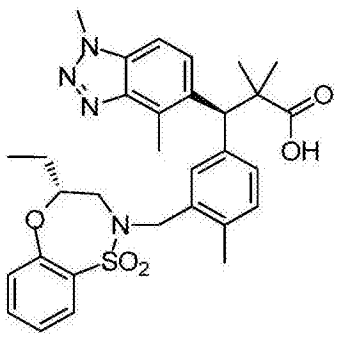
[3690] 通过手性SFC分离3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(4.5g,11.80mmoL)得到(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(1.4g,29.6%,异构体1)和(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(1.1g,23.22%,异构体2)。

[3691] 异构体1 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 1.32(s,3H),1.41(s,3H),2.29(s,3H),2.82(s,3H),3.50(s,3H),4.25(s,3H),4.64(s,2H),4.89(s,1H),7.07(m,2H),7.22(d,J=1.2,1H),7.28(m,1H),7.63(d,J=9.2,1H)。

[3692] 异构体2 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 1.24(s,3H),1.41(s,3H),2.29(s,3H),2.82(s,3H),3.50(s,3H),4.26(s,3H),4.64(s,2H),4.89(s,1H),7.07(m,2H),7.22(d,J=1.2,1H),7.28(m,1H),7.63(d,J=8.4,1H)。

[3693] (S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂**萘**-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

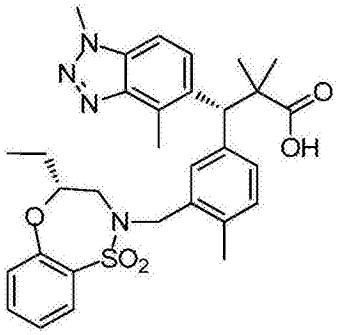
[3694]



[3695] 向(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(150mg,0.393mmol)的THF(5mL)溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(134mg,0.590mmol)、PS-PPh_3(492mg,0.786mmol),然后加入DIAD(0.153mL,0.786mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h。过滤反应混合物,真空浓缩并重新溶解在MeOH(6.00mL)中。向该溶液中加入NaOH(3N)(0.786mL,2.359mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在130℃加热2h。向反应混合物中加入THF(2mL)并将混合物用微波辐射在130℃加热1h。向反应混合物中加入LiOH(47.1mg,1.966mmol)并用微波辐射在130℃加热1h,然后在140℃加热2h,并且在140℃再加热2h。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空浓缩并用反相HPLC纯化,得到所需产物(S)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(106.1mg,0.184mmol,46.8%收率)。LC-MS m/z 577.4$(M+H)^+$,1.12min(保留时间)。

[3696] 实施例270

[3697] (R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸

[3698] 

[3699] 向(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(羟基甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲基酯(50mg,0.131mmol)的THF(2mL)溶液中加入(R)-4-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬1,1-二氧化物(44.7mg,0.197mmol)、PS-PPh_3(164mg,0.262mmol),然后加入DIAD(0.051mL,0.262mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌18h,过滤并真空浓缩。将所得残余物重新溶解在MeOH(2.00mL)和THF(1mL)中。向该溶液中加入NaOH(3N)(0.262mL,0.786mmol)和LiOH(15.69mg,0.655mmol)。将所得反应混合物用微波辐射在140℃加热2h。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH 4～5,真空浓缩并用反相HPLC纯化得到所需产物(R)-3-(1,4-二甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(3-(((R)-4-乙基-1,1-二氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4,5]氧杂硫杂氮杂䓬-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸(25.2mg,0.044mmol,33.3%收率)。LC-MS m/z 577.4$(M+H)^+$,1.07min(保留时间)。