



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111315751 B

(45) 授权公告日 2023.12.12

(21) 申请号 201880072571.2

I · 斯纳德尔 H · 瓦纳瓦

(22) 申请日 2018.11.08

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号

11256

申请公布号 CN 111315751 A

专利代理师 邵红 郭煜

(43) 申请公布日 2020.06.19

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07F 5/02 (2006.01)

17200734.6 2017.11.09 EP

A61K 31/69 (2006.01)

18178294.7 2018.06.18 EP

G01N 24/08 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

G01N 33/52 (2006.01)

2020.05.08

A61P 3/08 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 33/00 (2006.01)

PCT/EP2018/080650 2018.11.08

C12Q 1/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C12Q 3/00 (2006.01)

W02019/092125 EN 2019.05.16

C40B 30/00 (2006.01)

(73) 专利权人 诺和诺德股份有限公司

C40B 30/04 (2006.01)

地址 丹麦鲍斯韦

C40B 30/10 (2006.01)

(72) 发明人 T · 克鲁瑟 M · K · 汉森

G01N 33/48 (2006.01)

M · W · B · 蒙策尔 H · 萨格森

G01N 33/50 (2006.01)

P · 索尔伯格 J · E · 拉斯马森

(56) 对比文件

C · 贝伦斯 T · 霍格 · 詹森

DE 102008052314 A1, 2010.04.22

V · 巴尔散克 Z · 德罗布纳科瓦

US 2014005398 A1, 2014.01.02

L · 德罗兹 M · 阿夫拉内克

US 2018299462 A1, 2018.10.18 (续)

V · 科特卡 M · 施坦格尔

审查员 王建芳

权利要求书7页 说明书136页 附图5页

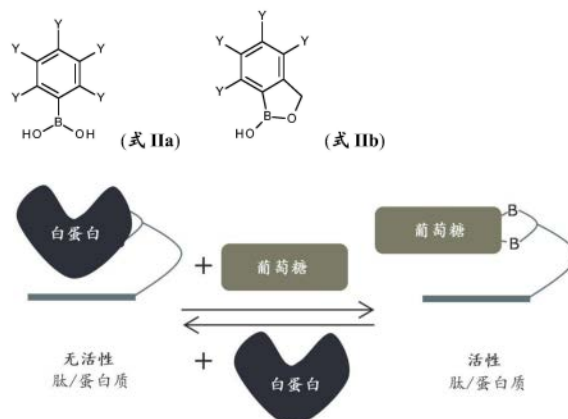
## (54) 发明名称

葡萄糖敏感性白蛋白结合衍生物

## (57) 摘要

本发明涉及葡萄糖敏感性白蛋白结合二硼缀合物。更具体地,本发明提供了可作为中间体化合物用于合成二硼缀合物的新型二硼化合物,特别是二硼酸或双硼氧杂戊环化合物。所述二硼化合物的特征在于式(I),其为: $R^1-X-R^2$ ,其中“X”为单原子至多原子连接体,并且其中 $R^1$ 和 $R^2$ 可以相同或不同,各自代表式(IIa)或(IIb)的基团。还描述了由通式(I')代表的二硼缀合物,其为: $R^1'-X'-R^2'$ ,其中部分 $R^1'$ 或 $R^2'$ 或 $X'$ 带有与

该二硼化合物共价连接的药物。



[转续页]

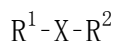
[接上页]

**(56) 对比文件**

US 2002028767 A1, 2002.03.07  
US 2015320837 A1, 2015.11.12  
Hoeg-Jensen, Thomas et  
al..Preparation and screening of  
diboronate arrays for identification of

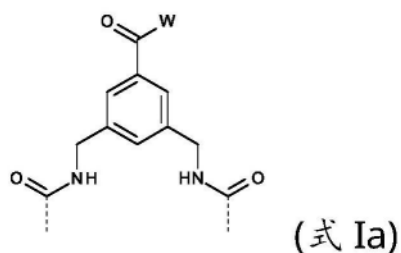
carbohydrate binders.《QSAR &  
Combinatorial Science》.2004,  
Tan, Lei et al..Glucose- and pH-  
responsive nanogated ensemble based on  
polymeric network capped Mesoporous  
silica.《ACS Applied Materials &  
Interfaces》.2015,

1. 由式I代表的二硼化合物



在式I中,

X代表式Ia的连接体:

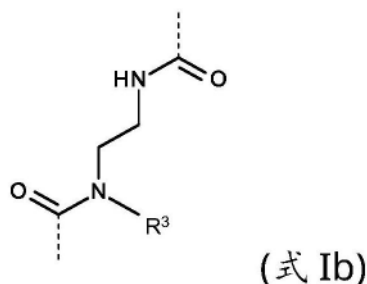


其中

----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基;或者

X代表式Ib的连接体:



其中,

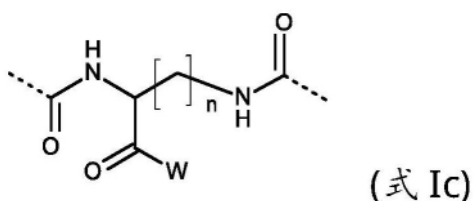
----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

$R^3$ 代表-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-W;

其中m代表1至4范围内的整数;并且

W代表OH、NHCH<sub>2</sub>COOH;NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH;NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH;或NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基;或者

X代表式Ic的连接体:



其代表D-或L-氨基酸形式;并且

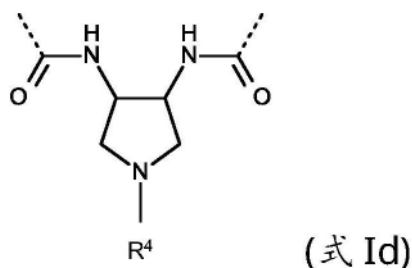
其中,

----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

n代表1至4范围内的整数;

W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基;或者

其中X代表式Id的连接体:



其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

其中,

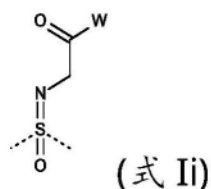
----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

$R^4$ 代表 $-(C=O)(CH_2)_p(C=O)-W$ ;

其中p代表1至4范围内的整数;

W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基;或者

X代表式Ii的连接体:

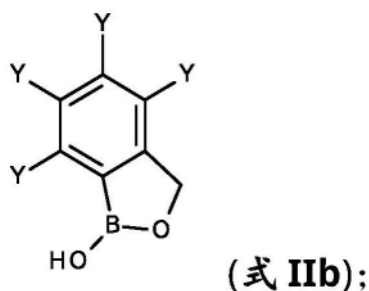


其中,

----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基;并且

$R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIb的基团:



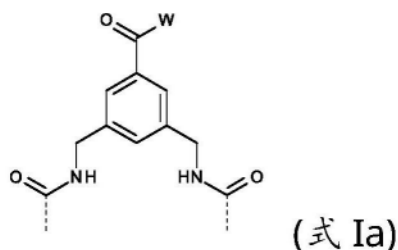
其中,

一至四个Y代表H;并且

零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且

一个Y代表与式I的X的连接点。

2. 根据权利要求1所述的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ia的连接体:

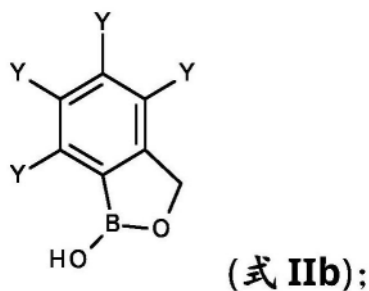


其中

----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键；

W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH，后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基；并且

$R^1$ 和 $R^2$ ，其可以相同或不同，各自代表式IIb的基团：

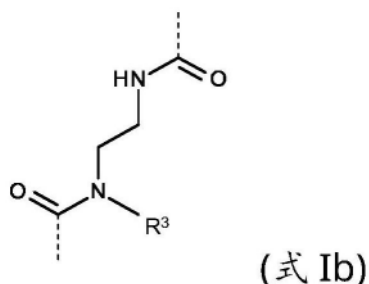


其中，

一个Y代表与式Ia的连接体X的连接点；

零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；并且其余的Y代表H。

3. 根据权利要求1所述的二硼化合物，其由式I代表，其中X代表式Ib的连接体：



其中，

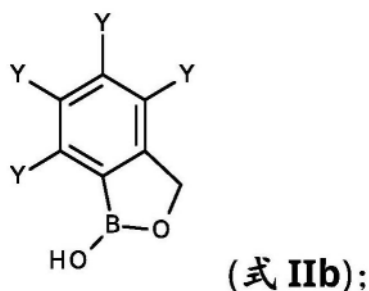
----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键；并且

$R^3$ 代表-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C=O)-W；

其中m代表1至4范围内的整数；

W代表OH、NHCH<sub>2</sub>COOH；NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH；NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH；或NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH，后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基；并且

$R^1$ 和 $R^2$ ，其可以相同或不同，各自代表式IIb的基团：

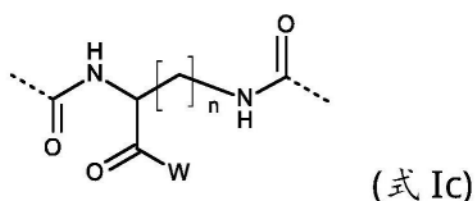


其中,

一个Y代表与式Ib的连接体X的连接点;

零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且其余的Y代表H。

4. 根据权利要求1所述的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ic的连接体:



其代表D-或L-氨基酸形式;并且

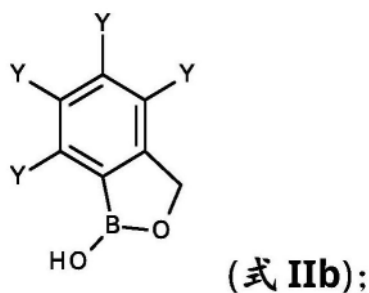
其中,

----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;

n代表1至4范围内的整数;

W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基;并且

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIb的基团:

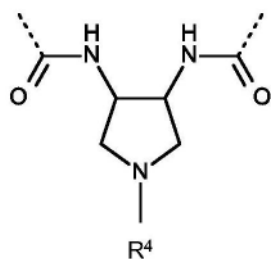


其中,

一个Y代表与式Ic的连接体X的连接点;

零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且其余的Y代表H。

5. 根据权利要求1所述的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Id的连接体:



(式 Id)

其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

其中,

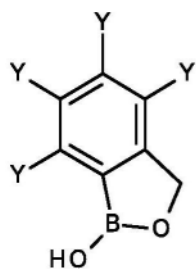
----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

$R^4$ 代表 $-(C=O)(CH_2)_p(C=O)-W$ ;

其中p代表1至4范围内的整数;

W代表-OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ ,后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基;并且

$R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIb的基团:



(式 IIb);

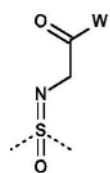
其中,

一个Y代表与式Id的连接体X的连接点;

零个、一个或两个Y代表F、Cl、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 、 $SF_5$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 和/或 $SO_2CF_3$ ;并且其余的Y代表H。

6. 根据权利要求1所述的二硼化合物,其由式I代表,其中

X代表式Ii的连接体:



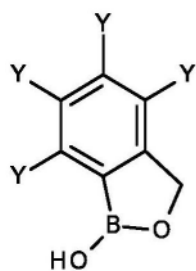
(式 Ii)

其中

----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

W代表-OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ ,后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基;并且

$R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIb的基团:



(式 IIb);

其中,

一个Y代表与式Ii的连接体X的连接点;

零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且  
其余的Y代表H。

7. 根据权利要求1所述的二硼化合物,其选自

N-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

3,5-双((7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)甲基)苯甲酸;

N-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

N-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

N-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-N-(2-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-双(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸;

(S)-2,3-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;

(S)-2,3-双(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;

(S)-2,3-双(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;

4-((3S,4S)-3,4-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;

N-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸;

(S)-2,3-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸;

4-((3S,4S)-3,4-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;

N-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸;

N-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

3-(2,3-双(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酰胺基)丙酸;



N-(1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸;

2-((双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼戊环-6-基)(氧代)- $\lambda$ 6-硫代)氨基)乙酸;

(S)-2,3-双(1-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸;

N-(1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸;以及

N-(1-羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并-[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的二硼化合物的用途,其作为中间体化合物用于与原料药缀合从而制备二硼缀合物。

9. 根据权利要求8所述的二硼化合物的用途,其中所述二硼缀合物是用作治疗代谢紊乱或状况的药物。

## 葡萄糖敏感性白蛋白结合衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及葡萄糖敏感性白蛋白结合二硼缀合物。更具体地,本发明提供了可作为中间体化合物用于合成二硼缀合物的新型二硼化合物,特别是二硼酸(diboronate)或双硼氧杂戊环(diboroxole)化合物。

### 背景技术

[0002] 硼酸因其通过形成硼酸酯而结合葡萄糖和其他碳水化合物和多元醇的能力而闻名。这种葡萄糖结合是共价的,但结合平衡是快速且可逆的,因此该结合表现为复合物形成,其位移常数(Kd)在毫摩尔范围内。

[0003] 简单的硼酸的pKa值约为9,但由于硼酸化物形式与葡萄糖的结合最强(参见图2),因此使用吸电子基团调节硼酸pKa值可在生理pH 7.5下提供较强的葡萄糖亲和力。值得注意的是,单硼酸化物结合葡萄糖的Kd值在10-50毫摩尔的范围内,这与葡萄糖波动的生理范围(在糖尿病患者中通常为1-30mM)不能很好地匹配。

[0004] 如在探索光学葡萄糖传感器中所广泛研究的,通过使用二硼酸可以获得更强的葡萄糖亲和力。然而,用作光学葡萄糖传感器的二硼酸化物一般是有色的和荧光的(Hansen, Hoeg-Jensen等人, *Sensors and Actuators B* 161 (2012) 45),这样的性质对于其他应用,特别是对于治疗用途而言并非总是理想的。

[0005] 二硼酸化物对葡萄糖与对其他多元醇相比的选择性对所述化合物的体内应用而言是理想的性质。大量的二硼酸化物文献集中于对葡萄糖与对果糖相比的选择性,但是从未发生毫摩尔的血液果糖浓度,即使在富含果糖的餐食后。另一方面,血液乳酸浓度在休息时处于低毫摩尔值,但在剧烈运动过程中可升高至10-20mM。因此,与乳酸相比对葡萄糖具有选择性的二硼化合物对于治疗用途是有利的(Hansen, Hoeg-Jensen等人, *Tetrahedron* 67 (2011) 1334)。

[0006] 为了开发光学葡萄糖传感器而确定的二硼酸一般缺乏缀合柄,因此并不特别适合与基于蛋白质和肽的药物连接。

[0007] 许多基于蛋白质和肽的药物,特别是胰岛素、GLP-1和胰淀素(amylin),用于治疗糖尿病。然而,这类治疗剂在低和高血糖值下具有大致相同的生物活性,并且这类药物的使用可导致极低的血糖值,伴随有低血糖的风险,低血糖是一种危及生命的状况。

### 发明内容

[0008] 尽管降低血糖的药物成功地用于治疗糖尿病,但是即使在患者不希望改变血糖水平的情况下,这类药物也能够降低血糖水平。当血糖低于大约5mM葡萄糖的正常空腹值时,可能尤其如此。因此,使糖尿病相关的肽和蛋白质药物具有葡萄糖调节的生物活性,例如胰岛素在低血糖值时具有较弱的降糖活性,将是有利的。

[0009] 根据本发明,提供了某些二硼酸和双硼氧杂戊环化合物,这些二硼化合物以低毫摩尔范围(大约0.2-5mM)内的Kd值结合葡萄糖,并且这些化合物具有良好的对葡萄糖与对

乳酸相比的选择性。而且,本发明的二硼化合物含有缀合柄,例如羧基,因此它们可以与糖尿病相关的基于蛋白质和肽的药物缀合,例如通过连接至该蛋白质或肽的(天然的或置换/引入的)赖氨酸残基或N-末端。

[0010] 此外,本发明的二硼化合物能够与人血清白蛋白(HSA)结合,因而具有双重作用,因为这种结合也是葡萄糖敏感的(由于肽上的受体结合位点的阻断,二硼肽的HSA结合的部分无活性)。白蛋白结合通常可以延长基于肽和蛋白质的药物的体内半衰期。由于保护了白蛋白结合的部分免于酶促降解和肾脏消除,并且仅游离部分具有生物活性,从而防止了受体介导的白蛋白结合部分的清除,因此实现了延长的作用。

[0011] 脂肪酸缀合的基于蛋白质和肽的药物的HSA结合是已经建立的使肽/蛋白质在体内具有长效作用的方法。然而,关于不包含脂肪酸的本发明的二硼缀合的肽和蛋白质能够与HSA结合,并且该结合对葡萄糖敏感,从未见报道。

[0012] 因此,在其第一方面,本发明提供了如本文所述的由通式I代表的新型二硼化合物。

[0013] 在其他方面,本发明提供了如本文所述的式Ia,更特别是式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih和Ii的新型二硼化合物。

[0014] 在进一步的方面,本发明涉及所述二硼化合物作为中间体在制备本发明的二硼缀合物中的用途。

[0015] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的由通式I'代表的新型二硼缀合物。

[0016] 通过以下的详细描述和实施例,本发明的其他目的对于本领域技术人员将是明显的。

## 附图说明

[0017] 参照附图进一步说明本发明,在附图中:

[0018] 图1显示了葡萄糖敏感性白蛋白结合的图示;

[0019] 图2显示了针对吡喃糖形式所示的,葡萄糖如何结合硼酸化物;

[0020] 图3显示了游离形式的(0.1mM),以及在使用白蛋白(HSA,1mM)或用葡萄糖(50mM)或用白蛋白(1mM)+葡萄糖(50mM)处理后,实施例3的二硼化合物的<sup>19</sup>F-NMR,从而说明了葡萄糖敏感性白蛋白结合;

[0021] 图4显示了在如图3所示采用和不采用白蛋白和葡萄糖的情况下,来自实施例20的二硼化合物的<sup>19</sup>F-NMR信号;

[0022] 图5显示了在如图3所示采用和不采用白蛋白和葡萄糖的情况下,来自实施例25的二硼化合物的<sup>19</sup>F-NMR信号;并且

[0023] 图6显示了在如图3所示采用和不采用白蛋白和葡萄糖的情况下,来自实施例26的二硼化合物的<sup>19</sup>F-NMR信号。

[0024] 发明详述

[0025] 本发明的二硼缀合物

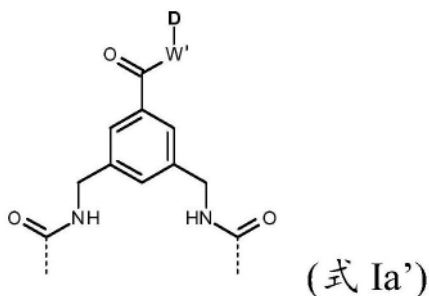
[0026] 在一方面,本发明提供了由通式I'代表的二硼缀合物

[0027]  $R^{1b}-X'-R^{2b}$

[0028] 在式I'中,

[0029] X' 代表式Ia' 的连接体:

[0030]



[0031] 其中

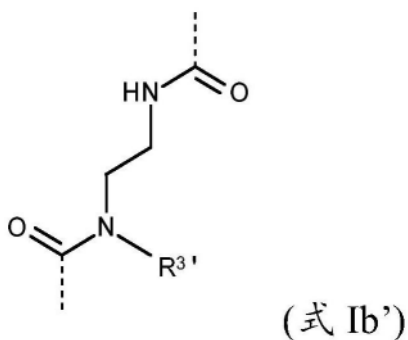
[0032] ----代表连接至R<sup>1b</sup> 或R<sup>2b</sup> 的共价键;

[0033] D代表原料药;并且

[0034] W' 代表共价键,或选自 -NHCH<sub>2</sub> (C=O) -、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C=O) -、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C=O) - 和 -NHC H(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C=O) - (后者代表L- γ -Glu或D- γ -Glu残基)的连接体;或者

[0035] X' 代表式Ib' 的连接体:

[0036]



[0037] 其中,

[0038] ----代表连接至R<sup>1b</sup> 或R<sup>2b</sup> 的共价键;并且

[0039] R<sup>3b</sup> 代表 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> (C=O) - W' - D, 其中

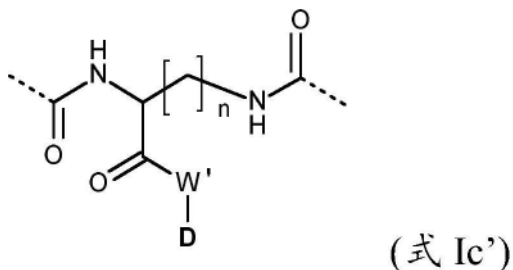
[0040] m' 代表1至4范围内的整数;

[0041] W' 代表共价键或选自 -NHCH<sub>2</sub> (C=O) -、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C=O) -、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C=O) - 和 -NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C=O) - (后者代表L- γ -Glu或D- γ -Glu残基)的连接体;并且

[0042] D代表原料药;或者

[0043] X' 代表式Ic' 的连接体:

[0044]



[0045] 其代表D-或L-氨基酸形式;并且

[0046] 其中,

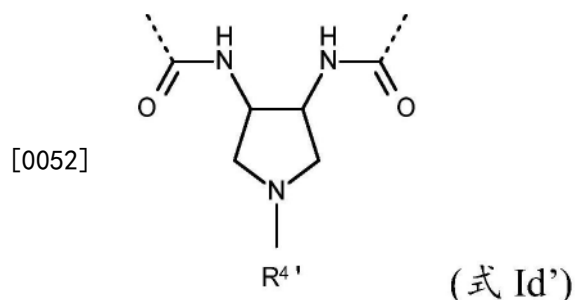
[0047] ----代表连接至R<sup>1b</sup> 或R<sup>2b</sup> 的共价键;

[0048] n' 代表1至4范围内的整数;

[0049] W' 代表共价键或选自  $-\text{NHCH}_2(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  和  $-\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (后者代表 L- $\gamma$ -Glu 或 D- $\gamma$ -Glu 残基) 的连接体; 并且

[0050] D 代表原料药; 或者

[0051] X' 代表式 Id' 的连接体:



[0053] 其代表 3,4-二氨基-吡咯烷的 R,R 或 S,S 或者 R,S 或 R,S 立体异构体;

[0054] 其中,

[0055] ---- 代表连接至  $\text{R}^{1'}$  或  $\text{R}^{2'}$  的共价键;

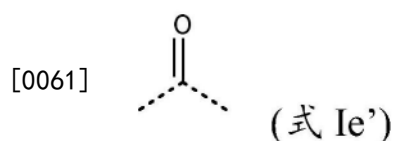
[0056]  $\text{R}^{4'}$  代表  $-(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_{p'}-(\text{C}=\text{O})-\text{W}'-\text{D}$ ; 其中

[0057] W' 代表共价键或选自  $-\text{NHCH}_2(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  和  $-\text{NHCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$  (后者代表 L- $\gamma$ -Glu 或 D- $\gamma$ -Glu 残基) 的连接体;

[0058] 其中  $p'$  代表 1 至 4 范围内的整数; 并且

[0059] D 代表原料药; 或者

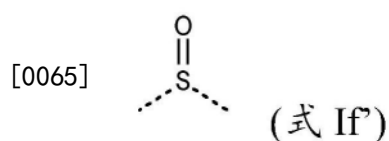
[0060] X' 代表式 Ie' 的连接体:



[0062] 其中,

[0063] ---- 代表连接至  $\text{R}^{1'}$  或  $\text{R}^{2'}$  的共价键; 或者

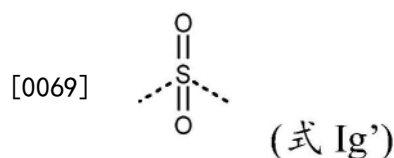
[0064] X' 代表式 If' 的连接体:



[0066] 其中,

[0067] ---- 代表连接至  $\text{R}^{1'}$  或  $\text{R}^{2'}$  的共价键; 或者

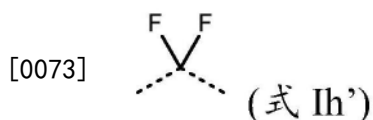
[0068] X' 代表式 Ig' 的连接体:



[0070] 其中,

[0071] ---- 代表连接至  $\text{R}^{1'}$  或  $\text{R}^{2'}$  的共价键; 或者

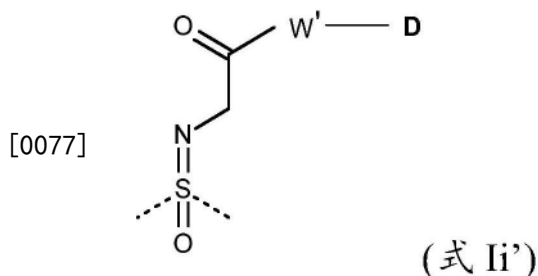
[0072] X' 代表式 Ih' 的连接体:



[0074] 其中,

[0075] ----代表连接至R<sup>1b</sup> 或R<sup>2b</sup> 的共价键;或者

[0076] X' 代表式Ii' 的连接体:



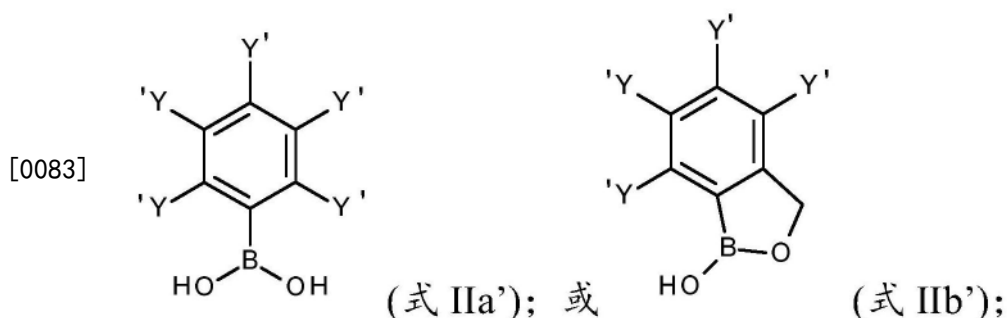
[0078] 其中,

[0079] ----代表连接至R<sup>1b</sup> 或R<sup>2b</sup> 的共价键;并且

[0080] W' 代表共价键,或选自-NHCH<sub>2</sub>(C=O)-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)-或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)- (后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基)的连接体;并且

[0081] D代表原料药;并且

[0082] R<sup>1b</sup> 和R<sup>2b</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa' 或式IIb' 的基团:



[0084] 其中,

[0085] 一至四个Y' 代表H;并且

[0086] 零个、一个或两个Y' 代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且

[0087] 一个Y' 代表与式I' 的X' 的连接点(代表表示该连接点的共价键);并且

[0088] 当X' 为式Ie'、If'、Ig' 或Ih' 时,R<sup>1b</sup> 或R<sup>2b</sup> 中的一个Y' 代表-(C=O)-W'-D,其中W' 代表共价键,或选自-NHCH<sub>2</sub>(C=O)-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)-和-NHC H(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C=O)- (后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基)的连接体;并且

[0089] 其中D代表原料药。

[0090] 将要根据本发明缀合的原料药D可以选自大量用于治疗糖尿病的基于蛋白质和肽的药物,特别是胰岛素、GLP-1和胰淀素。

[0091] 在一个实施方案中,本发明的二硼缀合物尤其可以是根据通式I' 的化合物,其中D代表胰岛素或胰岛素类似物。

[0092] 在另一个实施方案中,本发明的二硼化合物是根据通式I' 的化合物,其中D代表GLP-1或GLP-1类似物。

[0093] 在第三个实施方案中,本发明的二硼化合物是根据通式I'的化合物,其中D代表胰淀素或胰淀素类似物。

[0094] 本发明的二硼化合物尤其可以是根据通式I'的化合物,其中由通式I'代表的二硼化合物经由赖氨酸(K)残基与原料药D缀合,该赖氨酸(K)残基可以是天然的或引入的赖氨酸残基,或者与该原料药的N-末端缀合。

[0095] 在另一个实施方案中,本发明的二硼化合物尤其可以是根据通式I'的化合物,其中该二硼化合物经由天然赖氨酸(K)残基与原料药D缀合,或者与该原料药的N-末端缀合。

[0096] 在第三个实施方案中,本发明的二硼化合物尤其可以是根据通式I'的化合物,其中该二硼化合物经由两个或更多个(天然的和/或引入的)赖氨酸残基与原料药D缀合,并且/或者与该原料药的一个或两个N-末端缀合。

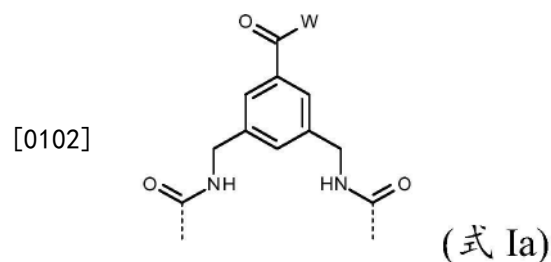
[0097] 本发明的二硼化合物

[0098] 在另一方面,本发明提供了二硼化合物,尤其是二硼酸或双硼氧杂戊环衍生物,其由式I代表:

[0099]  $R^1-X'-R^2$

[0100] 在式I中,

[0101] X代表式Ia的连接体:

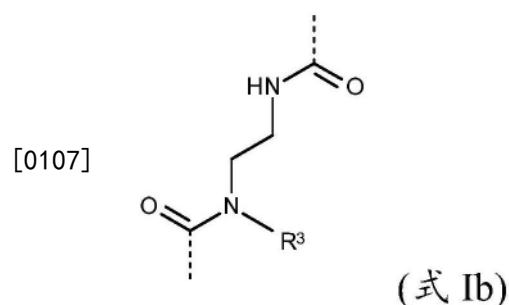


[0103] 其中

[0104] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

[0105] W代表OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);或者

[0106] X代表式Ib的连接体:



[0108] 其中,

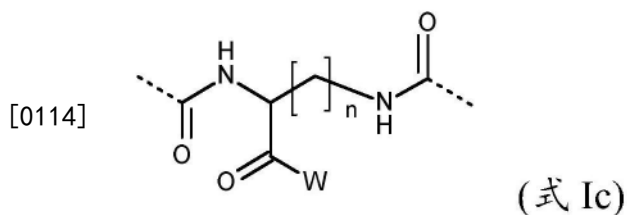
[0109] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

[0110]  $R^3$ 代表 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ ;

[0111] 其中m代表1至4范围内的整数;并且

[0112] W代表 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);或者

[0113] X代表式Ic的连接体:



[0115] 其代表D-或L-氨基酸形式;并且

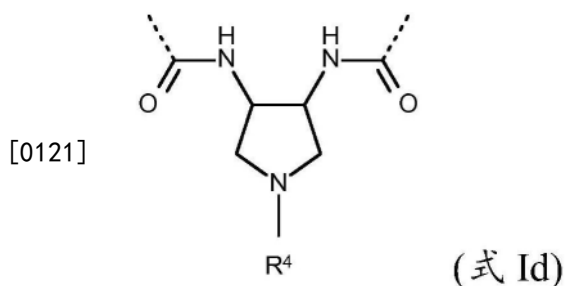
[0116] 其中,

[0117] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;

[0118] n代表1至4范围内的整数;

[0119] W代表OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);或者

[0120] 其中X代表式Id的连接体:



[0122] 其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

[0123] 其中,

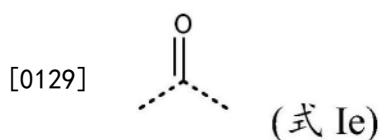
[0124] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;

[0125] R<sup>4</sup>代表-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C=O)-W;

[0126] 其中m代表1至4范围内的整数;

[0127] W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);或者

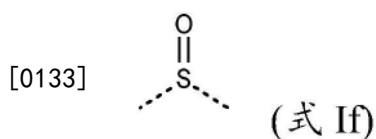
[0128] X代表式Ie的连接体:



[0130] 其中,

[0131] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;或者

[0132] X代表式If的连接体:

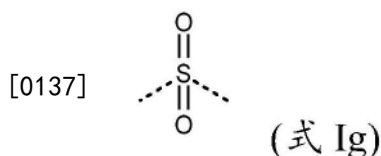


[0134] 其中,

[0135] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;或者



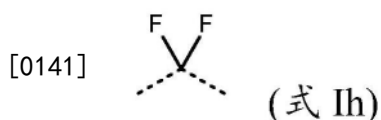
[0136] X代表式Ig的连接体:



[0138] 其中,

[0139] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;或者

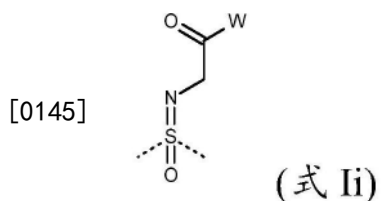
[0140] X代表式Ih的连接体:



[0142] 其中,

[0143] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;或者

[0144] X代表式Ii的连接体:

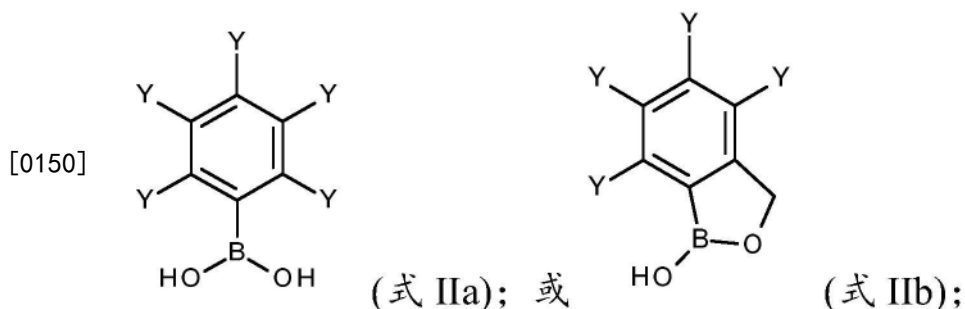


[0146] 其中,

[0147] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;并且

[0148] W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);并且

[0149] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0151] 其中,

[0152] 一至四个Y代表H;并且

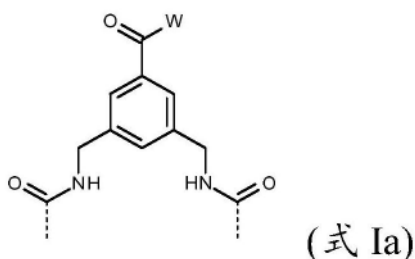
[0153] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且

[0154] 一个Y代表与式I的X的连接点(代表表示该连接点的共价键);并且

[0155] 当X为式Ie、If、Ig或Ih时,R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基)。

[0156] 在一个实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表式Ia的连接体:

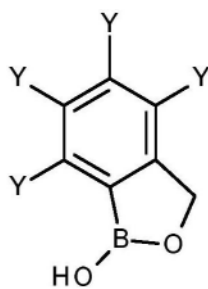
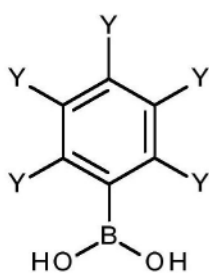
[0157]



[0158] 其中

[0159] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键；[0160] W代表OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$  (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基)；并且[0161]  $R^1$ 和 $R^2$ ，其可以相同或不同，各自代表式IIa或IIb的基团：

[0162]



[0163] 其中，

[0164] 一个Y代表与式Ia的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键)；

[0165] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 、 $SF_5$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 和/或 $SO_2CF_3$ ；并且

[0166] 其余的Y代表H。

[0167] 在进一步的实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表如上定义的式Ia的连接体，其中

[0168] W代表-OH。

[0169] 在进一步的实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表如上定义的式Ia的连接体，其中

[0170] W代表-OH；

[0171] 一个Y代表F或 $CF_3$ ；并且

[0172] 其余的Y代表H。

[0173] 在进一步的实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表如上定义的式Ia的连接体，其中

[0174] W代表-OH；

[0175] 一个Y代表F；并且

[0176] 其余的Y代表H。

[0177] 在进一步的实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表如上定义的式Ia的连接体，其中

[0178] W代表-OH；

[0179]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIa的基团；

[0180] 一个Y代表F;并且

[0181] 其余的Y代表H。

[0182] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表如上定义的式Ia的连接体,其中

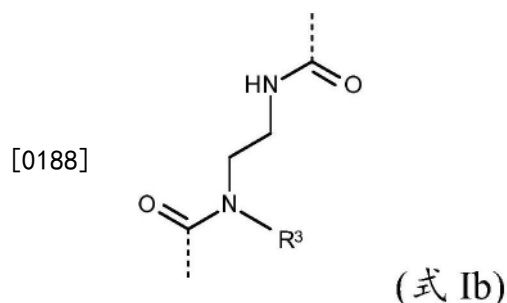
[0183] W代表-OH;

[0184]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIb的基团;

[0185] 一个Y代表F;并且

[0186] 其余的Y代表H。

[0187] 在另一个实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表式Ib的连接体:



[0189] 其中,

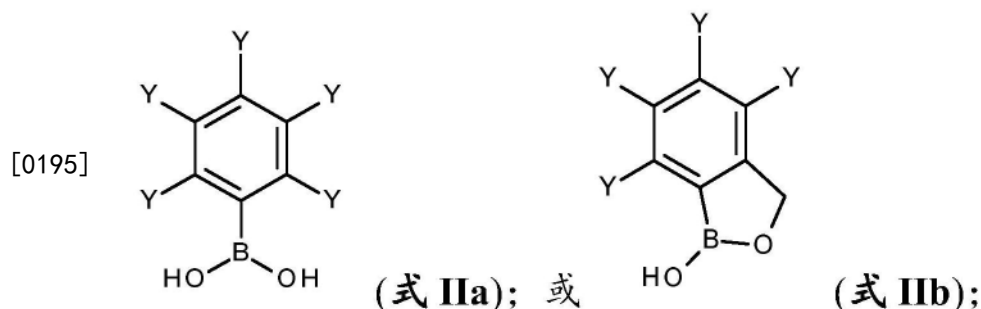
[0190] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

[0191]  $R^3$ 代表 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ ;

[0192] 其中m代表1至4范围内的整数;并且

[0193] W代表-OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);

[0194]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0196] 其中,

[0197] 一个Y代表与式Ib的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

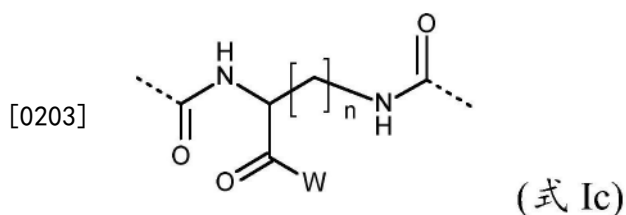
[0198] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 、 $SF_5$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 和/或 $SO_2CF_3$ ;并且

[0199] 其余的Y代表H。

[0200] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表如上定义的式Ib的连接体,其中

[0201] m为1且W为-OH。

[0202] 在第三个实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表式Ic的连接体:



[0204] 其代表D-或L-氨基酸形式；并且

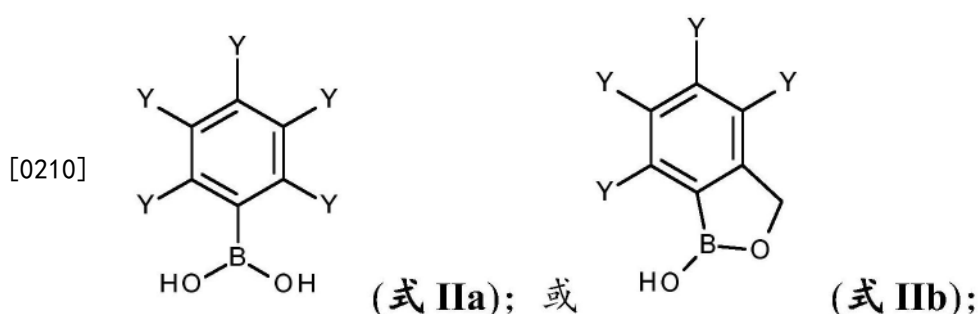
[0205] 其中，

[0206] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键；

[0207] n代表1至4范围内的整数；

[0208] W代表OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$  (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基)；并且

[0209]  $R^1$ 和 $R^2$ ，其可以相同或不同，各自代表式IIa或IIb的基团：



[0211] 其中，

[0212] 一个Y代表与式Ic的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键)；

[0213] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 、 $SF_5$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 和/或 $SO_2CF_3$ ；并且

[0214] 其余的Y代表H。

[0215] 在进一步的实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表如上定义的式Ic的连接体，其中

[0216] n为1至3范围内的整数，且W为-OH。

[0217] 在进一步的实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表如上定义的式Ic的连接体，其中

[0218] n为1、2或3；

[0219] W代表-OH；

[0220]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIa或IIb的基团；

[0221] 一个Y代表F或 $CF_3$ ；并且

[0222] 其余的Y代表H。

[0223] 在进一步的实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表如上定义的式Ic的连接体，其中

[0224] n为1、2或3；

[0225] W代表-OH；

[0226]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIa的基团；

[0227] 一个Y代表F；并且

[0228] 其余的Y代表H。

[0229] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表如上定义的式Ic的连接体,其中

[0230] n为1或2;

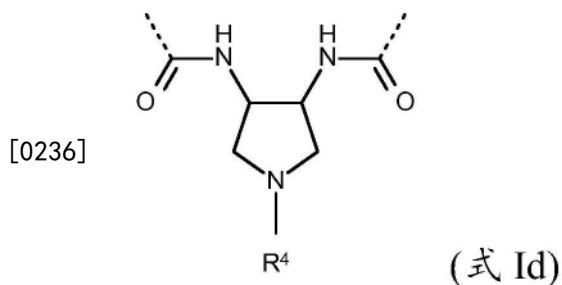
[0231] W代表-OH;

[0232]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIb的基团;

[0233] 一个Y代表F或 $CF_3$ ;并且

[0234] 其余的Y代表H。

[0235] 在第四个实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表式Id的连接体:



[0237] 其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

[0238] 其中,

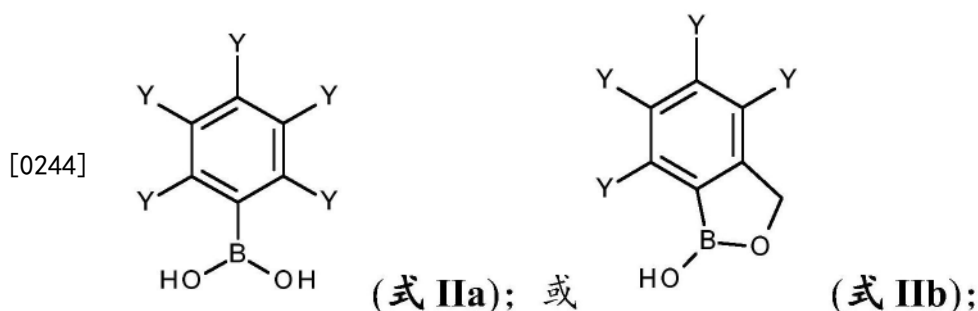
[0239] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

[0240]  $R^4$ 代表 $-(C=O)(CH_2)_p(C=O)-W$ ;

[0241] 其中p代表1至4范围内的整数;

[0242] W代表-OH、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);并且

[0243]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0245] 其中,

[0246] 一个Y代表与式Id的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0247] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 、 $SF_5$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 和/或 $SO_2CF_3$ ;并且

[0248] 其余的Y代表H。

[0249] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表如上定义的式Id的连接体,其中

[0250] p为2且W为-OH。

[0251] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表如上定义的式Id的连接体,其中

[0252] p代表2;

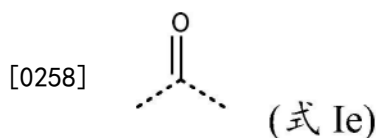
[0253] W代表-OH;

[0254]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIb的基团;

[0255] 一个Y代表F或 $CF_3$ ;并且

[0256] 其余的Y代表H。

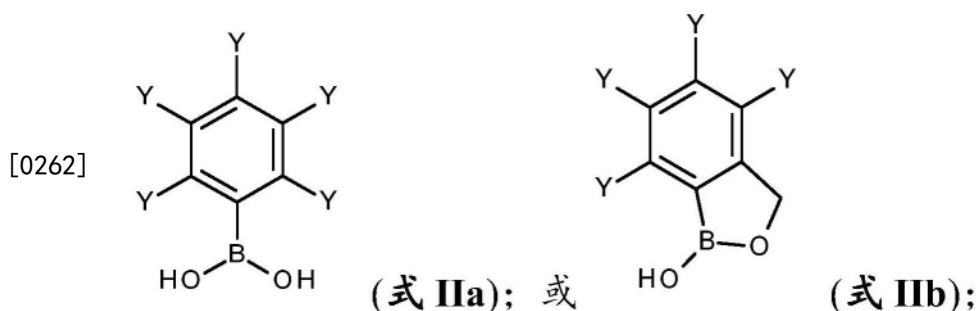
[0257] 在第五个实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表式Ie的连接体:



[0259] 其中,

[0260] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

[0261]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0263] 其中,

[0264] 一个Y代表与式Ie的连接体-CO-的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0265]  $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);

[0266] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 、 $SF_5$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 和/或 $SO_2CF_3$ ;并且

[0267] 其余的Y代表H。

[0268] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表如上定义的式Id的连接体,其中

[0269] W为-OH。

[0270] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表如上定义的式Ie的连接体,其中

[0271]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIa的基团;

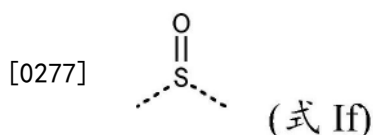
[0272] W代表-OH;

[0273] 一个Y代表-COOH或-CONHCH<sub>2</sub>COOH;

[0274] 一个Y代表F或 $CF_3$ ;并且

[0275] 其余的Y代表H。

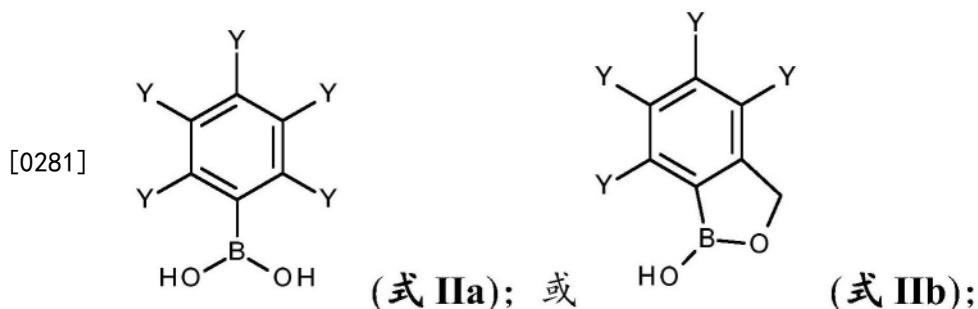
[0276] 在第六个实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表式If的连接体:



[0278] 其中，

[0279] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键；并且

[0280]  $R^1$ 和 $R^2$ ，其可以相同或不同，各自代表式IIa或IIb的基团：



[0282] 其中，

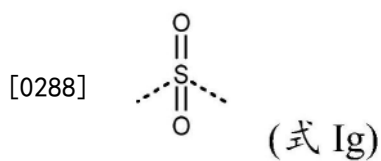
[0283] 一个Y代表与式If的连接体-SO-的连接点(代表表示该连接点的共价键)；

[0284]  $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个Y代表-(C=O)-W，其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基)；

[0285] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；并且

[0286] 其余的Y代表H。

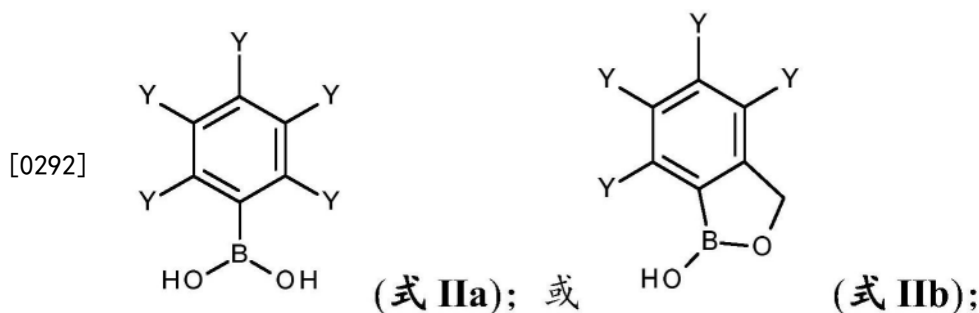
[0287] 在第七个实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表式Ig的连接体：



[0289] 其中，

[0290] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键；并且

[0291]  $R^1$ 和 $R^2$ ，其可以相同或不同，各自代表式IIa或IIb的基团：



[0293] 其中，

[0294] 一个Y代表与式Ig的连接体-(SO<sub>2</sub>)-的连接点(代表表示该连接点的共价键)；

[0295]  $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个Y代表-(C=O)-W，其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基)；

[0296] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；并且

[0297] 其余的Y代表H。

[0298] 在进一步的实施方案中，本发明的二硼化合物由式I代表，其中X代表如上定义的式Ig的连接体，其中

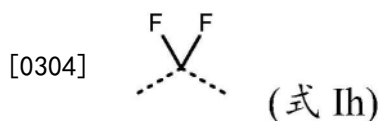
[0299]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIa的基团；

[0300]  $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个Y代表  $-(C=O)-W$ , 其中W代表  $-OH$ 或 $-NHCH_2COOH$ ;

[0301] 一个Y代表  $F$ 、 $CF_3$ 或 $SF_5$ ; 并且

[0302] 其余的Y代表H。

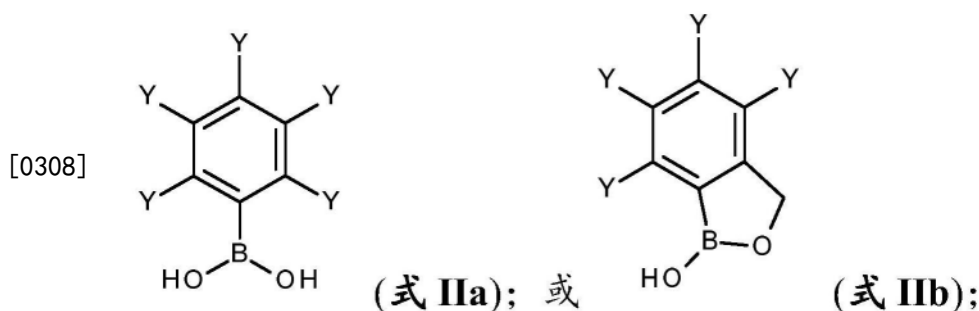
[0303] 在第八个实施方案中, 本发明的二硼化合物由式I代表, 其中X代表式Ih的连接体:



[0305] 其中,

[0306] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键; 并且

[0307]  $R^1$ 和 $R^2$ , 其可以相同或不同, 各自代表式IIa或IIb的基团:



[0309] 其中,

[0310] 一个Y代表与式Ih的连接体  $-(CF_2)-$  的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0311]  $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个Y代表  $-(C=O)-W$ , 其中W代表  $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);

[0312] 零个、一个或两个Y代表  $F$ 、 $Cl$ 、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 、 $SF_5$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 和/或 $SO_2CF_3$ ; 并且

[0313] 其余的Y代表H。

[0314] 在进一步的实施方案中, 本发明的二硼化合物由式I代表, 其中X代表如上定义的式Ih的连接体, 其中

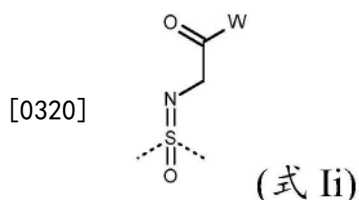
[0315]  $R^1$ 和 $R^2$ 是相同的并且代表式IIa的基团;

[0316]  $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个Y代表  $-(C=O)-W$ , 其中W代表  $-OH$ 或 $-NHCH_2COOH$ ;

[0317] 一个Y代表  $CF_3$ ; 并且

[0318] 其余的Y代表H。

[0319] 在第九个实施方案中, 本发明的二硼化合物由式I代表, 其中X代表式Ii的连接体:



[0321] 其中,

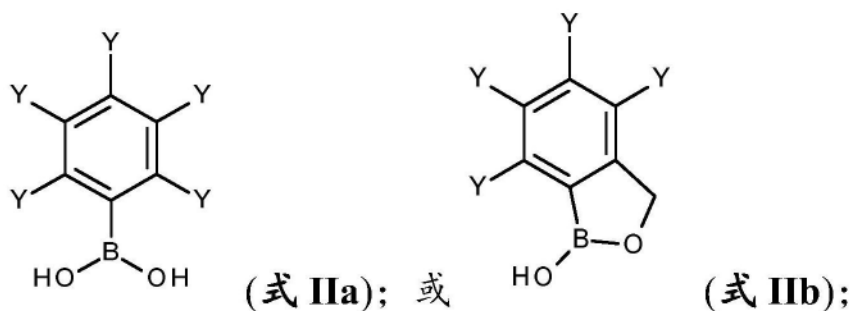
[0322] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

[0323] W代表  $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基); 并且

[0324]  $R^1$ 和 $R^2$ , 其可以相同或不同, 各自代表式IIa或IIb的基团:



[0325]



[0326] 其中,

[0327] 一个Y代表与式Ii的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0328] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且

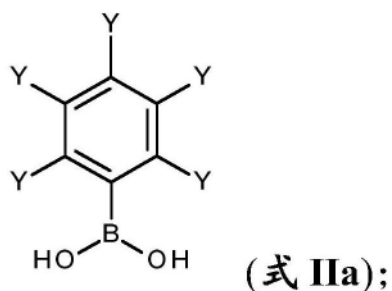
[0329] 其余的Y代表H。

[0330] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X代表如上定义的式Ii的连接体,其中

[0331] W为-OH。

[0332] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X由如上定义的式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii代表,并且其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa的基团:

[0333]



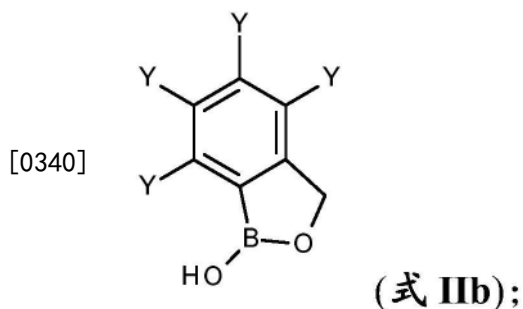
[0334] 其中,

[0335] 一至四个Y代表H;并且

[0336] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且

[0337] 一个Y代表与式I的X的连接点(代表表示该连接点的共价键);并且

[0338] 当X为式Ie、If、Ig或Ih时,R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基)。[0339] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物由式I代表,其中X由如上定义的式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii代表,并且其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIb的基团:



[0341] 其中,

[0342] 一至四个Y代表H;并且

[0343] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和/或SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且

[0344] 一个Y代表与式I的X的连接点(代表表示该连接点的共价键);并且

[0345] 当X为式Ie、If、Ig或Ih时,R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基)。

[0346] 在进一步的实施方案中,本发明的二硼化合物选自

[0347] 3,5-双((4-硼酸基-2-氟苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸;

[0348] 3,5-双((4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸;

[0349] N,N'-双(4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)-N-乙基-甘氨酸酰胺;

[0350] (S)-2,4-双(4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)丁酸;

[0351] N-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

[0352] 3,5-双((7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)甲基)苯甲酸;

[0353] N-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

[0354] N-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

[0355] N-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-N-(2-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

[0356] N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-双(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸;

[0357] 3-硼酸基-5-((3-硼酸基-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯甲酸;

[0358] 3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酸;

[0359] 3-硼酸基-5-(5-硼酸基-2,4-二氟苯甲酰基)苯甲酸;

[0360] N<sup>6</sup>-(4-硼酸基-2-氟苯甲酰基)-N<sup>2</sup>-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]-氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸;

[0361] (S)-2,3-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;

[0362] (S)-2,3-双(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;

[0363] (S)-2,3-双(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;

[0364] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酰基)甘氨酸;

[0365] (3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸;

[0366] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)甘氨酸;

[0367] 4-((3S,4S)-3,4-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;

[0368] (3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸;

[0369] (3-(6-硼酸基-2-(乙氧基羰基)-8-氟-1,1-二氧化-4H-苯并[b][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟苯基)硼酸;

[0370] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸;

[0371] N-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸;

[0372] (S)-2,3-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸;

[0373] 4-((3S,4S)-3,4-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;

[0374] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸;

[0375] 4-[(3R,4R)-3,4-双[[1-羟基-4-(三氟甲基)-3H-2,1-苯并氧杂硼戊环-6-羰基]-氨基]吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;

[0376] 2-((双(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸;

[0377] N-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸;

[0378] N-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;

[0379] 3-(2,3-双(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酰胺基)丙酸;

[0380] 2-((双(3-硼酸基-5-(二氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸;

[0381] 2-((双(3-硼酸基-5-氯苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸;并且

[0382] 2-((双(3-硼酸基苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸。

[0383] 药学用途

[0384] 从另一方面来看,本发明提供了用作药物,特别是用作治疗代谢紊乱或状况的药物的新型二硼缀合物。

[0385] 发现本发明的二硼化合物对葡萄糖的结合常数在低毫摩尔范围内( $K_d$ 在0.2-5mM的范围内),因此与葡萄糖波动的生理范围(1-30mM),尤其与希望防止低血糖时的葡萄糖范围(1-5mM)相匹配。

[0386] 虽然发现所述双硼氧杂戊环化合物具有最佳的对葡萄糖与对乳酸相比的选择性(见表1),但所述二硼化合物也具有潜力,因为血液乳酸值不像血糖值那样大地波动或达到那样的高度。

[0387] 药物组合物

[0388] 从另一方面来看,本发明提供了包含治疗有效量的本发明二硼缀合物的新型药物组合物。在一个实施方案中,本发明提供了包含本发明的二硼缀合物和一种或多种辅料的药物组合物。

[0389] 中间体化合物

[0390] 从另一方面来看,本发明提供了作为中间体化合物用于制备本发明的新型二硼缀合物的新型二硼化合物。

[0391] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及二硼化合物,特别是由式I代表的二硼酸或双硼氧杂戊环化合物作为起始材料用于制备本发明的二硼缀合物的用途。

[0392] 制备方法

[0393] 本发明的二硼化合物可以通过常规的化学合成方法,例如工作实施例中描述的那些方法来制备。

[0394] 本发明的二硼化合物随后可以作为起始材料用于制备本发明的二硼缀合物。

[0395] 治疗方法

[0396] 从另一方面来看,本发明提供了治疗、预防或减轻活动物体的代谢疾病或病症或状况的方法,该方法包括向有需要的活动物体施用治疗有效量的本发明二硼缀合物的步骤。

## 具体实施方案

[0397] 通过以下非限制性实施方案进一步描述本发明:

[0398] 1.由通式I'代表的二硼缀合物

[0399]  $R^1-X-R^2$

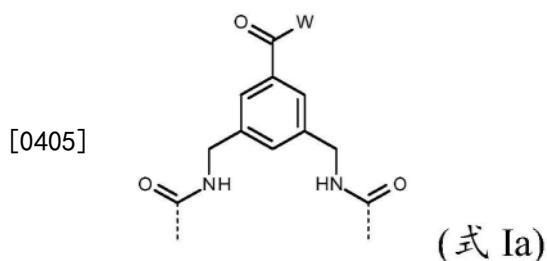
[0400] 在式I'中,X、 $R^1$ 和 $R^2$ 如本文所定义。

[0401] 2.由式I代表的二硼化合物

[0402]  $R^1-X-R^2$

[0403] 在式I中,

[0404] X代表式Ia的连接体:

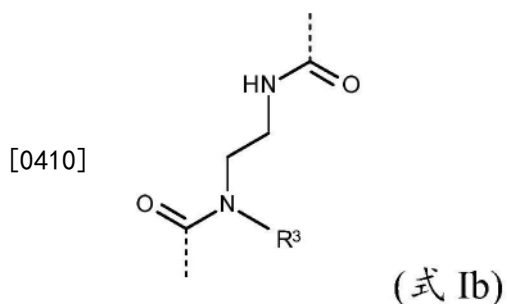


[0406] 其中

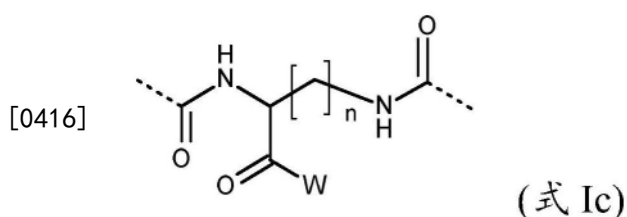
[0407] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

[0408] W代表-OH或-NHCH<sub>2</sub>COOH;或者

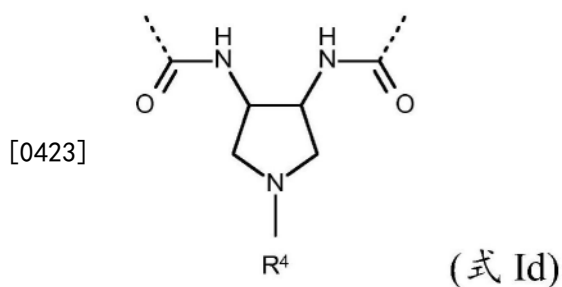
[0409] X代表式Ib的连接体:



[0411] 其中，  
[0412] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键；并且  
[0413] R<sup>3</sup>代表-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH；  
[0414] 其中m代表1-4范围内的整数；或者  
[0415] X代表式Ic的连接体：



[0417] 其代表D-或L-氨基酸形式;并且  
[0418] 其中,  
[0419] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;  
[0420] n代表1-4范围内的整数;  
[0421] W代表-OH或-NHCH<sub>2</sub>COOH;或者  
[0422] 其中X代表式Id的连接体:



[0424] 其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

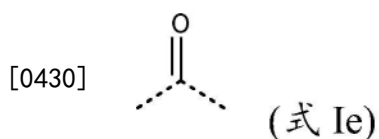
[0425] 其中,

[0426] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;

[0427] R<sup>4</sup>代表-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(COOH);

[0428] 其中m代表1-4范围内的整数;或者

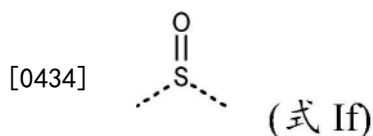
[0429] X代表式Ie的连接体:



[0431] 其中，

[0432] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;或者

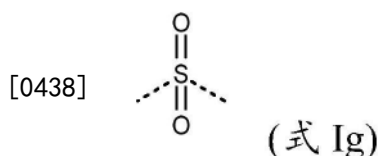
[0433] X代表式If的连接体:



[0435] 其中,

[0436] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;或者

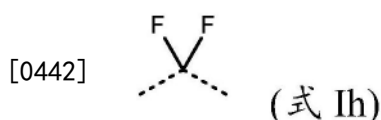
[0437] X代表式Ig的连接体:



[0439] 其中,

[0440] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;或者

[0441] X代表式Ih的连接体:

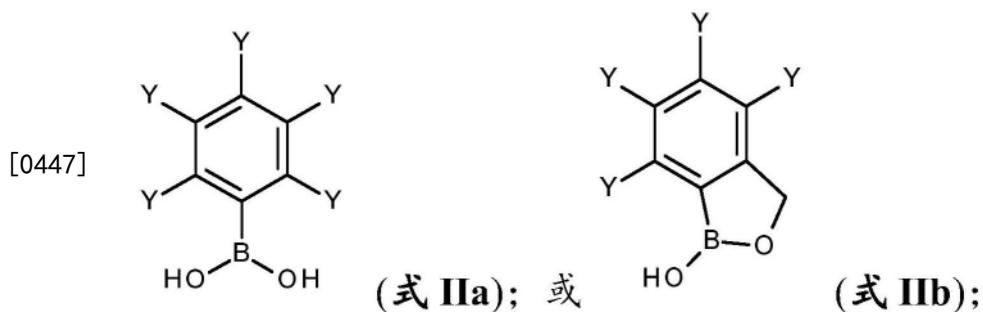


[0443] 其中,

[0444] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

[0445] 在式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig和Ih中,

[0446]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0448] 其中,

[0449] 一至四个Y代表H;并且

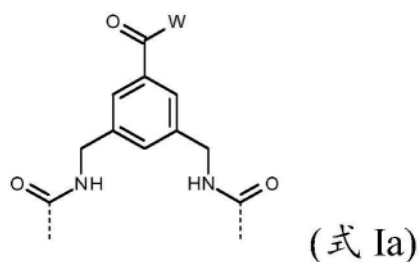
[0450] 零个、一个或两个Y代表F、 $CF_3$ 和/或 $SF_5$ ;并且

[0451] 一个Y代表与式I的X的连接点(代表表示该连接点的共价键);并且

[0452] 在式Ie、If、Ig和Ih中,Y代表 $-COOH$ 或 $CONHCH_2COOH$ 。

[0453] 3.实施方案2的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ia的连接体:

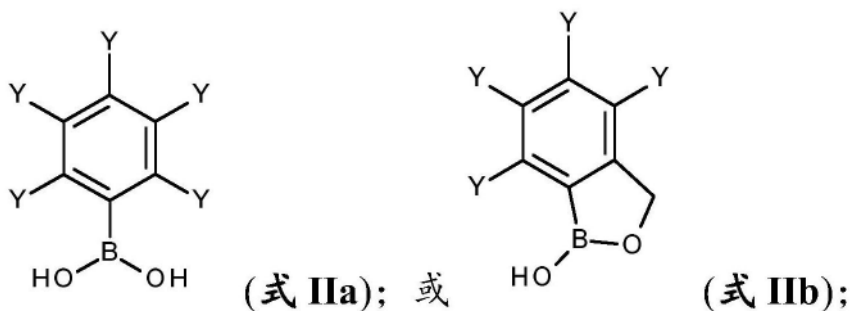
[0454]



[0455] 其中

[0456] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键；[0457] W代表-OH或-NHCH<sub>2</sub>COOH；并且[0458]  $R^1$ 和 $R^2$ ，其可以相同或不同，各自代表式IIa或IIb的基团：

[0459]



[0460] 其中，

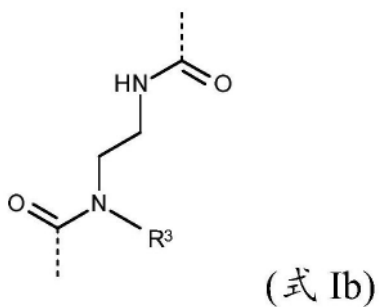
[0461] 一个Y代表与式Ia的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键)；

[0462] 零个、一个或两个Y代表F、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>；并且

[0463] 其余的Y代表H。

[0464] 4. 实施方案2的二硼化合物，其由式I代表，其中X代表式Ib的连接体：

[0465]



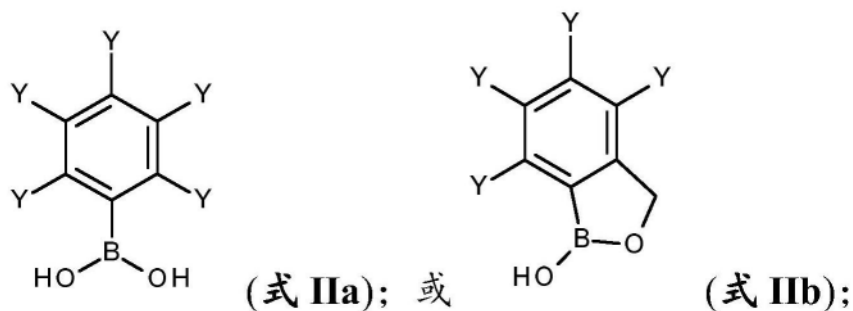
[0466] 其中，

[0467] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键；并且[0468]  $R^3$ 代表-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH；

[0469] 其中m代表1-4范围内的整数；并且

[0470]  $R^1$ 和 $R^2$ ，其可以相同或不同，各自代表式IIa或IIb的基团：

[0471]



[0472] 其中,

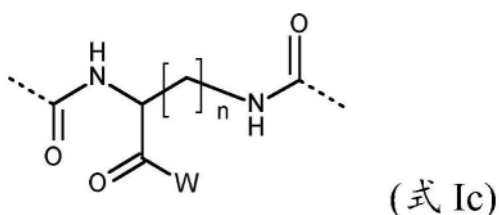
[0473] 一个Y代表与式Ib的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0474] 零个、一个或两个Y代表F、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0475] 其余的Y代表H。

[0476] 5. 实施方案2的二硼化合物, 其由式I代表, 其中X代表式Ic的连接体:

[0477]



[0478] 其代表D-或L-氨基酸形式; 并且

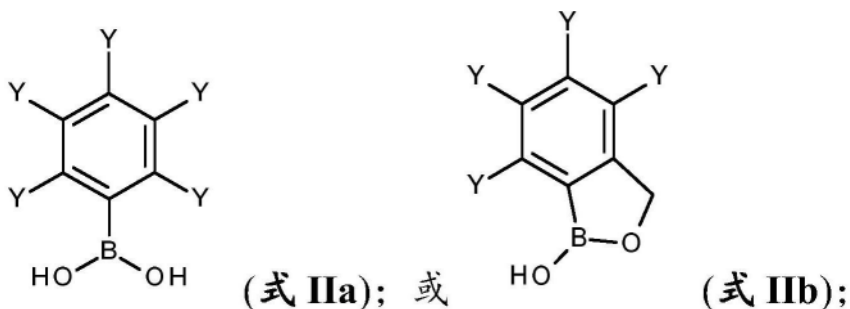
[0479] 其中,

[0480] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;

[0481] n代表1-4范围内的整数;

[0482] W代表-OH或-NHCH<sub>2</sub>COOH; 并且[0483] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>, 其可以相同或不同, 各自代表式IIa或IIb的基团:

[0484]



[0485] 其中,

[0486] 一个Y代表与式Ic的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

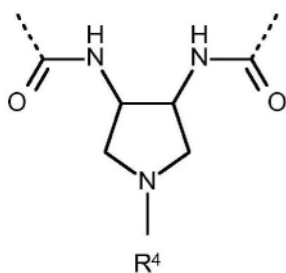
[0487] 零个、一个或两个Y代表F、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>; 并且

[0488] 其余的Y代表H。

[0489] 6. 实施方案2的二硼化合物, 其由式I代表, 其中X代表式Id的连接体:



[0490]



(式 Id)

[0491] 其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

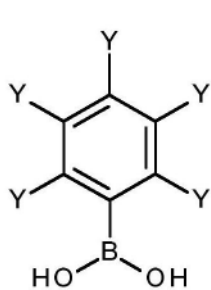
[0492] 其中,

[0493] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;[0494]  $R^4$ 代表 $-(C=O)(CH_2)_m(COOH)$ ;

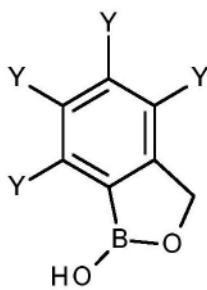
[0495] 其中m代表1-4范围内的整数;并且

[0496]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:

[0497]



(式 IIa); 或



(式 IIb);

[0498] 其中,

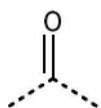
[0499] 一个Y代表与式Id的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0500] 零个、一个或两个Y代表F、 $CF_3$ 和/或 $SF_5$ ;并且

[0501] 其余的Y代表H。

[0502] 7.实施方案2的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ie的连接体:

[0503]

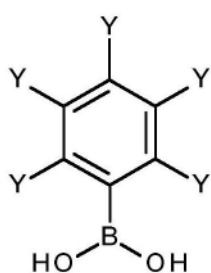


(式 Ie)

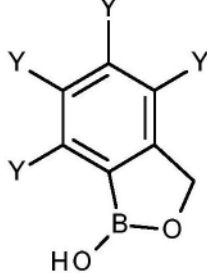
[0504] 其中,

[0505] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且[0506]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:

[0507]



(式 IIa); 或



(式 IIb);

[0508] 其中,

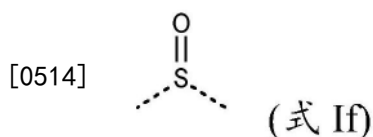
[0509] 一个Y代表与式Ie的连接体-CO-的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0510] 一个Y代表-COOH或-CONHCH<sub>2</sub>COOH;

[0511] 零个、一个或两个Y代表F、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0512] 其余的Y代表H。

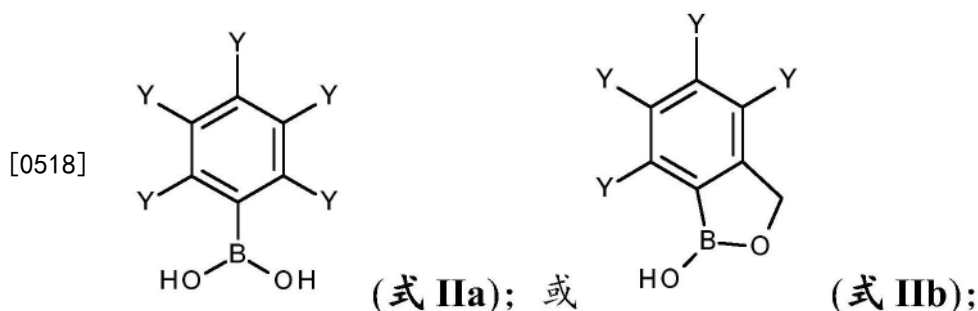
[0513] 8.实施方案2的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式If的连接体:



[0515] 其中,

[0516] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;并且

[0517] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0519] 其中,

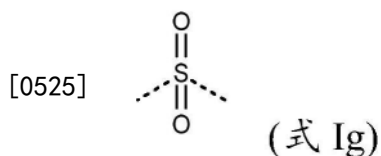
[0520] 一个Y代表与式If的连接体-SO<sub>2</sub>-的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0521] 一个Y代表-COOH或-CONHCH<sub>2</sub>COOH;

[0522] 零个、一个或两个Y代表F、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0523] 其余的Y代表H。

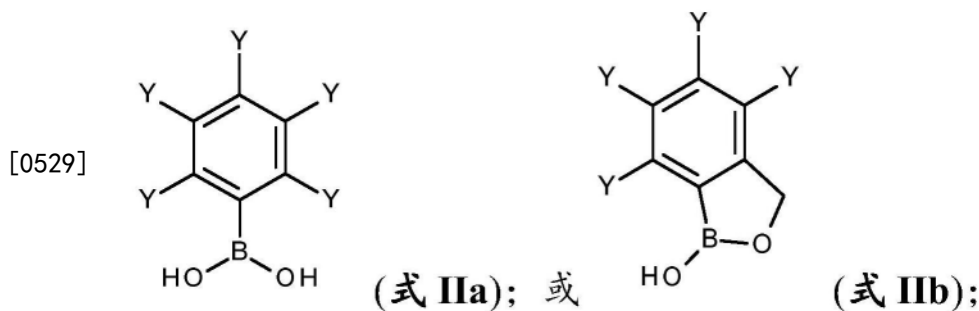
[0524] 9.实施方案2的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ig的连接体:



[0526] 其中,

[0527] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;并且

[0528] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0530] 其中,

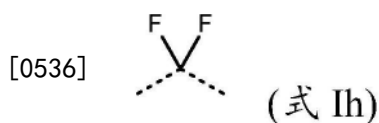
[0531] 一个Y代表与式Ig的连接体-(SO<sub>2</sub>)-的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0532] 一个Y代表-COOH或-CONHCH<sub>2</sub>COOH;

[0533] 零个、一个或两个Y代表F、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0534] 其余的Y代表H。

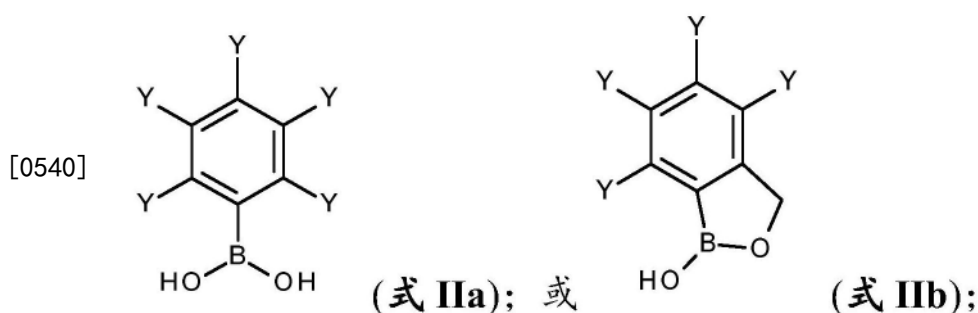
[0535] 10. 实施方案2的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ih的连接体:



[0537] 其中,

[0538] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;并且

[0539] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0541] 其中,

[0542] 一个Y代表与式Ih的连接体-(CF<sub>2</sub>)-X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0543] 一个Y代表-COOH或-CONHCH<sub>2</sub>COOH;

[0544] 零个、一个或两个Y代表F、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0545] 其余的Y代表H。

[0546] 11. 二硼化合物,其选自

[0547] 3,5-双((4-硼酸基-2-氟苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸;3,5-双((4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸;N,N'-双(4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)-N-乙基-甘氨酸酰胺;(S)-2,4-双(4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)丁酸;N-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;3,5-双((7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)甲基)苯甲酸;N-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;N-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;N-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-N-(2-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-双(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸;3-硼酸基-5-((3-硼酸基-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯甲酸;3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酸;3-硼酸基-5-(5-硼酸基-2,4-二氟苯甲酰基)苯甲酸;N<sup>6</sup>-(4-硼酸基-2-氟苯甲酰基)-N<sup>2</sup>-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸;(S)-2,3-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;(S)-2,3-双(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;(S)-2,3-双(4-氟-1-

羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酸;(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酰基)甘氨酸;(3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸;(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)甘氨酸;4-((3S,4S)-3,4-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;(3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸;(3-(6-硼酸基-2-(乙氧基羰基)-8-氟-1,1-二氧化-4H-苯并[b][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟苯基)硼酸;(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酰基)-甘氨酸;N-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸;(S)-2,3-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸;4-((3S,4S)-3,4-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)-苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸;并且4-[(3R,4R)-3,4-双[[1-羟基-4-(三氟-甲基)-3H-2,1-苯并氧杂硼戊环-6-羰基]-氨基]吡咯烷-1-基]-4-氧代丁酸。

[0548] 12. 实施方案1的二硼缀合物,其用作药物。

[0549] 13. 实施方案2-11中任一项的二硼化合物,其作为中间体化合物用于制备根据实施方案1的二硼缀合物。

[0550] 14. 治疗、预防或减轻活动物体的代谢疾病或病症或状况的方法,该方法包括向有需要的活动物体施用治疗有效量的实施方案1的二硼缀合物的步骤。

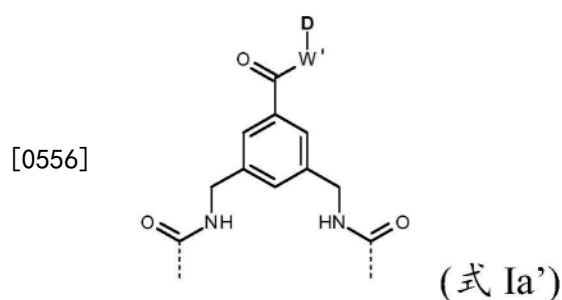
[0551] 通过以下非限制性实施方案更进一步描述本发明:

[0552] 15. 由通式I' 代表的二硼缀合物

[0553]  $R^{1'}-X'-R^{2'}$

[0554] 在式I' 中,

[0555] X' 代表式Ia' 的连接体:



[0557] 其中

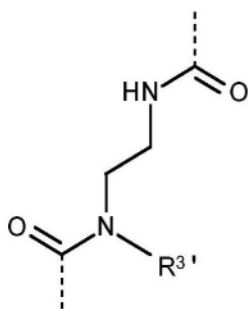
[0558] ----代表连接至 $R^{1'}$  或 $R^{2'}$  的共价键;

[0559] D代表原料药;并且

[0560] W' 代表共价键,或选自 $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 和 $-NHC(H)(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基)的连接体;或者

[0561] X' 代表式Ib' 的连接体:

[0562]



(式 Ib')

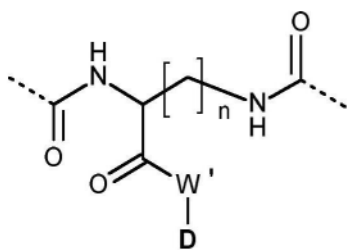
[0563] 其中,

[0564] ----代表连接至 $R^{1'}$  或 $R^{2'}$  的共价键;并且[0565]  $R^{3'}$  代表 $-(CH_2)_m-(C=O)-W'-D$ , 其中[0566]  $m'$  代表1至4范围内的整数;[0567]  $W'$  代表共价键或选自 $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 和 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$  (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基)的连接体;并且

[0568] D代表原料药;或者

[0569]  $X'$  代表式Ic' 的连接体:

[0570]



(式 Ic')

[0571] 其代表D-或L-氨基酸形式;并且

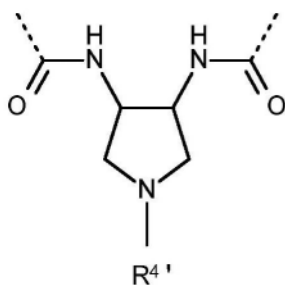
[0572] 其中,

[0573] ----代表连接至 $R^{1'}$  或 $R^{2'}$  的共价键;[0574]  $n'$  代表1至4范围内的整数;[0575]  $W'$  代表共价键或选自 $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 和 $-NHC H(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$  (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基)的连接体;并且

[0576] D代表原料药;或者

[0577]  $X'$  代表式Id' 的连接体:

[0578]



(式 Id')

[0579] 其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

[0580] 其中,

[0581] ----代表连接至 $R^{1'}$  或 $R^{2'}$  的共价键;

[0582]  $R^{4'}$  代表  $-(C=O)(CH_2)_{p'}-(C=O)-W'-D$ ; 其中

[0583]  $W'$  代表共价键或选

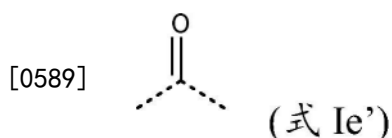
[0584] 自  $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$  和  $-NHCH(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$  (后者代表 L- $\gamma$ -Glu 或 D- $\gamma$ -Glu 残基) 的连接体;

[0585] 其中  $p'$  代表 1 至 4 范围内的整数;

[0586] 并且

[0587] D 代表原料药; 或者

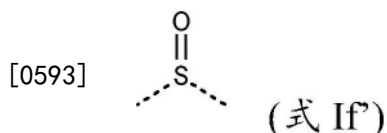
[0588]  $X'$  代表式 Ie' 的连接体:



[0590] 其中,

[0591] ---- 代表连接至  $R^{1'}$  或  $R^{2'}$  的共价键; 或者

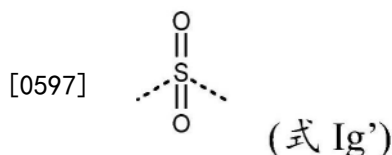
[0592]  $X'$  代表式 If' 的连接体:



[0594] 其中,

[0595] ---- 代表连接至  $R^{1'}$  或  $R^{2'}$  的共价键; 或者

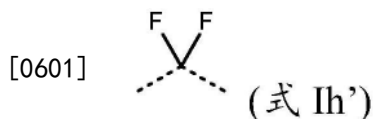
[0596]  $X'$  代表式 Ig' 的连接体:



[0598] 其中,

[0599] ---- 代表连接至  $R^{1'}$  或  $R^{2'}$  的共价键; 或者

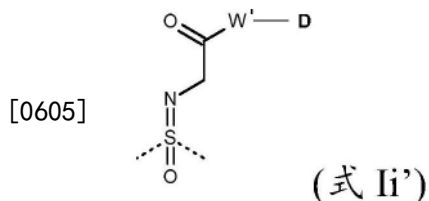
[0600]  $X'$  代表式 Ih' 的连接体:



[0602] 其中,

[0603] ---- 代表连接至  $R^{1'}$  或  $R^{2'}$  的共价键; 或者

[0604]  $X'$  代表式 Ii' 的连接体:

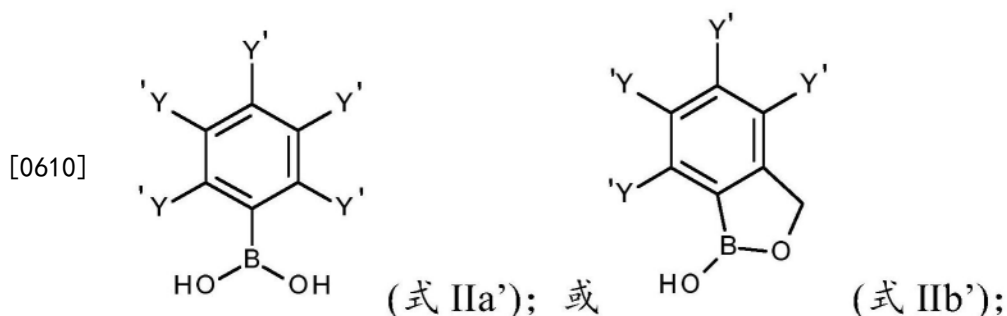


[0606] 其中,

[0607] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

[0608]  $W'$ 代表 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);并且

[0609]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa'或式IIb'的基团:



[0611] 其中,

[0612] 一至四个 $Y'$ 代表H;并且

[0613] 零个、一个或两个 $Y'$ 代表F、Cl、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 和/或 $SF_5$ ;并且

[0614] 一个 $Y'$ 代表与式I'的 $X'$ 的连接点(代表表示该连接点的共价键);并且

[0615] 当 $X'$ 为式Ie'、If'、Ig'或Ih'时, $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个 $Y$ 代表 $-(C=O)-W'-D$ ,其中 $W'$ 代表共价键,或选自 $-NHCH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2(C=O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2(C=O)-$ 和 $-NHC(H)(COOH)CH_2CH_2(C=O)-$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基)的连接体;并且

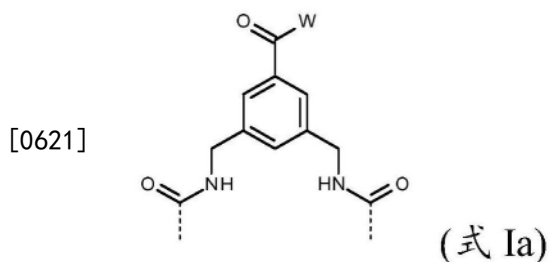
[0616] 其中D代表原料药。

[0617] 16.由式I代表的二硼化合物

[0618]  $R^1-X-R^2$

[0619] 在式I中,

[0620] X代表式Ia的连接体:

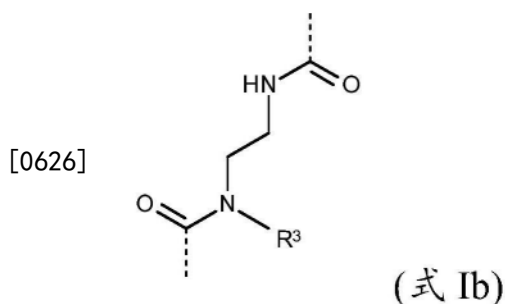


[0622] 其中

[0623] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;

[0624]  $W$ 代表 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);或者

[0625] X代表式Ib的连接体:



[0627] 其中，

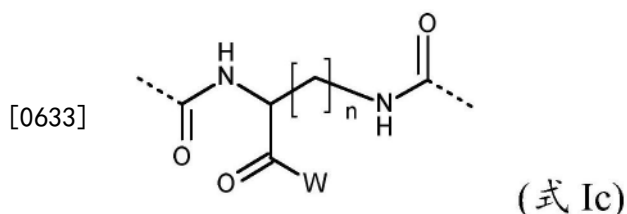
[0628] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;并且

[0629]  $R^3$ 代表 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ ;

[0630] 其中m代表1至4范围内的整数;并且

[0631] W代表OH、NHCH<sub>2</sub>COOH;NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH;NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH;或NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);或者

[0632] X代表式Ic的连接体:



[0634] 其代表D-或L-氨基酸形式;并且

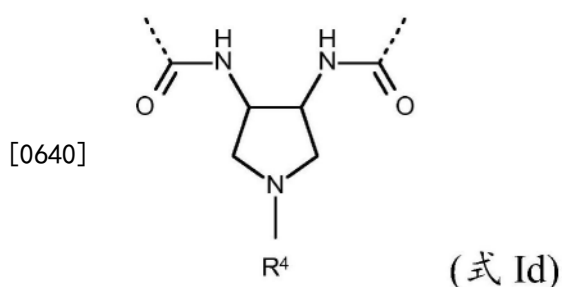
[0635] 其中，

[0636] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键；

[0637] n代表1至4范围内的整数:

[0638] W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);或者

[0639] 其中X代表式Id的连接体:



[0641] 其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

[0642] 其中，

[0643] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;

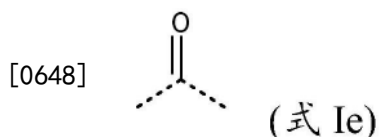
[0644]  $R^4$ 代表 $-(C=O)(CH_2)_n(C=O)-W$ ;

[0645] 其中p代表1至4范围内的整数;

[0646] W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);或者



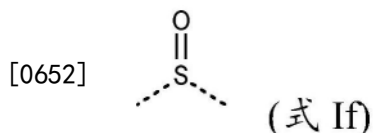
[0647] X代表式Ie的连接体:



[0649] 其中,

[0650] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;或者

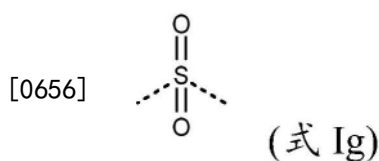
[0651] X代表式If的连接体:



[0653] 其中,

[0654] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;或者

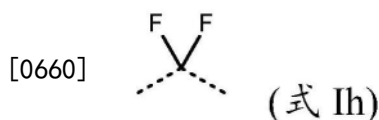
[0655] X代表式Ig的连接体:



[0657] 其中,

[0658] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;或者

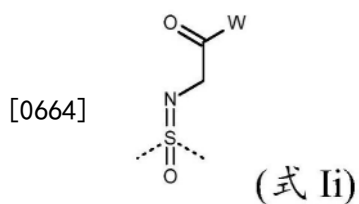
[0659] X代表式Ih的连接体:



[0661] 其中,

[0662] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;或者

[0663] X代表式Ii的连接体:



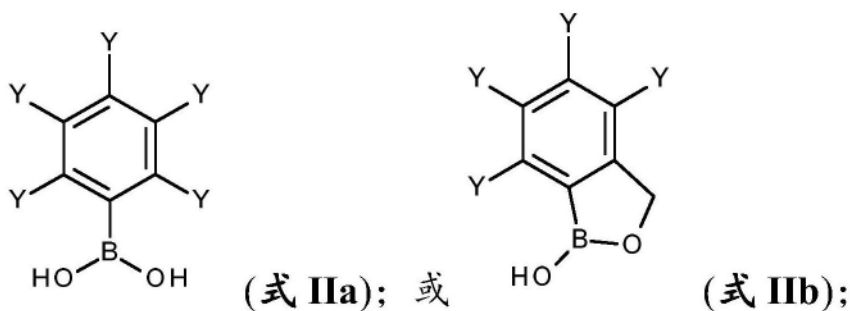
[0665] 其中,

[0666] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;并且

[0667] W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);并且

[0668] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:

[0669]



[0670] 其中,

[0671] 一至四个Y代表H;并且

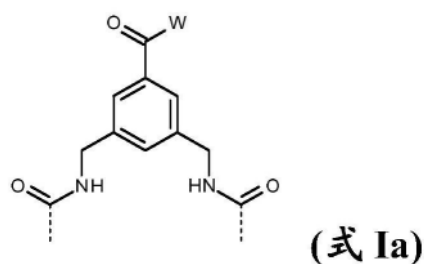
[0672] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0673] 一个Y代表与式I的X的连接点(代表表示该连接点的共价键);并且

[0674] 当X为式Ie、If、Ig或Ih时,R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基)。

[0675] 17. 实施方案16的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ia的连接体:

[0676]



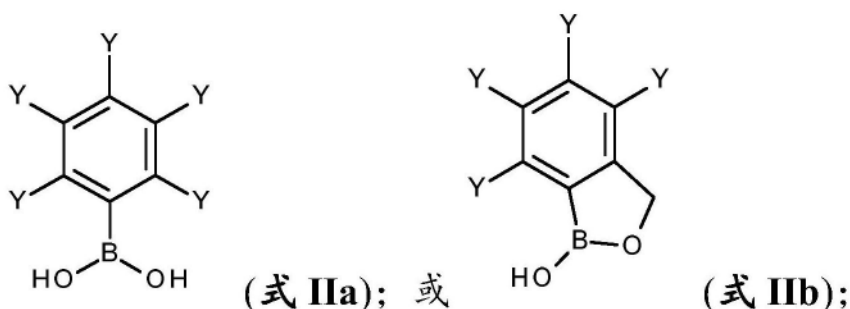
[0677] 其中

[0678] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;

[0679] W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);并且

[0680] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:

[0681]



[0682] 其中,

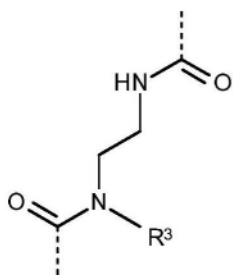
[0683] 一个Y代表与式Ia的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0684] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0685] 其余的Y代表H。

[0686] 18. 实施方案16的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ib的连接体:

[0687]

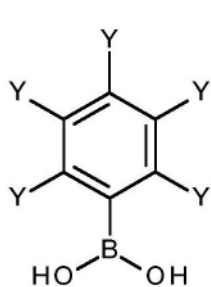


(式 Ib)

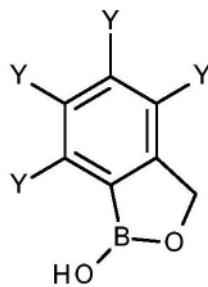
[0688] 其中,

[0689] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且[0690]  $R^3$ 代表 $-(CH_2)_m(C=O)-W$ ;[0691] 其中 $m$ 代表1至4范围内的整数;[0692]  $W$ 代表 $OH$ 、 $NHCH_2COOH$ 、 $NHCH_2CH_2COOH$ 、 $NHCH_2CH_2CH_2COOH$ ;或 $NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);并且[0693]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:

[0694]



(式 IIa); 或



(式 IIb);

[0695] 其中,

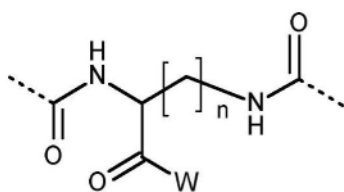
[0696] 一个Y代表与式Ib的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0697] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、 $CF_2$ 、 $CF_3$ 和/或 $SF_5$ ;并且

[0698] 其余的Y代表H。

[0699] 19. 实施方案16的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ic的连接体:

[0700]



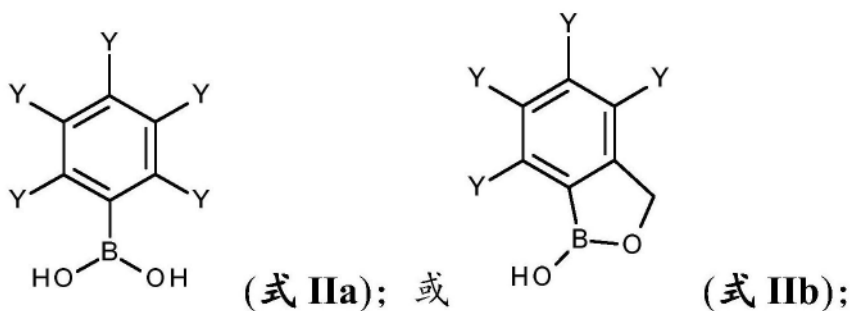
(式 Ic)

[0701] 其代表D-或L-氨基酸形式;并且

[0702] 其中,

[0703] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;[0704]  $n$ 代表1至4范围内的整数;[0705]  $W$ 代表 $-OH$ 、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2COOH$ 或 $-NHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$ (后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);并且[0706]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:

[0707]



[0708] 其中,

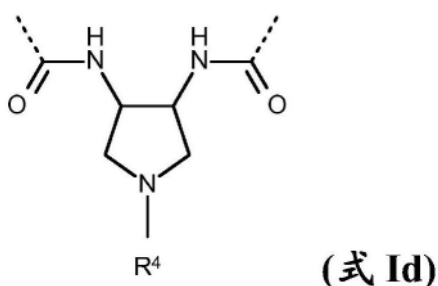
[0709] 一个Y代表与式Ic的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0710] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0711] 其余的Y代表H。

[0712] 20. 实施方案16的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Id的连接体:

[0713]



[0714] 其代表3,4-二氨基-吡咯烷的R,R或S,S或者R,S或R,S立体异构体;

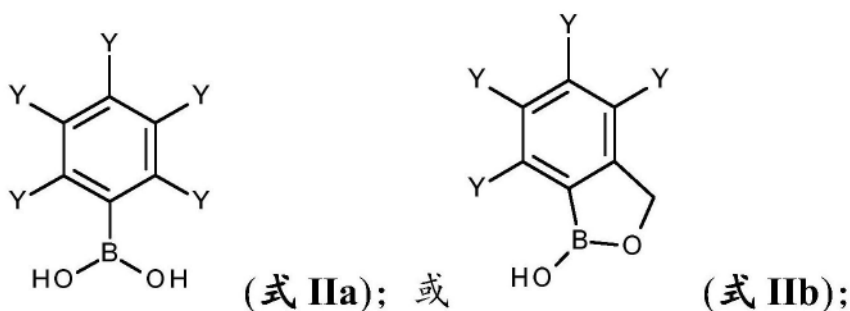
[0715] 其中,

[0716] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;[0717] R<sup>4</sup>代表-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(C=O)-W;

[0718] 其中p代表1至4范围内的整数;

[0719] W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);并且[0720] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:

[0721]



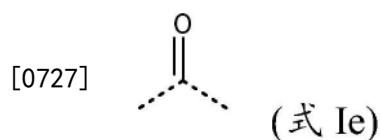
[0722] 其中,

[0723] 一个Y代表与式Id的连接体X的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0724] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0725] 其余的Y代表H。

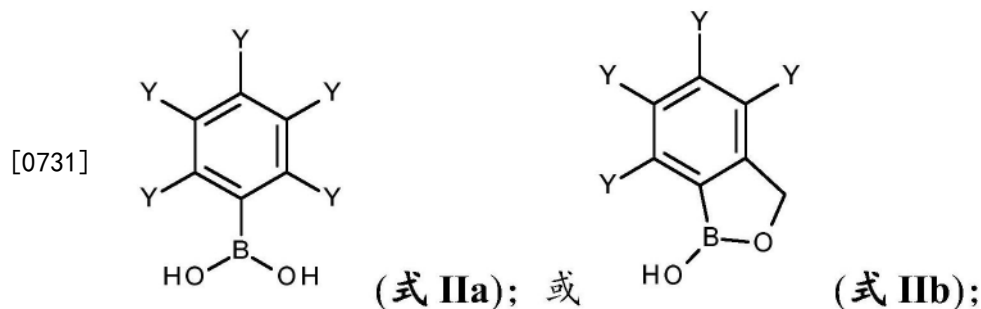
[0726] 21. 实施方案16的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ie的连接体:



[0728] 其中,

[0729] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

[0730]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0732] 其中,

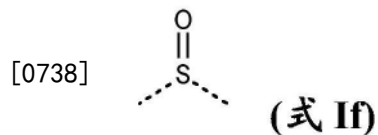
[0733] 一个Y代表与式Ie的连接体-CO-的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0734]  $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);

[0735] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0736] 其余的Y代表H。

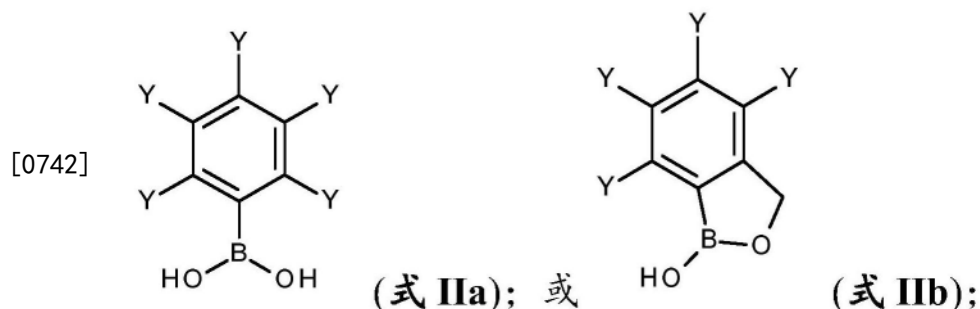
[0737] 22.实施方案16的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式If的连接体:



[0739] 其中,

[0740] ----代表连接至 $R^1$ 或 $R^2$ 的共价键;并且

[0741]  $R^1$ 和 $R^2$ ,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0743] 其中,

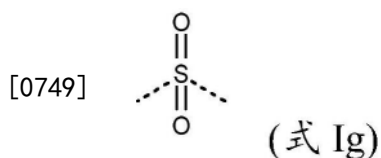
[0744] 一个Y代表与式If的连接体-SO-的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0745]  $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L- $\gamma$ -Glu或D- $\gamma$ -Glu残基);

[0746] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0747] 其余的Y代表H。

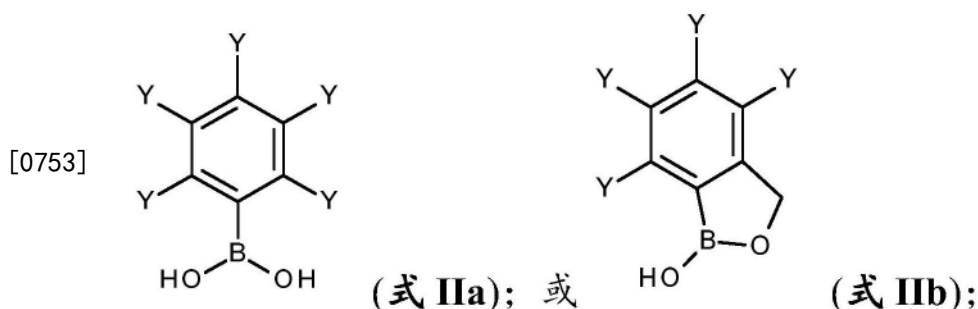
[0748] 23. 实施方案16的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ig的连接体:



[0750] 其中,

[0751] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;并且

[0752] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0754] 其中,

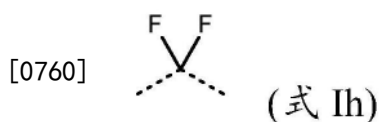
[0755] 一个Y代表与式Ig的连接体-(SO<sub>2</sub>)-的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0756] R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);

[0757] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且

[0758] 其余的Y代表H。

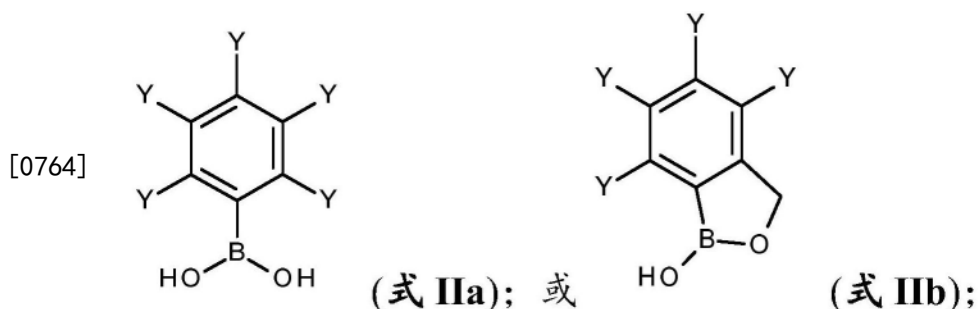
[0759] 24. 实施方案16的二硼化合物,其由式I代表,其中X代表式Ih的连接体:



[0761] 其中,

[0762] ----代表连接至R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>的共价键;并且

[0763] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>,其可以相同或不同,各自代表式IIa或IIb的基团:



[0765] 其中,

[0766] 一个Y代表与式Ih的连接体-(CF<sub>2</sub>)-的连接点(代表表示该连接点的共价键);

[0767] R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>中的一个Y代表-(C=O)-W,其中W代表-OH、-NHCH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH或-NHCH(COOH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH(后者代表L-γ-Glu或D-γ-Glu残基);

[0768] 零个、一个或两个Y代表F、Cl、CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>和/或SF<sub>5</sub>;并且



1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸;(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酰基)-甘氨酸;(3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸;(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)甘氨酸;4-((3S,4S)-3,4-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;(3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸;(3-(6-硼酸基-2-(乙氧基-羰基)-8-氟-1,1-二氧化-4H-苯并[b][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟苯基)硼酸;(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸;N-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;(S)-2,3-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸;4-((3S,4S)-3,4-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸;(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸;2-((双(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸;N-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)-甘氨酸;N-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸;3-(2,3-双(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酰胺基)丙酸;2-((双(3-硼酸基-5-(二氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸;2-((双(3-硼酸基-5-氯苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸;并且2-((双(3-硼酸基苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)-氨基)乙酸。

[0783] 27.实施方案15-26中任一项的二硼缀合物,其用作药物。

[0784] 28.实施方案15-26中任一项的二硼化合物,其作为中间体化合物用于制备根据实施方案15的二硼缀合物。

[0785] 29.治疗、预防或减轻活动物体的代谢疾病或病症或状况的方法,该方法包括向有需要的活动物体施用治疗有效量的实施方案15-26中任一项的二硼缀合物的步骤。

[0786] 实施例

[0787] 参考以下实施例进一步说明本发明,这些实施例绝非以任何方式限制所请求保护的本发明的范围。

[0788] 本文使用的缩写

[0789] AA 乙酸

[0790] AIBN 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)

[0791] ARS 茜素红钠

[0792] DAST (二乙基氨基)三氟化硫

[0793] DCC N,N'-二环己基碳二亚胺

[0794] DMSO 二甲基亚砷

[0795] EDC N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺

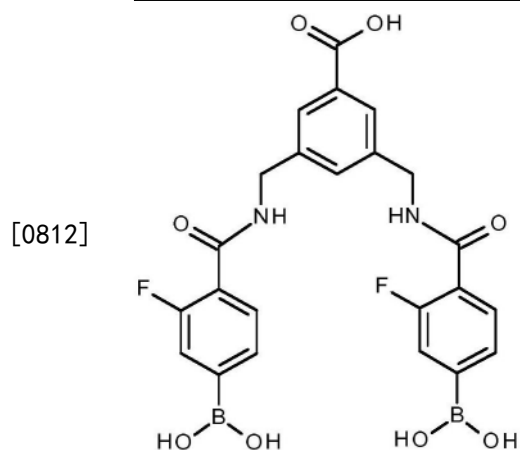
[0796] ELSD 电喷雾检测

[0797] F-NMR 氟-19核磁共振波谱法

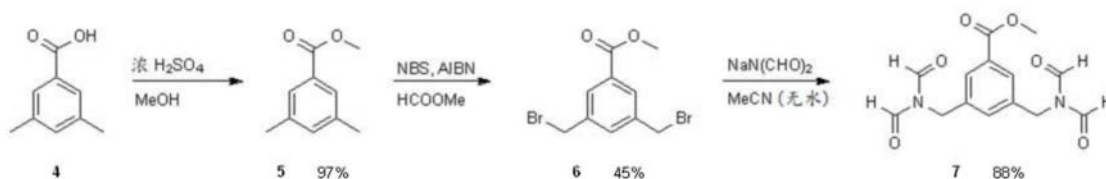
[0798] FA 甲酸



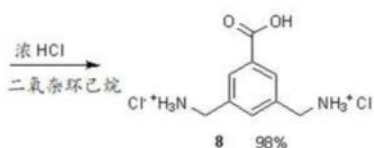
- [0799] HATU 1-((二甲基氨基)(二甲基亚氨基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并  
 [0800] [4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐  
 [0801] HSA 人血清白蛋白  
 [0802] LCMS 液相色谱质谱法  
 [0803] NBS N-溴代琥珀酰亚胺(1-溴吡咯烷-2,5-二酮)  
 [0804] NIS N-碘代琥珀酰亚胺(1-碘吡咯烷-2,5-二酮)  
 [0805] NMR 核磁共振波谱法  
 [0806] HOSu、NOHSu N-羟基琥珀酰亚胺  
 [0807] PCC 吡啶鎓氯铬酸盐  
 [0808] XPhos 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯  
 [0809] 本发明的二硼化合物的制备  
 [0810] 实施例1  
 [0811] 3,5-双((4-硼酸基-2-氟苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸



- [0813] 3,5-双((4-硼酸基-2-氟苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸根据化学式1和化学式2所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



- [0814]



- [0815] 化学式1

- [0816] 将3,5-二甲基苯甲酸(4, 27.6g, 18.4mmol)悬浮于甲醇(80mL)中,并用浓硫酸(8mL)处理。将混合物回流2天。用碳酸钠(50g)中和后,将混合物溶解于水(250mL)中,并用二乙醚(2x300mL)萃取。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干,得到呈淡黄色油的3,5-二甲基苯甲酸甲酯5。

- [0817] 产量:29.3g(97%)。

[0818]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.67(s, 2H); 7.19(s, 1H); 3.91(s, 3H); 2.37(s, 6H)。

[0819] 用可见光照射上述3,5-二甲基苯甲酸甲酯(5, 29.3g, 178mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS, 111g, 623mmol)和一刮刀偶氮双异丁腈在甲酸甲酯(450mL)中的混合物,同时加热至回流20小时。蒸发溶剂,并将残余物溶解于二氯甲烷(200mL)中。滤出沉淀的琥珀酰亚胺,并用饱和亚硫酸钠水溶液(2x150mL)洗涤滤液。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:己烷/乙酸乙酯15:1)纯化残余物。将产物从乙酸乙酯/环己烷混合物中结晶,得到呈白色固体的3,5-双(溴甲基)苯甲酸甲酯6。

[0820] 产量:25.6g(45%)。

[0821]  $R_{\text{F}}$ ( $\text{SiO}_2$ , 己烷/乙酸乙酯9:1):0.50。

[0822]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.02-7.95(m, 2H); 7.62(s, 1H); 4.51(s, 4H); 3.94(s, 3H)。

[0823] 将上述溴化物6(25.3g, 78.6mmol)和二甲酰基氨基钠(20.9g, 220mmol)在无水乙腈(350mL)中的悬浮液回流4小时。通过过滤除去白色固体后,蒸发溶剂。从乙酸乙酯/环己烷混合物中重结晶得到呈白色粉末的3,5-双((N-甲酰基甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯7。

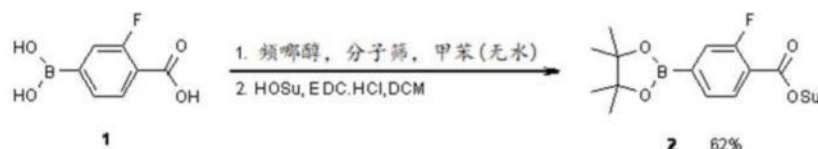
[0824] 产量:21.0g(88%)。

[0825]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 9.08(s, 4H); 7.72(s, 2H); 7.44(s, 1H); 4.70(s, 4H); 3.84(s, 3H)。

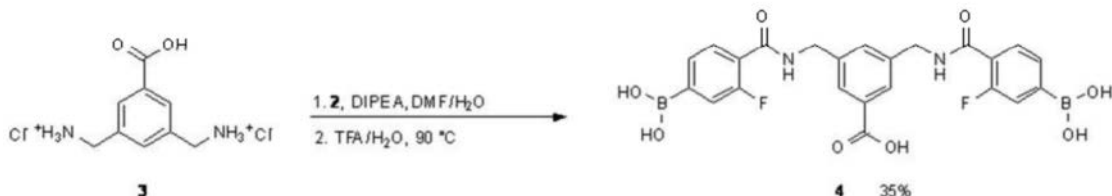
[0826] 将苯甲酸酯(7, 20.9g, 68.5mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(220mL)和浓盐酸(280mL)的混合物中,并加热2小时至回流。冷却至室温后,使空气流通过该溶液。产物开始沉淀。1小时后,蒸发溶剂,并将产物从甲醇/二乙醚混合物中重结晶,得到呈白色粉末的3,5-双(氨基甲基)苯甲酸二盐酸盐8。

[0827] 产量:17.1g(98%)。

[0828]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 13.26(bs, 1H); 8.65(bs, 6H); 8.10(s, 2H); 7.88(s, 1H); 4.08(s, 4H)。



[0829]



[0830] 化学式2

[0831] 将4-硼酸基-2-氟苯甲酸(1, 1.14g, 6.20mmol)、频哪醇(0.74g, 6.20mmol)和分子筛(2.60g)在无水甲苯(40mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将悬浮液过滤;将固体残余物悬浮于二氯甲烷(50mL)中。随后,添加羟基琥珀酰亚胺(HOSu, 1.43g, 12.4mmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl, 2.38g, 12.4mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将悬浮液过滤,并将滤液在乙酸乙酯(80mL)与0.1M盐酸水溶液(50mL)之间

分配。有机层用0.1M盐酸水溶液(2x75mL)和盐水(1x75mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,产生呈白色粉末的2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(2)。

[0832] 产量:1.36g(62%)。

[0833]  $^1\text{H}$  NMR谱(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.07-8.03(m, 1H); 7.69-7.65(m, 1H); 7.65-7.60(m, 1H); 2.92(bs, 4H); 1.37(s, 12H)。

[0834] 将3,5-双(氨基甲基)苯甲酸二盐酸盐(3,152mg, 0.60mmol)溶解于水(2mL)中。随后添加N,N-二异丙基乙胺(0.04mL, 0.24mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(4mL)和2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(2, 0.44g, 1.20mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜;然后蒸发溶剂。将液体残余物溶解于三氟乙酸水溶液(50%, 10mL)中,并在90°C下搅拌过夜。通过过滤收集沉淀物,并用乙腈洗涤,产生呈白色粉末的标题化合物(4)。

[0835] 产量:105mg(35%)。

[0836]  $^1\text{H}$  NMR谱(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 12.94(bs, 1H); 9.03-8.88(m, 2H); 8.36(s, 4H); 7.83(s, 2H); 7.67-7.53(m, 7H); 4.51(d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 4H)。

[0837] LC-MS纯度:99%(ELSD)。

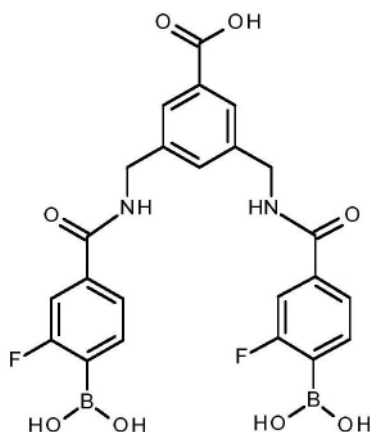
[0838] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA): 2.21min。

[0839] LC-MS  $m/z$ : 513.4( $M+H$ ) $^+$ 。

[0840] 实施例2

[0841] 3,5-双((4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0842]

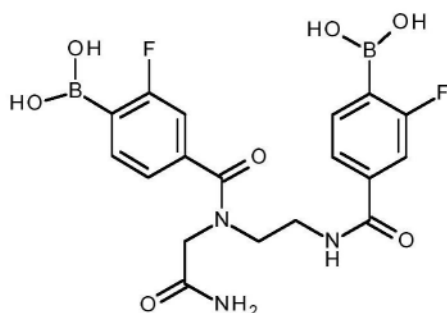


[0843] 3,5-双((4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸与实施例1化合物类似地由4-硼酸基-3-氟苯甲酸制备。

[0844] 实施例3

[0845] N,N'-双(4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)-N-乙基-甘氨酸酰胺

[0846]

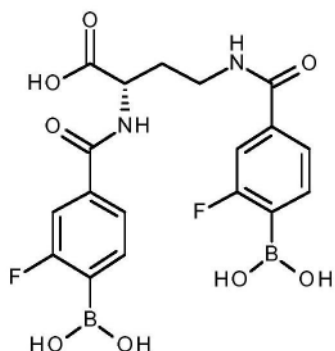


[0847] N,N'-双(4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)-N-乙基-甘氨酸酰胺与实施例5化合物类似地由4-硼酸基-3-氟苯甲酸制备。

[0848] 实施例4

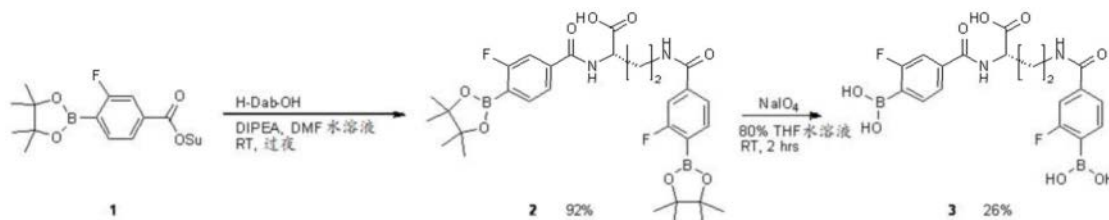
[0849] (S)-2,4-双(4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)丁酸

[0850]



[0851] (S)-2,4-双(4-硼酸基-3-氟苯甲酰胺基)丁酸根据化学式3所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。

[0852]



[0853] 化学式3

[0854] 将L-2,4-二氨基丁酸二盐酸盐(0.20g,1.69mmol)溶解于水(3.6mL)中。随后,添加N,N-二异丙基乙胺(1.18mL,6.76mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(7.2mL)和3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(1.123g,3.38mmol)。将混合物在室温(RT)下搅拌过夜;然后用1M盐酸水溶液将其酸化。溶剂与甲苯共蒸发三次。将残余物溶解于二氯甲烷/甲苯混合物(1:1,100mL)中。将残余物溶解于乙酸乙酯(60mL)中,并用水(3x40mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物溶解于二氯甲烷(3mL)中,并且产物开始沉淀。添加环己烷(35mL)。通过过滤收集沉淀物,用环己烷洗涤并真空干燥,产生呈透明油的2,4-双(4-(1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-氟苯甲酰胺基)丁酸(2)。

[0855] 产量:960mg(92%)。

[0856]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{H}}$ ):7.90-7.75(m,2H);7.65-7.40(m,5H);7.11-7.02(m,1H);4.91-4.79(m,1H);3.58-3.50(s,2H);2.10-1.70(m,4H);1.36(s,24H)。

[0857] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[0858] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水05:95至100:0+0.1%FA): 2.82min, 3.56min, 4.53min。

[0859] LC-MS m/z: 615.6 (M+H)<sup>+</sup>, 533.5 (M+H-频哪醇)<sup>+</sup>, 451.4 (M+H-2x频哪醇)<sup>+</sup>。

[0860] 将上述酸 (2, 200mg, 0.32mmol) 溶解于四氢呋喃 (3mL) 和水 (0.75mL) 中。添加偏过碘酸钠 (0.35g, 1.63mmol), 将所得混合物在环境温度 (24℃) 下剧烈搅拌2小时, 并将所得悬浮液在真空中蒸发。通过制备型LC/MS (SunFire Prep C18, 5μm, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA) 纯化残余物, 得到呈白色固体的标题化合物 (3)。

[0861] 产量: 50.0mg (26%)。

[0862] <sup>1</sup>H NMR谱 (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.73 (d, J=7.5Hz, 1H); 8.58 (t, J=5.5Hz, 1H); 8.35 (d, J=7.9Hz, 4H); 7.70-7.50 (m, 6H); 4.49-4.42 (m, 1H); 3.54-3.43 (m, 2H); 2.19-1.95 (m, 2H)。

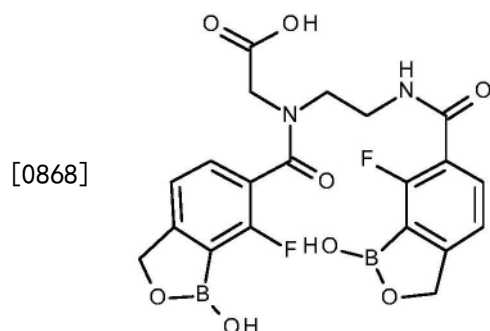
[0863] LC-MS纯度: 100% (ELSD)。

[0864] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 2.80min。

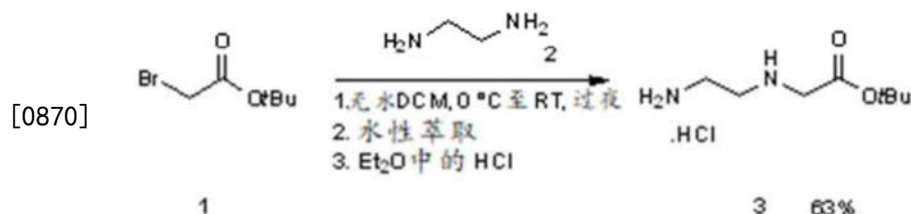
[0865] LC-MS m/z: 450.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0866] 实施例5

[0867] N-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸



[0869] N-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式4和化学式5所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



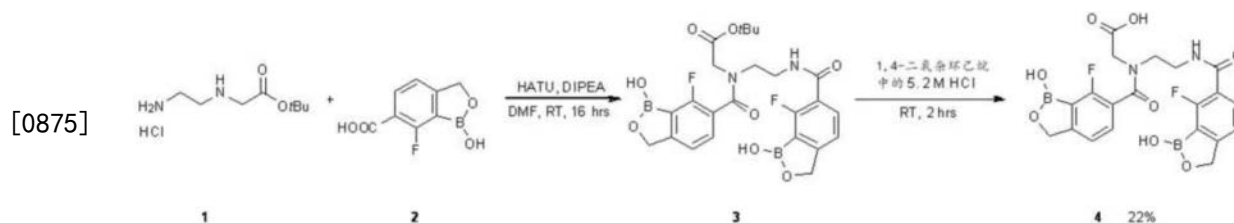
[0871] 化学式4

[0872] 将乙烷-1,2-二胺 (2, 44.0mL, 659mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (300mL) 中, 并在0℃和氩气氛下使用注射泵 (3mL/小时) 添加在无水二氯甲烷 (20mL) 中的2-溴乙酸叔丁酯 (1, 11.0mL, 81.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10小时。用水 (200mL) 萃取所得混合物, 将有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物溶解于冷二乙醚 (150mL) 中, 并用氯化氢在

二乙醚中的3M溶液沉淀,得到呈白色固体的(2-氨基乙基)甘氨酸叔丁酯盐酸盐(3)。

[0873] 产量:10.8g(63%)。

[0874]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 3.31 (s, 2H); 2.83-2.75 (m, 2H); 2.73-2.64 (m, 2H); 1.47 (s, 9H)。



[0876] 化学式5

[0877] 将7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(2,0.30g,1.53mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,并添加1-((二甲基氨基)(二甲基亚氨基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(V)(HATU,0.58g,1.53mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.06mL,6.12mmol)。5分钟后,在室温下向反应混合物中添加(2-氨基乙基)甘氨酸叔丁酯盐酸盐(1,0.16g,0.77mmol),并将反应搅拌16小时。然后减压蒸发挥发物,酯3用于下一步而无需进一步纯化。

[0878] LC-MS纯度:40%(ELSD)。

[0879] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.48min。

[0880] LC-MS m/z:531.7(M+H)<sup>+</sup>。

[0881] 将N-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸叔丁酯(3,<0.77mmol)溶解于氯化氢在1,4-二氧杂环己烷中的5.2M溶液(10mL)中,并将混合物在室温下搅拌2小时。然后减压蒸发挥发物,并将残余物通过制备型HPLC(Column X-Bridge,C18,15 $\mu\text{m}$ ;50x250mm;乙腈/水3:97至30:70+0.05%AA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的N-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸4。

[0882] 产量:81mg(22%)。

[0883]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 9.41-9.33 (m, 2H); 8.42-8.18 (m, 1H); 7.81-7.64 (m, 1H); 7.43-7.11 (m, 3H); 5.07-4.97 (m, 4H); 4.22 (s, 1H); 3.98 (s, 1H); 3.68 (t, J=6.5Hz, 1H); 3.60-3.40 (m, 3H)。

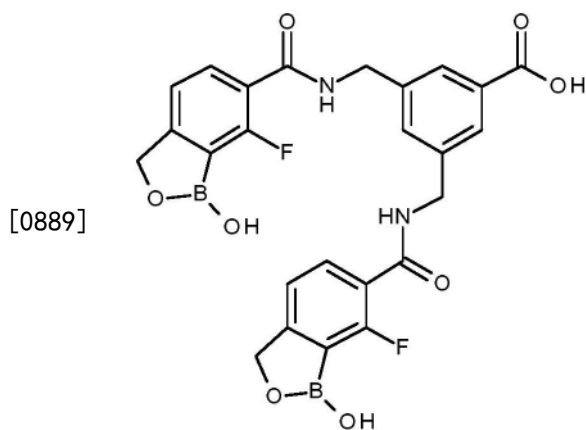
[0884] LC-MS纯度:96%(ELSD)。

[0885] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 2.98min。

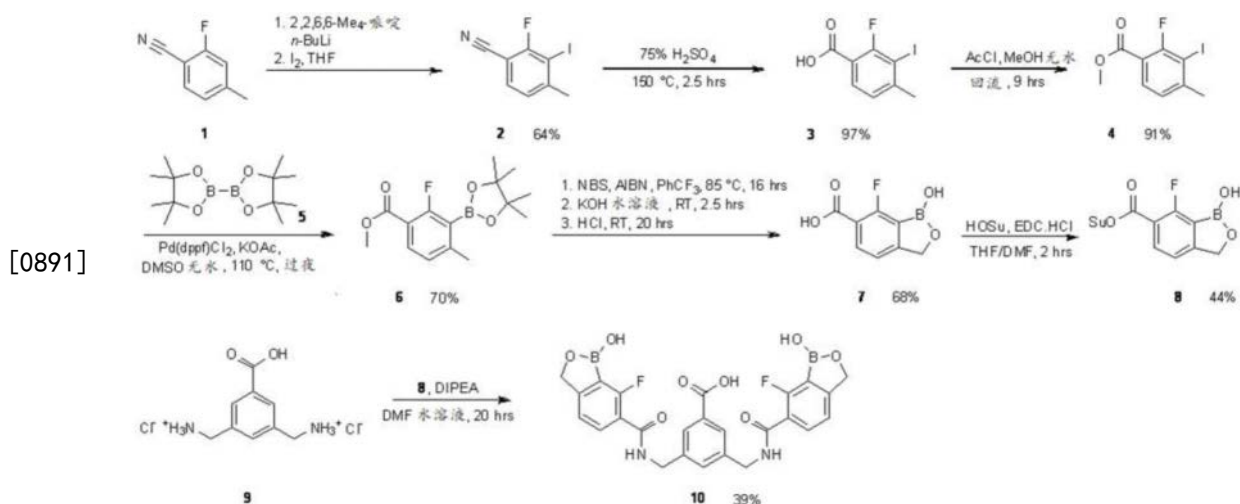
[0886] LC-MS m/z:475.5(M+H)<sup>+</sup>。

[0887] 实施例6

[0888] 3,5-双((7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)甲基)苯甲酸



[0890] 3,5-双((7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)甲基)苯甲酸根据化学式6所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[0892] 化学式6

[0893] 在20分钟内将丁基锂(在己烷中2.35M, 53.0mL, 125mmol)逐滴加入氮气吹扫的2, 2,6,6-四甲基哌啶(17.7g, 125mmol)在无水四氢呋喃(100mL)中的溶液中,同时保持内部温度低于-35℃。以保持内部温度低于-70℃的速率将2-氟-4-甲基苄腈(1, 15.0g, 111mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液逐滴加入上述混合物中。然后使混合物升温至-50℃保持45分钟。将碘(31.0g, 122mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液逐滴加入反应混合物中,同时保持内部温度低于-60℃。将混合物在环境温度下搅拌12小时,然后通过倒入搅拌的硫代硫酸钠(10g)的水(500mL)溶液中将其猝灭。将混合物搅拌1小时。用乙酸乙酯(300mL)处理混合物,分离水相,并再萃取(100mL)。合并的有机物经无水硫酸钠干燥并蒸发。通过共蒸发将残余物加载至硅胶上,进行柱色谱分析(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/二乙醚10:1)得到粗产物,将其从甲醇中结晶,得到呈白色结晶固体的2-氟-3-碘-4-甲基苄腈(2)。

[0894] 产量:18.49g (64%)。

[0895]  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, 环己烷/二乙醚9:1): 0.35

[0896] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7.48 (dd, J=7.9和6.5Hz, 1H); 7.17-7.12 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。

[0897] 将2-氟-3-碘-4-甲基苄腈(2, 18.5g, 70.7mmol)在75%硫酸(29mL)中的浆液在150℃下搅拌2小时。冷却后,将混合物倾倒入冰/水(275g)上,滤出沉淀的固体,用水洗涤并干



燥,产生呈乳脂状固体的2-氟-3-碘-4-甲基苯甲酸(3)。

[0898] 产量:19.18g(97%)。

[0899]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):13.30(s,1H);7.75(t,J=7.8Hz,1H);7.27(d,J=8.0Hz,1H);2.47(s,3H)。

[0900] 在0℃下,将乙酰氯(4.90mL,68.7mmol)逐滴加入搅拌的2-氟-3-碘-4-甲基苯甲酸(3,19.1g,68.3mmol)在无水甲醇(75mL)中的悬浮液中。将混合物回流9小时。通过减压蒸发除去挥发物,并用乙酸乙酯(100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)处理残余物。将混合物通过棉塞过滤(200mL乙酸乙酯洗涤)。分离各相,有机相经无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物从异丙醇/水(1:1,30mL)中结晶,得到呈灰白色针状物的2-氟-3-碘-4-甲基苯甲酸甲酯(4)。

[0901] 产量:18.36g(91%)。

[0902]  $R_{\text{F}}$ ( $\text{SiO}_2$ ,环己烷/二乙醚9:1):0.50

[0903]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{H}}$ ):7.80(t,J=7.7Hz,1H);7.10(d,J=8.0Hz,1H);3.93(s,3H);2.52(s,3H)。

[0904] 将2-氟-3-碘-4-甲基苯甲酸酯(4,18.5g,62.9mmol)、双(频哪醇)二硼(5,24.0g,94.4mmol)、无水乙酸钾(18.5g,189mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(1.02g,1.25mmol)在无水二甲基亚砜(250mL)中的溶液在氩气氛下于110℃搅拌20小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,用水(2000mL)稀释,并用乙酸乙酯(4x500mL)萃取。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过急骤色谱法(Silicagel 60,0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/二氯甲烷9:1)纯化粗产物,得到2-氟-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(6)。

[0905] 产量:13.0g(70%)。

[0906]  $R_{\text{F}}$ ( $\text{SiO}_2$ ,环己烷/二氯甲烷9:1):0.30

[0907]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{H}}$ ):7.84(t,J=8.0Hz,1H);7.00(d,J=8.1Hz,1H);3.90(s,3H);2.47(s,3H);1.39(s,12H)。

[0908] 将2-氟-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(6,11.7g,39.8mmol)、1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS,9.20g,51.7mmol)和2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)(AIBN,0.33g,1.99mmol)在三氟甲苯(170mL)中的溶液在85℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至环境温度,添加12%氢氧化钾水溶液(80mL),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。分离水层,将另一部分12%氢氧化钾水溶液(50mL)添加至有机层,并将反应混合物在室温下再搅拌30分钟。然后用1M盐酸水溶液将合并的水层酸化至pH<1,并将其在环境温度下搅拌20小时。将沉淀物过滤,得到呈米色固体的7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7)。

[0909] 产量:5.34g(68%)。

[0910]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):9.39(s,1H);7.97(t,J=7.3Hz,1H);7.32(d,J=7.9Hz,1H);5.04(s,2H)。

[0911] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[0912] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA):3.95min。



[0913] LC-MS  $m/z$ : 373.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0914] 在室温下,将1-羟基-2,5-吡咯烷二酮(HOSu,1.17g,10.2mmol)和3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(EDC·HCl,1.95g,10.2mmol)添加至7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7,2.00g,10.2mmol)在四氢呋喃/N,N-二甲基甲酰胺混合物(5:1,50mL)中的溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。然后蒸发挥发物,将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中,并用1M盐酸水溶液(2x80mL)和盐水(1x50mL)萃取。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物从热2-丙醇(50mL)中重结晶,得到呈淡黄色固体的7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(8)。

[0915] 产量:1.30mg(44%)。

[0916] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,δ<sub>H</sub>):9.56(s,1H);8.15(dd,J=7.9和6.6Hz,1H);7.50(d,J=8.1Hz,1H);5.12(s,2H);2.84(s,4H)。

[0917] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[0918] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.20min。

[0919] LC-MS  $m/z$ : 294.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0920] 将7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(8,200mg,0.68mmol)、3,5-双(氨基甲基)苯甲酸二盐酸盐(9,86.0mg,0.34mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.36mL)在N,N-二甲基甲酰胺/水混合物(4:1,10mL)中的溶液在环境温度下搅拌20小时。然后蒸发反应混合物,并用20%乙腈水溶液(15mL)沉淀其余部分。将所得悬浮液用另外一部分水(20mL)稀释并离心。然后收集固体,并通过制备型LC/MS(SunFire Prep C18,5μm,19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的3,5-双((7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)甲基)苯甲酸(10)。

[0921] 产量:71.0mg(39%)。

[0922] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,δ<sub>H</sub>):9.38(s,2H);8.99-8.87(m,2H);7.83(s,2H);7.76(t,J=7.3Hz,2H);7.55(s,1H);7.30(d,J=7.9Hz,2H);5.03(s,4H);4.52(d,J=5.7Hz,4H)。

[0923] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

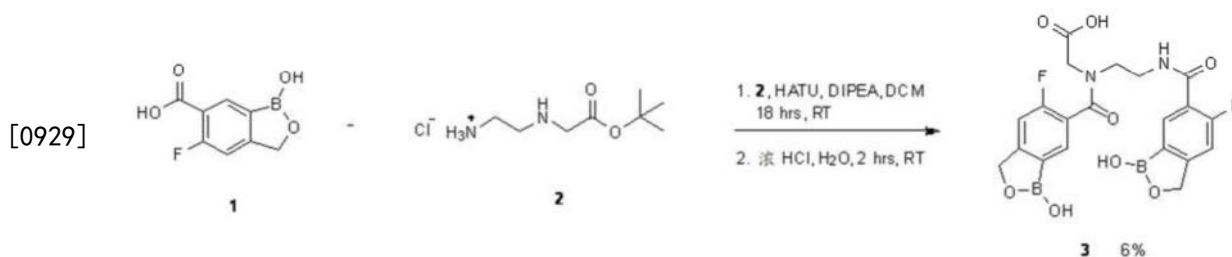
[0924] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.16min。

[0925] LC-MS  $m/z$ : 537.7 (M+H)<sup>+</sup>。

[0926] 实施例7

[0927] N-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羧基)-N-(2-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸

[0928] N-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羧基)-N-(2-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式7所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[0930] 化学式7

[0931] 在环境温度下搅拌5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(1, 140mg, 0.71mmol)、1-((二甲基氨基)(二甲基亚氨基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(V)(HATU, 265mg, 0.70mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.31mL, 1.79mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。5分钟后,在室温下将(2-氨基乙基)甘氨酸叔丁酯盐酸盐(2, 0.09g, 0.36mmol)加入反应混合物中,并将反应搅拌18小时。然后减压蒸发挥发物,并添加浓盐酸(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加饱和碳酸氢钠水溶液以调节中性pH。用乙腈(3x10mL)和乙酸乙酯(2x10mL)萃取水层。然后减压蒸发有机溶液。通过制备型LC/MS(SunFire Prep C18, 5 $\mu$ m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化粗产物3,未获成功。然后将分离的化合物3通过制备型HPLC(Column X-Select, C18, 15 $\mu$ m; 30x150mm; 乙腈/水3:97至30:70+0.05%AA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的N-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸(3)。

[0932] 产量:10mg(6%)。

[0933]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 9.39-9.23(m, 2H); 8.55-8.22(m, 1H); 8.05-7.93(m, 1H); 7.67-7.63(m, 1H); 7.36-7.21(m, 2H); 5.00-4.97(m, 4H); 4.20(s, 1H); 3.88(s, 1H); 3.70-3.65(m, 2H); 3.57-3.53(m, 2H)。

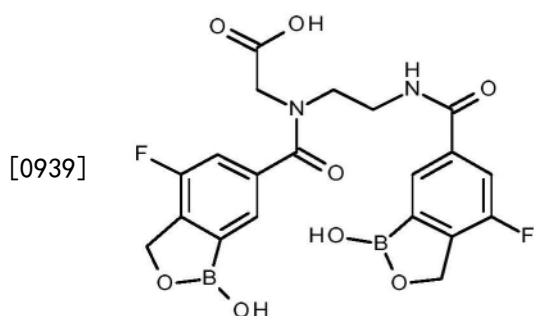
[0934] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[0935] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 2.98min。

[0936] LC-MS m/z:475.5(M+H) $^+$ 。

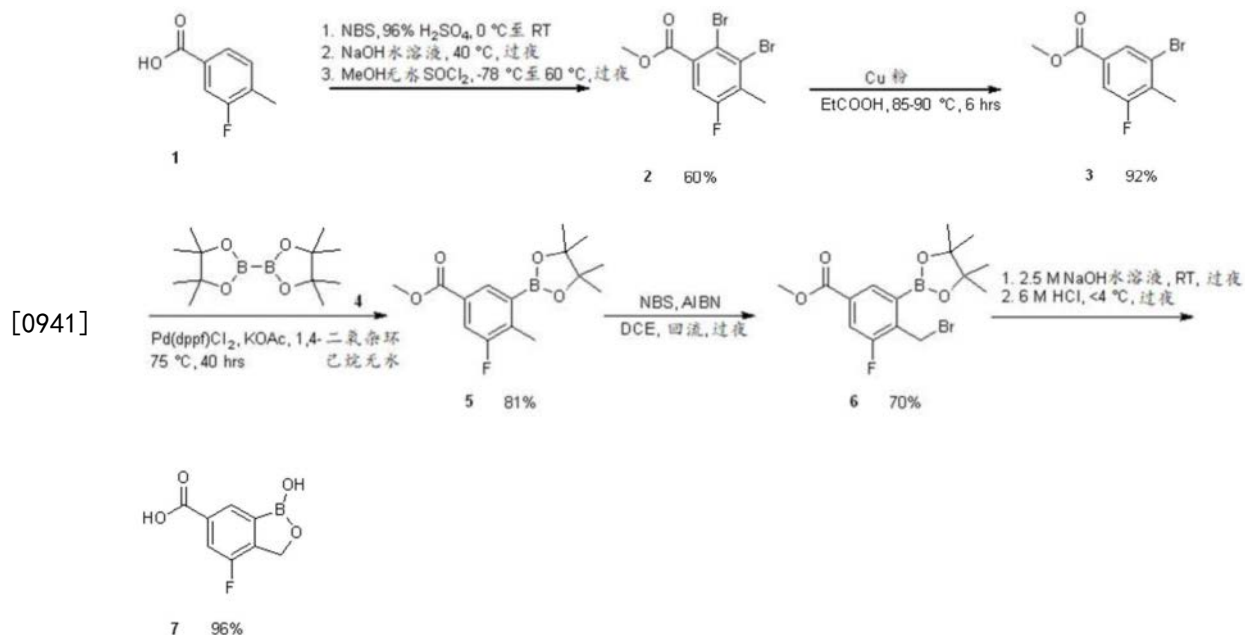
[0937] 实施例8

[0938] N-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸



[0940] N-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式8和化学式9

所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[0942] 化学式8

[0943] 通过外部冰水浴冷却剧烈搅拌的3-氟-4-甲基苯甲酸(1, 61.7g, 400mmol)在硫酸(96%, 400mL)中的溶液,并在20分钟内分三批添加N-溴代琥珀酰亚胺(72.0g, 405mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时,然后立即添加另一部分N-溴代琥珀酰亚胺(72.0g, 405mmol),并将整个混合物在室温下搅拌过夜。将所得悬浮液用冰水(3.00L)稀释并搅拌10分钟。滤出固体,用水(200mL)洗涤,与水(3x600mL)一起研磨,并尽可能多地吸出。将湿固体悬浮于水(400mL)中,在室温下搅拌,并添加氢氧化钠溶液(50.0g,在200mL水中1.25mol)。将所得溶液加热至40℃过夜。过滤略微浑浊的溶液得到澄清的微黄色滤液,向其中加入硫酸氢钾溶液(180g,在400mL水中1.32mol)。用二氯甲烷/四氢呋喃4:1混合物(2x500mL)萃取白色沉淀物。有机萃取物经无水硫酸钠干燥并蒸发至干,得到白色固体残余物。将亚硫酰氯(30.0mL, 413mmol)添加至该残余物在无水甲醇(500mL)中的搅拌冷却(-78℃)的悬浮液中。使反应混合物升温至室温,然后加热至60℃过夜。将该溶液冷却至室温,并保持4℃过夜。滤出结晶物质,用甲醇(2x50mL)、叔丁基甲醚(2x50mL)洗涤,并真空干燥,得到呈无色晶体的2,3-二溴-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(2)。

[0944] 产量:78.2g(60%)。

[0945]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.37 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H); 3.94 (s, 3H); 2.46 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H)。

[0946] LC-MS纯度:98% (UV)。

[0947] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水40:60至100:0+0.1%FA): 4.55min。

[0948] LC-MS  $m/z$ : 327.2 (M+H) $^+$ 。

[0949] 将铜粉(44.0g, 692mmol)和2,3-二溴-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(2, 75.2g, 231mmol)在丙酸(100mL)中的悬浮液搅拌,并在85-90℃下加热6小时,冷却至室温,并用环己烷/甲苯的混合物(3:1, 800mL)稀释。用水(3x200mL)、10%硫酸氢钾水溶液(2x200mL)和

盐水 (2x300mL) 洗涤反应混合物。有机溶液经无水硫酸钠干燥并蒸发至干, 得到微黄色油, 其通过急骤柱色谱法 (Silicagel 60, 0.040-0.060mm; 洗脱液: 环己烷/甲苯 3:1) 纯化, 得到呈无色晶体的 3-溴-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯 (3)。

[0950] 产量: 52.5g (92%)。

[0951]  $^1\text{H}$  NMR 谱 (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.51 (s, 1H); 7.37 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H); 3.86 (s, 3H); 2.37 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0952] LC-MS 纯度: 99% (UV)。

[0953] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水 40:60 至 100:0+0.1%FA): 3.72min。

[0954] LC-MS  $m/z$ : 347.3 (M+H) $^+$ 。

[0955] 将 3-溴-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯 (3, 51.9g, 210mmol) 溶解于无水 1,4-二氧杂环己烷 (400mL) 中, 并在室温下添加无水乙酸钾 (65.3g, 666mmol) 和双 (频哪醇) 二硼 (4, 75.1g, 296mmol), 并将该混合物脱气。添加 1,1'-双 (二苯基膦基) 二茂铁] 二氯化钯 (II) (1.88g, 2.57mmol), 并将混合物在氩气氛下加热至 75°C 保持 40 小时。将混合物减压浓缩, 溶解于甲苯 (1.1L) 中, 并用水 (2x200mL) 萃取。有机溶液用无水硫酸钠干燥, 减压蒸发, 然后通过急骤柱色谱法 (Silicagel 60, 0.040-0.063mm; 洗脱液: 甲苯/乙酸乙酯 9:1) 纯化, 得到呈白色固体的 3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸甲酯 (5)。

[0956] 产量: 50.0g (81%)。

[0957]  $^1\text{H}$  NMR 谱 (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.20 (s, 1H); 7.70 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H); 3.85 (s, 3H); 2.50 (s, 3H); 1.36 (s, 12H)。

[0958] LC-MS 纯度: 100% (ELSD)。

[0959] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水 40:60 至 100:0+0.1%FA): 6.12min。

[0960] LC-MS  $m/z$ : 295.4 (M+H) $^+$ 。

[0961] 将偶氮二异丁腈 (AIBN, 0.86g, 5.20mmol) 和 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS, 25.4g, 143mmol) 添加至 3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸甲酯 (5, 40.0g, 136mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (200mL) 溶液中。将混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温, 用二氯甲烷 (500mL) 稀释, 并用水 (2x500mL) 萃取。有机溶液经无水硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到呈微黄色晶体的 4-(溴甲基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸甲酯 (6)。该产物用于下一步而无需进一步纯化。

[0962] 产量: 35.5g (70%)。

[0963] LC-MS 纯度: 96% (ELSD)。

[0964] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水 40:60 至 100:0+0.1%FA): 6.53min。

[0965] LC-MS  $m/z$ : 373.4 (M+H) $^+$ 。

[0966] 将 4-(溴甲基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸甲酯 (6, 7.46g, 20.0mmol) 与 2.5M 氢氧化钠水溶液 (40.0mL, 100mmol) 在室温下搅拌过夜。添加 6M 盐酸水溶液 (20.0mL, 120mmol), 将混合物搅拌 30 分钟, 并保持 4°C 过夜。通过过滤收集白色沉淀物, 用水 (2x100mL) 洗涤并风干, 得到呈白色固体的 4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并

[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7),其用于下一步而无需进一步纯化。

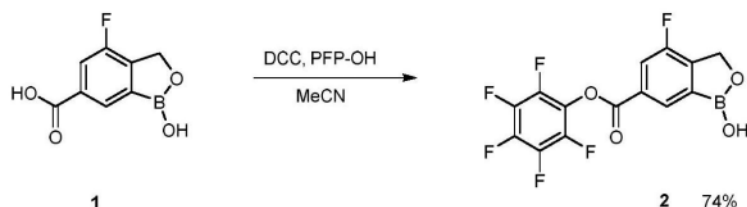
[0967] 产量:3.76g(96%)。

[0968]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):12.8(s,1H);9.57(s,1H);8.20(s,1H);7.72(d, $J=7.1\text{Hz}$ ,1H);5.14(s,2H)。

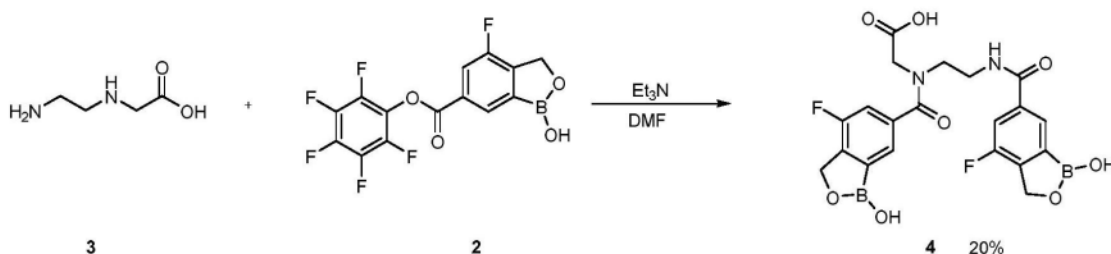
[0969] LC-MS纯度:95%(ELSD)。

[0970] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.22min。

[0971] LC-MS  $m/z$ :197.4( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。



[0972]



[0973] 化学式9

[0974] 将4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(1,0.30g,1.53mmol)溶解于乙腈(5mL)中。在室温下添加2,3,4,5,6-五氟苯酚(0.28g,1.53mmol)和N,N-二环己基碳二亚胺(0.32g,1.53mmol)。搅拌16小时后,滤出沉淀物,并减压蒸发滤液,得到呈白色固体的4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(2)。

[0975] 产量:0.41g(74%)。

[0976]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):9.72(s,1H);8.46(s,1H);8.05(d, $J=8.1\text{Hz}$ ,1H);5.23(s,2H)。

[0977] 将(2-氨基乙基)甘氨酸(3,0.06g,0.50mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,在室温下添加三乙胺(0.42mL,3.00mmol)和4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(2,0.40g,1.00mmol)。在室温下搅拌16小时后,减压蒸发所有挥发物,残余物从乙酸乙酯(40mL)中沉淀出来,并通过制备型HPLC(SunFire Prep C18,5 $\mu\text{m}$ ,19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的N-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N'-(2-(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸(4)。

[0978] 产量:47.0mg(20%)。

[0979]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):12.83(bs,1H);9.63-9.41(m,2H);8.78-8.52(m,1H);8.13-7.92(m,1H);7.79-7.45(m,2H);7.22-6.99(m,1H);5.19-5.01(m,4H);4.20(s,1H);4.00(s,1H);3.71-3.36(m,4H)。

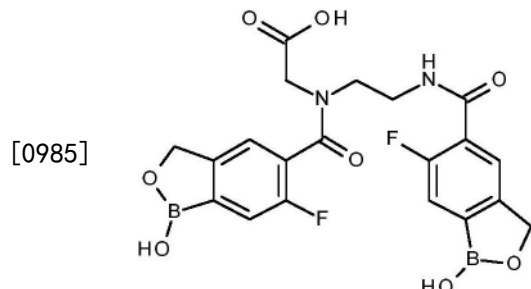
[0980] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[0981] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA) : 3.19min。

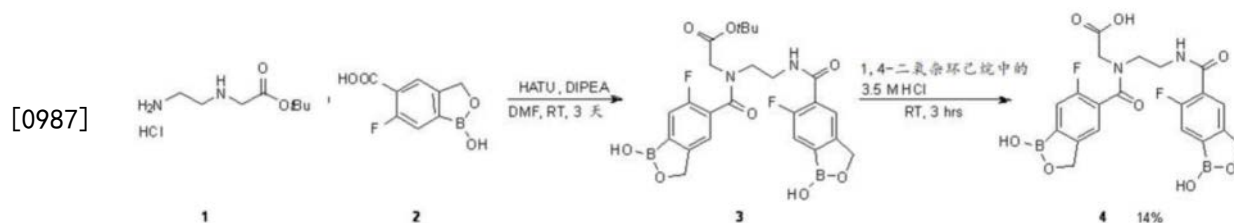
[0982] LC-MS m/z: 475.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0983] 实施例9

[0984] N-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羧基)-N-(2-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酰胺基)乙基)甘氨酸



[0986] N-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羧基)-N-(2-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式10所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[0988] 化学式10

[0989] 将6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酸(2, 0.25g, 1.27mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,并添加1-((二甲基氨基)(二甲基亚氨基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU, 0.49g, 1.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.89mL, 5.10mmol)。5分钟后,在室温下向反应混合物中添加(2-氨基乙基)甘氨酸叔丁酯盐酸盐(1, 0.13g, 0.64mmol),并将反应搅拌3天。然后减压蒸发挥发物,酯3用于下一步而无需进一步纯化。

[0990] LC-MS纯度: 66% (ELSD)。

[0991] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA) : 3.55min。

[0992] LC-MS m/z: 531.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[0993] 将N-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羧基)-N-(2-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酰胺基)乙基)甘氨酸叔丁酯(3, < 0.64mmol)溶解于氯化氢在1,4-二氧杂环己烷中的3.5M溶液(20mL)中,并将混合物在室温下搅拌3小时。然后减压蒸发挥发物,将残余物通过制备型HPLC(Column X-Select, C18, 15μm; 30x150mm; 乙腈/水3:97至30:70+0.05%AA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的N-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羧基)-N-(2-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酰胺基)乙基)甘氨酸4。

[0994] 产量:0.04g(14%)。

[0995]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):9.53-9.40(m,2H);8.55-8.23(m,1H);7.67-7.40(m,3H);7.36-7.22(m,1H);5.04-4.94(m,3H);4.76(bs,1H);4.22(s,1H);3.97(s,1H);3.73-3.64(m,2H);3.58-3.52(m,2H)。

[0996] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

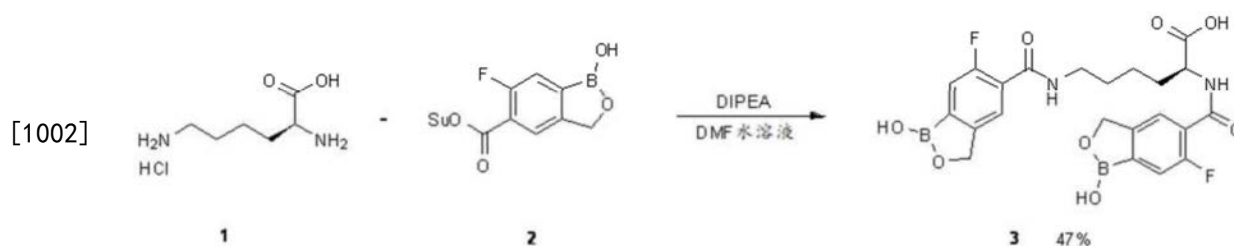
[0997] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):2.97min。

[0998] LC-MS  $m/z$ :475.4(M+H) $^+$ 。

[0999] 实施例10

[1000]  $\text{N}^2,\text{N}^6$ -双(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸

[1001]  $\text{N}^2,\text{N}^6$ -双(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸根据化学式11所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1003] 化学式11

[1004] 将L-赖氨酸盐酸盐(1,68.0mg,0.38mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)和水(3mL)中。在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(0.39mL,2.25mmol)和6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(2,0.22g,0.75mmol)。搅拌3小时后,减压蒸挥发物,将残余物通过制备型HPLC(Column X-Bridge,C18,15 $\mu\text{m}$ ;30x150mm,乙腈/水3:97至30:70+0.05%AA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的 $\text{N}^2,\text{N}^6$ -双(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸(3)。

[1005] 产量:89.0mg(47%)。

[1006]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):12.65(bs,1H);9.41(d,J=5.9Hz,2H);8.60(d,J=1.5Hz,1H);8.39(t,J=5.3Hz,1H);7.62-7.53(m,2H);7.53-7.43(m,2H);4.97(d,J=5.5Hz,4H);4.41-4.29(m,1H);3.30-3.20(m,2H);1.88-1.68(m,2H);1.60-1.37(m,4H)。

[1007] LC-MS纯度:97%(ELSD)。

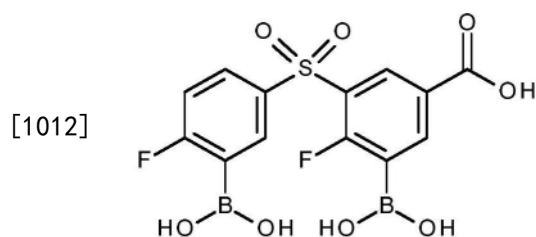
[1008] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.08min。

[1009] LC-MS  $m/z$ :503.5(M+H) $^+$ 。

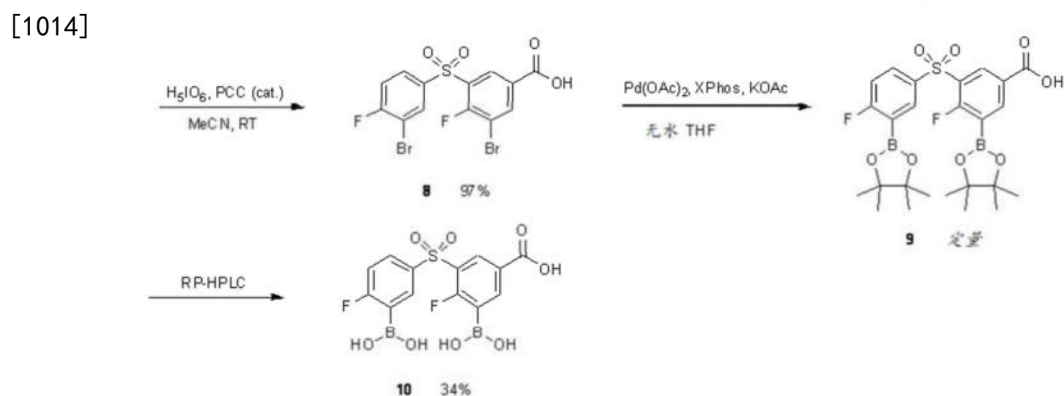
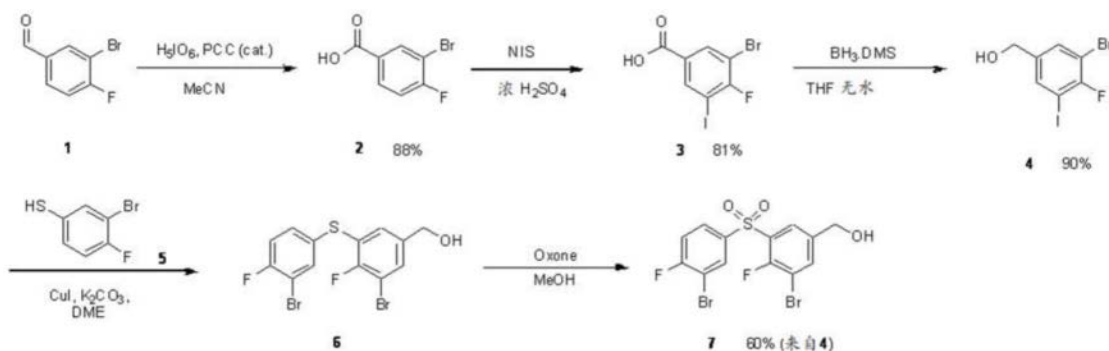
[1010] 实施例11

[1011] 3-硼酸基-5-((3-硼酸基-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯甲酸





[1013] 3-硼酸基-5-((3-硼酸基-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯甲酸根据化学式12所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1015] 化学式12

[1016] 将3-溴-4-氟苯甲醛(1,4.06g,20.0mmol)和过碘酸(5.02g,22.0mmol)悬浮于乙腈(100mL)中,并在搅拌下加入吡啶鎓氯铬酸盐(PCC,86.0mg,0.40mmol)中。将所得粘性悬浮液搅拌两小时,然后浓缩至其体积的一半。在搅拌下加水(300mL),得到白色固体沉淀物,其通过过滤收集,用水(2x50mL)洗涤并风干,得到3-溴-4-氟苯甲酸(2)。

[1017] 产量:3.85g(88%)。

[1018] 将3-溴-4-氟苯甲酸(2,2.19g,10.0mmol)溶解于硫酸(25mL)中,并在搅拌下分批加入N-碘代琥珀酰亚胺(NIS,2.47g,3.00mmol)。然后将反应混合物搅拌1小时,然后将其倒入冰冷的水(150mL)中,以沉淀出产物,其用水(2x20mL)洗涤并风干。粗酸从甲苯中重结晶,得到呈灰白色固体的标题化合物3-溴-4-氟-5-碘苯甲酸(3)。

[1019] 产量:2.46g(81%)。

[1020]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{H}}$ ):9.60(bs,1H);8.30(s,1H);8.13(s,1H)。

[1021] 将3-溴-4-氟-5-碘苯甲酸(3,1.72g,5.00mmol)溶解于无水四氢呋喃(15mL)中,并在冰浴中冷却至0℃。加入纯的硼烷-二甲基硫醚(1.00mL,10.0mmol)(气体逸出),并将所得混合物搅拌16小时(过夜)。将反应混合物用甲醇(2mL)小心猝灭,蒸发至干,并将残余物与甲醇(2x10mL)共蒸馏。将所得固体与正己烷一起研磨并过滤,得到呈白色固体的(3-溴-4-



氟-5-碘苯基) 甲醇(4)。

[1022] 产量:1.48g(90%)。

[1023]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.74-7.66(m, 1H); 7.58-7.50(m, 1H); 4.64(s, 2H); 1.87(bs, 1H)。

[1024] 将(3-溴-4-氟-5-碘苯基) 甲醇(4,825mg, 2.50mmol)、无水碳酸钾(690mg, 5.00mmol)、碘化铜(95.0mg, 0.50mmol)和3-溴-4-氟苯硫酚(5,776mg, 3.75mmol)悬浮于无水1,2-二甲氧基乙烷(10mL)中,并将所得悬浮液在80℃下搅拌48小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,通过Celite过滤(用乙酸乙酯洗涤)并蒸发。通过急骤色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯3:1)纯化残余物,得到呈无色油的6。将其溶解于甲醇(10mL)和水(5mL)中,并分批加入过氧一硫酸钾(2.30g, 3.75mmol)。搅拌16小时后,将反应混合物吸收在乙酸乙酯(50mL)中,并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层后,过滤并蒸发。通过急骤色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯3:1至1:1)纯化粗产物,得到呈无色固体的(3-溴-5-((3-溴-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯基) 甲醇(7)。

[1025] 产量:663mg(60%)。

[1026]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.26-8.19(m, 1H); 8.05-7.97(m, 2H); 7.89-7.83(m, 1H); 7.36-7.26(m, 1H, 与 $\text{CHCl}_3$ 重叠); 4.79(s, 2H); 2.18(bs, 1H)。

[1027] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1028] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 2.14min。

[1029] LC-MS m/z:443.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1030] 将(3-溴-5-((3-溴-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯基) 甲醇(7,621mg, 1.405mmol)和过碘酸(707mg, 3.1mmol)悬浮于乙腈(10mL)中,并在搅拌下加入吡啶鎓氯铬酸盐(PCC, 15mg, 0.07mmol)。将所得粘性悬浮液搅拌16小时,然后将混合物吸收在乙酸乙酯(30mL)中,并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈无色固体的纯3-溴-5-((3-溴-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯甲酸(8)。

[1031] 产量:620mg(97%)。

[1032]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.52-8.46(m, 1H); 8.33-8.26(m, 1H); 8.07-8.00(m, 1H); 7.86-7.79(m, 1H); 7.22-7.13(s, 1H); 4.24(bs, 1H)。

[1033] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1034] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 2.66min。

[1035] LC-MS m/z:457.8(M+H)<sup>+</sup>。

[1036] 向25mL反应容器中装入乙酸钾(392mg, 4.00mmol),并将该盐在110℃下真空干燥1小时。冷却至室温后,用氮气回填反应容器,并装入3-溴-5-((3-溴-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯甲酸(8,364mg, 0.80mmol)、乙酸钯(9.0mg, 0.04mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 38.0mg, 0.08mmol)和双(频哪醇)二硼(447mg, 1.76mmol)。然后将反应容器抽空并用氮气回填(重复该步骤两次),用注射器加入无水四氢呋喃(4mL),将容器用橡胶隔片密封,并浸入预热至60℃的加热浴中。在400rpm下搅拌20小时(过夜)后,将反应混合

物用二氯甲烷(15mL)稀释,并借助于更多二氯甲烷(3x5mL)通过短Celite塞(3.00g)快速过滤。将滤液减压浓缩,得到呈米色泡沫的粗品4-氟-3-((4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸(9)。通过制备型LC-MS(SunFire Prep C18,5 $\mu$ m,19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化该物质的一部分(频哪醇酯水解自发发生)。合并级分并并冷冻干燥,得到呈白色固体的3-硼酸基-5-((3-硼酸基-4-氟苯基)磺酰基)-4-氟苯甲酸(10)。

[1037] 产量:34mg(11%)。

[1038]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ,10:1, $\delta_{\text{H}}$ ):8.70-8.64(m,1H);8.59-8.53(m,1H);8.35-8.28(m,1H),8.14-8.05(m,1H),7.38-7.28(s,1H)。

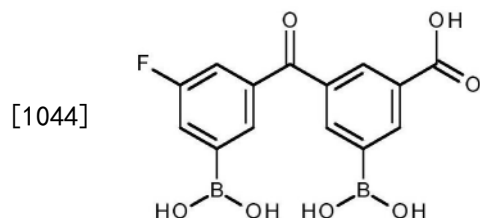
[1039] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1040] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA):3.28min。

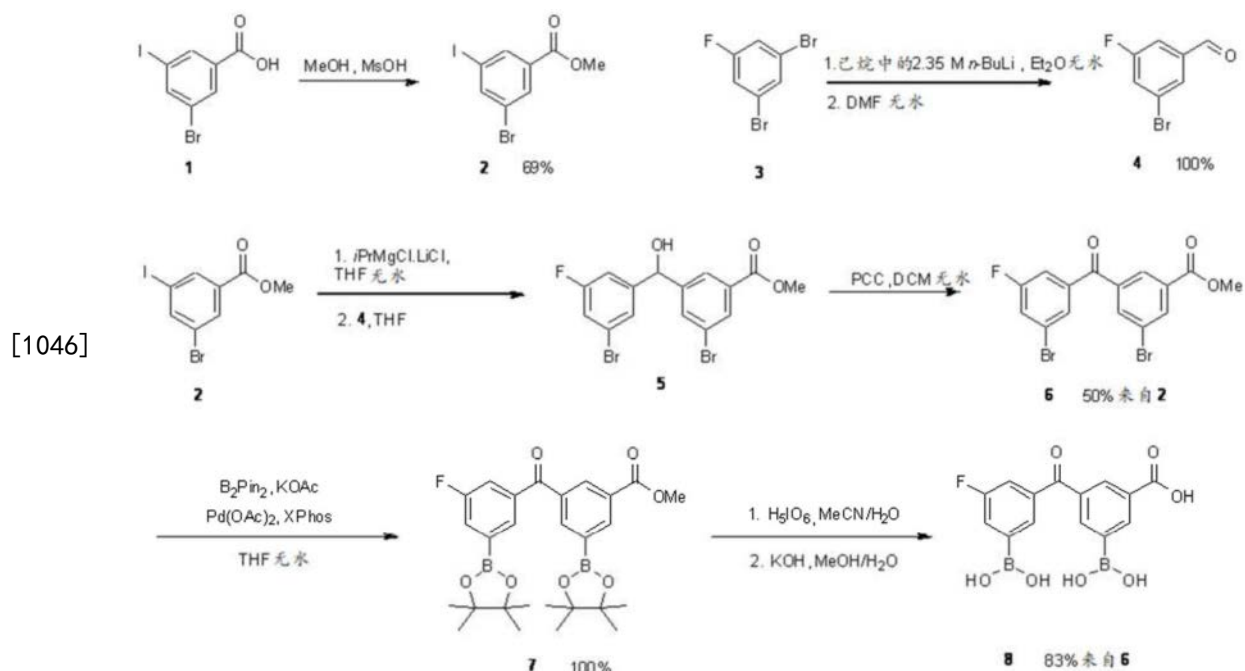
[1041] LC-MS  $m/z$ :387.4(M+H) $^+$ 。

[1042] 实施例12

[1043] 3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酸



[1045] 3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酸根据化学式13所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1047] 化学式13

[1048] 将3-溴-5-碘苯甲酸(1,6.52g,20.0mmol)悬浮于甲醇(40mL)中,并添加甲磺酸(0.4mL)。将所得混合物在60℃下(油浴)搅拌16小时。将所得的澄清溶液在冰箱中冷却至-

20℃保持16小时,并通过过滤收集所得的固体,用冷却的(-20℃)甲醇洗涤并真空干燥,得到呈灰白色固体的3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(2)。

[1049] 产量:4.70g(69%)。

[1050]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.30(s, 1H); 8.14(s, 1H); 8.04(s, 1H); 3.93(s, 1H)。

[1051] 将1,3-二溴-5-氟苯(3, 0.63mL, 5.00mmol)溶解于无水二乙醚(15mL)中,并冷却至-78℃。在搅拌下逐滴加入在己烷中的2.35M正丁基锂(2.20mL, 在己烷中2.35M, 5.25mmol)。15分钟后,添加无水N,N-二甲基甲酰胺(0.77mL, 10.0mmol),并将所得混合物搅拌15分钟,然后使之升温至环境温度。一小时后,用1M盐酸水溶液(15mL)猝灭反应混合物。分离各层,并将有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥并蒸发,得到呈微黄色油的3-溴-5-氟苯甲醛(4),其在冰箱中储存后凝固。

[1052] 产量:1.02g(100%)。

[1053]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 9.92(s, 1H); 7.80(bs, 1H); 7.50(bs, 2H)。

[1054] 在氮气氛下将3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(2, 341mg, 1.00mmol)溶解于无水四氢呋喃(4mL)中,并冷却至-40℃。缓慢地逐滴加入在四氢呋喃中的1.3M异丙基氯化镁-氯化锂络合物(0.80mL, 1.05mmol)。30分钟后,借助于无水四氢呋喃(0.5mL)加入3-溴-5-氟苯甲醛(4, 243mg, 1.20mmol)。使所得混合物升温至室温过夜(16小时)。通过添加0.5M盐酸水溶液(5mL)猝灭反应,并用乙酸乙酯(1x20mL)萃取。有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯10:1至6:1)纯化残余物,得到呈无色油的3-溴-5-((3-溴-5-氟苯基)(羟基)甲基)苯甲酸甲酯(5)。将其溶解于无水二氯甲烷(5mL)中,并添加吡啶鎓氯铬酸盐(PCC, 200mg, 0.93mmol)。然后将反应混合物搅拌过夜(16小时),之后用2-丙醇(0.3mL)猝灭。在室温下搅拌一小时后,将反应混合物通过覆盖有Celite S的硅胶塞(5g)过滤,并用二氯甲烷(2x10mL)洗涤。真空除去溶剂,并通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/二氯甲烷6:1至2:1)纯化残余物,得到呈无色固体的3-溴-5-(3-溴-5-氟苯甲酰基)苯甲酸甲酯(6)。

[1055] 产量:208mg(50%)。

[1056]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.43(s, 1H); 8.30(s, 1H); 8.11(s, 1H); 7.71(s, 1H); 7.53(d, J=7.6Hz, 1H); 7.41(d, J=8.3Hz, 1H); 3.97(s, 3H)。

[1057] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1058] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 2.84min。

[1059] LC-MS m/z:分子油和片段均无法检测到。

[1060] 向25mL反应容器中装入乙酸钾(188mg, 1.92mmol),并将该盐在110℃下真空干燥1小时。冷却至室温后,用氮气回填反应容器,并装入3-溴-5-(3-溴-5-氟苯甲酰基)苯甲酸甲酯(6, 200mg, 0.48mmol)、乙酸钡(5.40mg, 0.24mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 23.0mg, 0.48mmol)和双(频哪醇)二硼(270mg, 1.06mmol)。然后将反应容器抽空并用氮气回填(重复该步骤两次),用注射器加入无水四氢呋喃(3mL),将容器用橡胶隔片密封,并浸入预热至60℃的加热浴中。在400rpm下搅拌16小时(过夜)后,将反应混合物冷却至环境温度,用环己烷(24mL)稀释,并借助于二氯甲烷(3x10mL)通过覆盖有Celite S的短

硅胶塞(5g)过滤。将滤液减压浓缩,得到呈微黄色蜡状固体的3-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(7)。

[1061] 产量:245mg(100%)。

[1062]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.69(s, 1H); 8.48(s, 1H); 8.38(s, 1H); 7.97(s, 1H); 7.72(d, J=8.5Hz, 1H); 7.54(d, J=9.0Hz, 1H); 3.95(s, 3H); 1.36(s, 12H); 1.35(s, 12H)。

[1063] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1064] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 3.79min。

[1065] LC-MS m/z:511.6(M+H)<sup>+</sup>。

[1066] 将3-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(7, 245mg, 0.48mmol)溶解于乙腈(3mL)和水(0.6mL)中。添加过碘酸(438mg, 1.92mmol),并将所得混合物在环境温度下剧烈搅拌1小时。将反应混合物吸收在乙酸乙酯(20mL)中,并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物溶解于甲醇(3mL)和水(0.3mL)中,并一次性加入氢氧化钾(270mg, 4.80mmol)。将反应混合物搅拌48小时,用1M氢氧化钾水溶液(5mL)和水(10mL)稀释,并用二氯甲烷(2x7mL)洗涤。通过添加浓盐酸(3mL)将水相酸化,并用乙酸乙酯(15mL)萃取。有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物溶解于最少量的湿(与水一起充分振摇)2-甲基四氢呋喃中,并在搅拌下将该溶液逐滴加入冰冷的正己烷(5mL)中,导致产物沉淀。通过过滤收集固体,并用环己烷(2x5mL)洗涤,得到呈灰白色固体的标题3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酸(8)。

[1067] 产量:133.0mg(83%)。

[1068]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, 丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ; 10:1,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.75(s, 1H); 8.47-8.40(m, 2H); 8.05(s, 1H); 7.85-7.78(m, 1H); 7.60-7.53(m, 1H)。

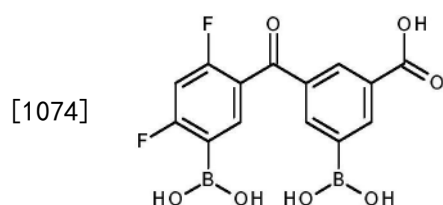
[1069] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1070] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA): 2.52min。

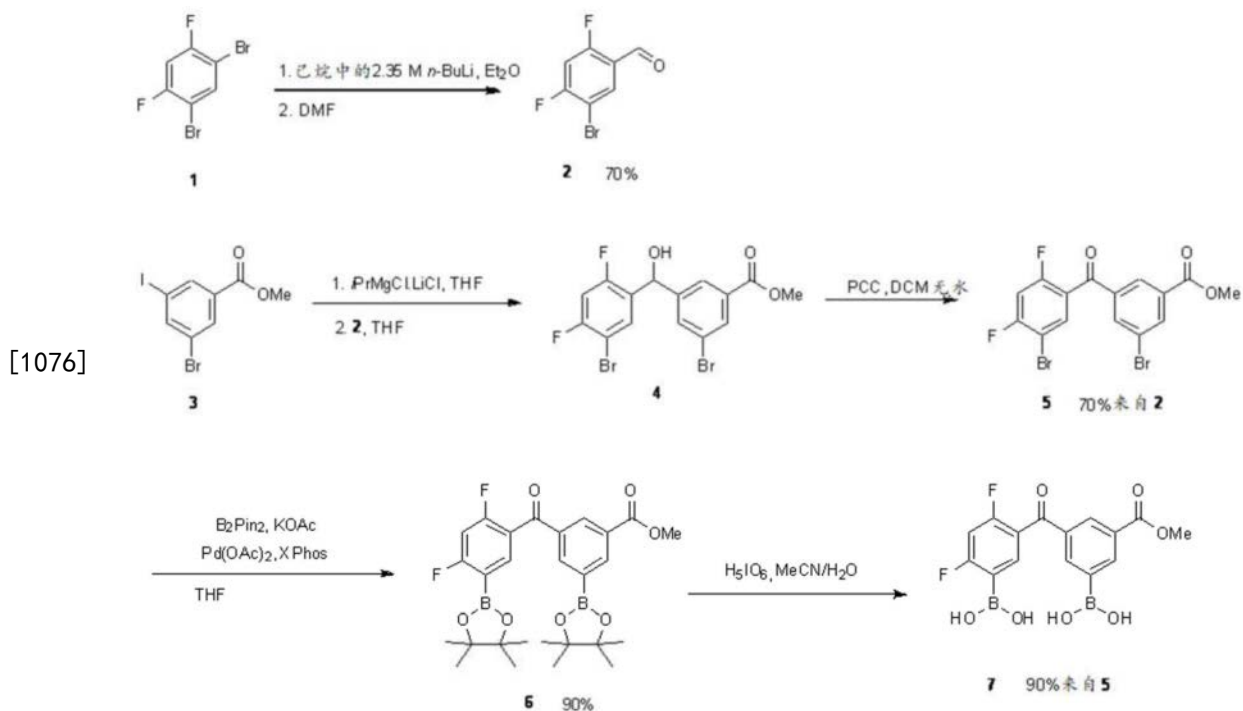
[1071] LC-MS m/z:333.4(M+H)<sup>+</sup>。

[1072] 实施例13

[1073] 3-硼酸基-5-(5-硼酸基-2,4-二氟苯甲酰基)苯甲酸



[1075] 3-硼酸基-5-(5-硼酸基-2,4-二氟苯甲酰基)苯甲酸根据化学式14和化学式15所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1077] 化学式14

[1078] 将1,5-二溴-2,4-二氟苯(1,1.36g,5.00mmol)溶解于无水二乙醚(15mL)中,并冷却至-78℃。在搅拌下逐滴加入在己烷中的2.35M正丁基锂(2.20mL,5.25mmol)。15分钟后,添加无水N,N-二甲基甲酰胺(0.77mL,10.0mmol),并将所得混合物搅拌15分钟,然后使之升温至环境温度。一小时后,用1.0M盐酸水溶液(15mL)猝灭反应混合物。分离各层,并将有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯20:1)纯化残余物,得到呈无色油的5-溴-2,4-二氟苯甲醛(2),其在冰箱中储存时凝固。

[1079] 产量:780mg(70%)。

[1080] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz,CDCl<sub>3</sub>,δ<sub>H</sub>):10.26(s,1H);8.14(dd,J=9.6和8.0Hz,1H);7.05(d,J=8.0Hz,1H)。

[1081] 在氮气氛围下,将3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(3,681mg,2.00mmol)溶解于无水四氢呋喃(4mL)中,并冷却至-40℃。缓慢地逐滴加入在四氢呋喃中的1.3M异丙基氯化镁-氯化锂络合物(1.7mL,2.20mmol)。30分钟后,借助于无水四氢呋喃(0.5mL)加入5-溴-2,4-二氟苯甲醛(2,530mg,2.40mmol)。使所得混合物升温至室温过夜(16小时)。通过加入0.5M盐酸水溶液(15mL)猝灭反应,并用乙酸乙酯(1x30mL)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,并经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯8:1)纯化残余物,得到呈无色油的3-溴-5-((5-溴-2,4-二氟苯基)(羟基)甲基)苯甲酸甲酯(4)。将其溶解于无水二氯甲烷(7mL)中,并加入吡啶鎓氯铬酸盐(PCC,491mg,2.28mmol)。然后将反应混合物搅拌过夜(16小时),之后用2-丙醇(0.6mL)猝灭。在室温下搅拌一小时后,将反应混合物通过覆盖有Celite S的硅胶塞(10g)过滤,并用二氯甲烷(2x20mL)洗涤。在真空中除去溶剂,并通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/二氯甲烷6:1至2:1)纯化残余物,得到呈无色固体的3-溴-5-(5-溴-2,4-二氟苯甲酰基)苯甲酸甲酯(5)。

[1082] 产量:606mg (70%)。

[1083]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.41 (s, 1H); 8.29 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H); 8.12 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H); 7.87 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H); 7.04 (dd,  $J=9.3$ 和 $8.1\text{Hz}$ , 1H); 3.96 (s, 3H)。

[1084] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1085] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 2.76min。

[1086] LC-MS  $m/z$ : 435.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[1087] 向25mL反应容器中装入乙酸钾(524mg, 5.35mmol), 并将该盐在110°C下真空干燥1小时。冷却至室温后, 用氮气回填反应容器, 并装入3-溴-5-(5-溴-2,4-二氟苯甲酰基)苯甲酸甲酯(5,581mg, 1.34mmol)、乙酸钪(9.00mg, 0.04mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 38.0mg, 0.08mmol)和双(频哪醇)二硼(748mg, 2.94mmol)。然后将反应容器抽空并用氮气回填(重复该步骤两次), 用注射器加入无水四氢呋喃(6mL), 将容器用橡胶隔片密封, 并浸入预热至60°C的加热浴中。在400rpm下搅拌16小时(过夜)后, 将反应混合物冷却至环境温度, 用环己烷(18mL)稀释, 并借助于二氯甲烷(3x10mL)通过覆盖有Celite S的短硅胶塞(5.0g)过滤。将滤液减压浓缩, 得到呈微黄色蜡状固体的3-(2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(6)。将其溶解于乙腈(8mL)和水(2mL)中。添加过碘酸(1.22g, 5.35mmol), 并将所得混合物在环境温度下剧烈搅拌两小时。将反应混合物吸收在乙酸乙酯(30mL)中, 并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物溶解于最少量的湿乙酸乙酯(与水一起充分振摇)中, 并在搅拌下将该溶液逐滴加入冰冷的正己烷(5mL)中, 导致产物沉淀。通过过滤收集固体, 并用冷正己烷(2x5mL)洗涤, 得到呈灰白色固体的标题(5-(3-硼酸基-5-(甲氧基羰基)苯甲酰基)-2,4-二氟苯基)硼酸(7)。

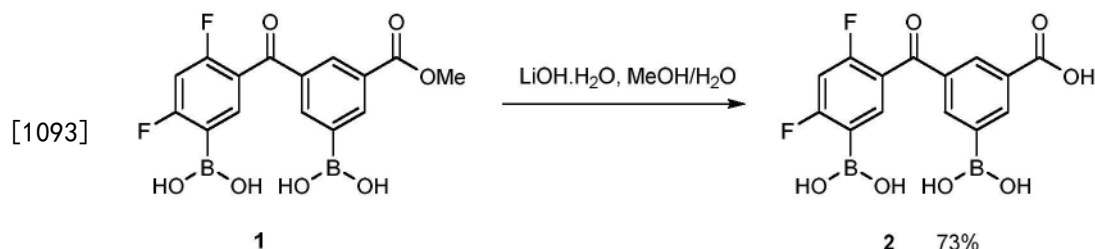
[1088] 产量:443.0mg (90%)。

[1089]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, 丙酮- $d_6/\text{D}_2\text{O}$  10:1,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.82-8.68 (m, 1H); 8.46 (dd,  $J=16.8$ 和 $1.4\text{Hz}$ , 2H); 8.01 (dd,  $J=8.7$ 和 $7.0\text{Hz}$ , 1H); 7.12 (dd,  $J=10.4$ 和 $9.5\text{Hz}$ , 1H); 3.91 (s, 3H)。

[1090] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1091] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA): 3.99min。

[1092] LC-MS  $m/z$ : 365.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。



[1094] 化学式15

[1095] 将(5-(3-硼酸基-5-(甲氧基羰基)苯甲酰基)-2,4-二氟苯基)硼酸(1,200mg, 548 $\mu\text{mol}$ )溶解于甲醇(2mL)和水(0.7mL)中。添加氢氧化锂一水合物(116mg, 2.76mmol), 并将所得混合物在环境温度下剧烈搅拌六小时。将反应混合物吸收在乙酸乙酯(15mL)中, 并用1M

盐酸水溶液(15mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物溶解于最少量的湿乙酸乙酯(与水一起充分振摇)中,并在搅拌下将该溶液逐滴加入冰冷的正己烷(5mL)中,导致产物沉淀。通过过滤收集固体,并用冷正己烷(2x5mL)洗涤,得到呈无色固体的标题3-硼酸基-5-(5-硼酸基-2,4-二氟苯甲酰基)苯甲酸(2)。

[1096] 产量:140mg(73%)。

[1097]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$  10:1,  $\delta_{\text{H}}$ ):8.77(s,1H);8.46(dd,  $J=10.7$ 和1.1Hz,2H);8.00(dd,  $J=8.7$ 和7.0Hz,1H);7.11(dd,  $J=10.4$ 和9.5Hz,1H)。

[1098] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

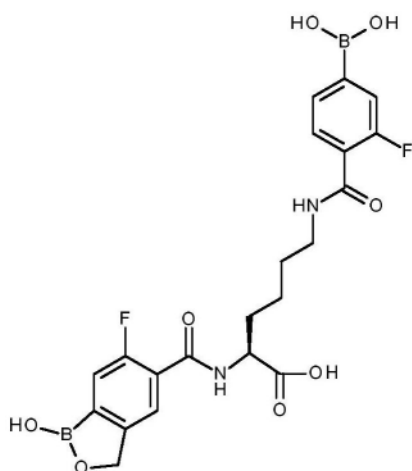
[1099] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.13min。

[1100] LC-MS  $m/z$ :351.3(M+H) $^+$ 。

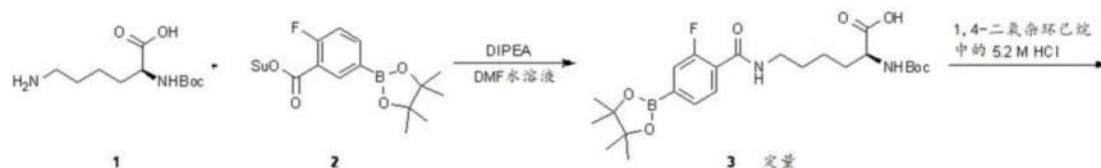
[1101] 实施例14

[1102]  $\text{N}^6$ -(4-硼酸基-2-氟苯甲酰基)- $\text{N}^2$ -(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸

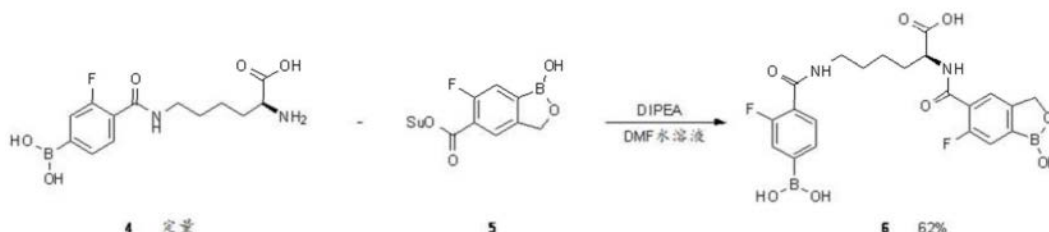
[1103]



[1104]  $\text{N}^6$ -(4-硼酸基-2-氟苯甲酰基)- $\text{N}^2$ -(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸根据化学式16所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1105]



[1106] 化学式16

[1107] 将 $\text{N}^6$ -(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸(1,75.0mg,0.31mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)和水(1mL)中,在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(0.27mL,1.53mmol)和2-氟-4-(4,4,



5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(2,0.20g, 0.71mmol)。搅拌3小时后,减压蒸发挥发物。将化合物3溶解于无水1,4-二氧杂环己烷(2mL)中,并添加氯化氢在1,4-二氧杂环己烷中的5.2M溶液(5mL),然后将反应混合物在室温下搅拌。搅拌1小时后,减压蒸发挥发物,得到化合物4,将其再溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)和水(1mL)中。在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(0.32mL,1.80mmol)和6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(5,89.0mg,0.31mmol)。搅拌2小时后,减压蒸发挥发物,并将残余物通过制备型HPLC(SunFire Prep C18,5 $\mu$ m,19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的N<sup>6</sup>-(4-硼酸基-2-氟苯甲酰基)-N<sup>2</sup>-(6-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-5-羰基)-L-赖氨酸(6)。

[1108] 产量:88.0mg(62%)。

[1109] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>, $\delta_H$ ):9.43(bs,1H);8.70(bs,1H);8.47(d,J=6.4Hz,1H);8.35-8.21(m,1H);7.68-7.42(m,5H);4.99(s,2H);4.39-4.24(m,1H);3.28-3.18(m,2H);1.93-1.66(m,2H);1.62-1.33(m,4H)。

[1110] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

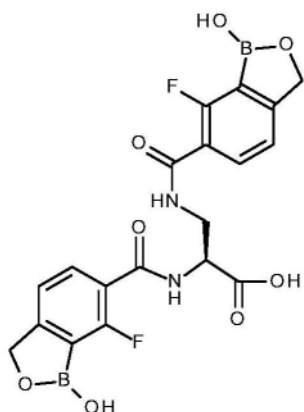
[1111] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.48min。

[1112] LC-MS m/z:491.5(M+H)<sup>+</sup>。

[1113] 实施例15

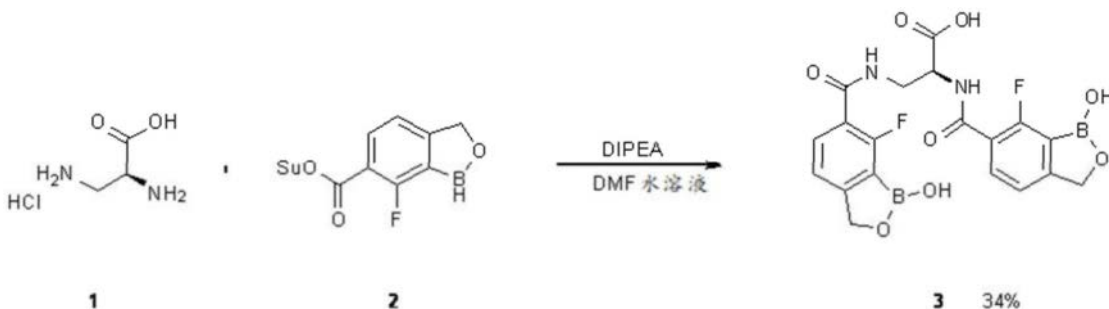
[1114] (S)-2,3-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸

[1115]



[1116] (S)-2,3-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸根据化学式17所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。

[1117]



[1118] 化学式17

[1119] 将(S)-2,3-二氨基丙酸盐(1,50.0mg,0.36mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺



(2mL) 和水 (1mL) 中。在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(0.37mL, 2.13mmol) 和7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(2,0.20g, 0.71mmol)。搅拌2小时后,减压蒸发挥发物,并用1M盐酸水溶液(3mL)洗涤残余物。收集沉淀物,并通过制备型HPLC(SunFire Prep C18,5 $\mu$ m,19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的(S)-2,3-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸(3)。

[1120] 产量:55.0mg(34%)。

[1121]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):12.90(bs,1H);9.38(d,J=8.8Hz,2H);8.57-8.38(m,2H);7.88-7.69(m,2H);7.31(t,J=7.4Hz,2H);5.03(d,J=4.2Hz,4H);4.72-4.59(m,1H);3.82-3.65(m,2H)。

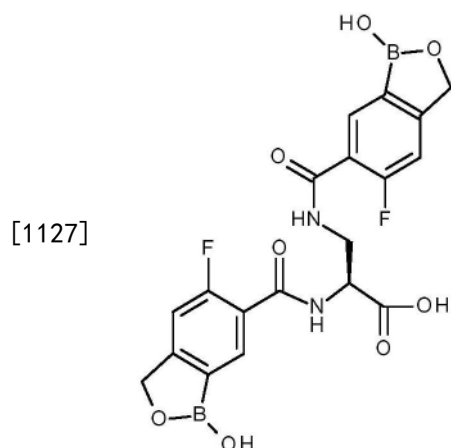
[1122] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1123] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):4.22min。

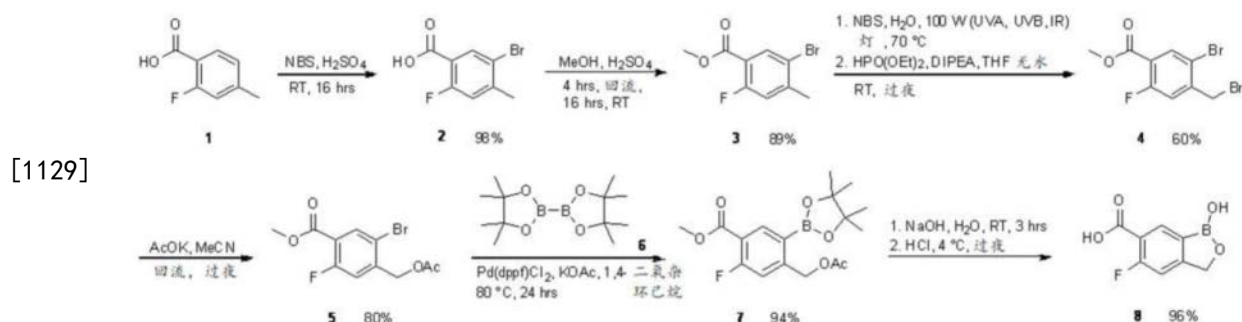
[1124] LC-MS m/z:461.5(M+H) $^+$ 。

[1125] 实施例16

[1126] (S)-2,3-双(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸



[1128] (S)-2,3-双(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸根据化学式18和化学式19所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1130] 化学式18

[1131] 将1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS,105g,584mmol)添加至2-氟-4-甲基苯甲酸(1,90.0g,584mmol)的浓硫酸(1.1L)溶液中,并将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。然后将反应混合物倒入冰-水(5L)中。滤出所得沉淀物,用水(1.5L)洗涤,并溶解于乙酸乙酯

(1.2L)中;经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈白色固体的5-溴-2-氟-4-甲基苯甲酸(2)。

[1132] 产量:133.5g(98%)。

[1133]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.20(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H); 7.11(d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H); 2.47(s, 3H)。

[1134] 将浓硫酸(10mL)添加至5-溴-2-氟-4-甲基苯甲酸(2, 133g, 570mmol)的甲醇(1L)溶液中,将反应混合物在回流下搅拌4小时,并在环境温度下搅拌16小时。然后将反应混合物减压蒸发,溶解于二乙醚(800mL)中,用水(2x600mL)和饱和碳酸钾溶液(300mL)与盐水(300mL)的混合物萃取。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈白色固体的5-溴-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(3)。

[1135] 产量:125g(89%)。

[1136]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.10(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H); 7.06(d,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H); 3.92(s, 3H); 2.43(s, 3H)。

[1137] 将1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS, 131g, 735mmol)和5-溴-2-氟-4-甲基苯甲酸酯(3, 120g, 490mmol)在水(1L)中的悬浮液在100W灯泡下于70℃搅拌两天。如果反应速度慢,则添加额外的0.5当量的NBS。70℃下的溶液应保持澄清,以防止吸收辐射。用二乙醚(2x1L)萃取反应混合物。用盐水(1L)洗涤有机层。为了减少溴,将偏亚硫酸氢钠五水合物添加到分液漏斗中直到溶液变色。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤色谱法(Silicagel, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯15:1至9:1)纯化粗产物,得到5-溴-2-氟-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(4)和自由基二溴化产物的混合物。将混合物在无水四氢呋喃(600mL)中稀释,在0℃下向该溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(26.0mL, 200mmol)和亚磷酸二乙酯(35.0mL, 200mmol)。然后将反应混合物在环境温度下搅拌18小时。蒸发溶剂,将粗产物溶解于乙酸乙酯中,并用水(1L)和1M盐酸(300mL)、盐水(500mL)、1M碳酸氢钾水溶液(500mL)洗涤。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过柱色谱法(Silicagel, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯9:1)纯化粗产物,得到5-溴-2-氟-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(4)。

[1138] 产量:96g(60%)。

[1139]  $R_{\text{F}}$ ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯9:1): 0.50。

[1140]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.16(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H); 7.31(d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H); 4.54(s, 2H); 3.95(s, 3H)。

[1141] 将5-溴-2-氟-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(4, 96.0g, 290mmol)和乙酸钾(59.0g, 601mmol)在乙腈(1L)中的溶液在75℃下搅拌过夜。将悬浮液通过棉绒(cotton-wool)过滤并蒸发。将粗产物溶解于二氯甲烷中,并再次过滤。通过柱色谱法(Silicagel, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯9:1至1:1)纯化得到5-溴-2-氟-4-(乙酰基甲基)苯甲酸甲酯(5)。

[1142] 产量:70g(80%)。

[1143]  $R_{\text{F}}$ ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯9:1): 0.30。

[1144]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.15(d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H); 7.24(d,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H); 5.18(s, 2H); 3.95(s, 3H); 2.21(s, 3H)。

[1145] 将5-溴-2-氟-4-(乙酰基甲基)苯甲酸甲酯(5,70.0g,230mmol)、双(频哪醇)二硼(6,64.3g,253mmol)、乙酸钾(67.6g,690mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(3.00g,4.00mmol)在无水1,4-二氧杂环己烷(600mL)中的溶液在氩气氛下于80℃搅拌24小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,过滤并蒸发。通过硅胶(Silicagel,0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯9:1至4:1)过滤粗产物,得到2-氟-4-(乙酰基甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(7)。

[1146] 产量:76.2g(94%)。

[1147]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 环己烷/乙酸乙酯9:1):0.30。

[1148] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.42(d, J=8.4Hz, 1H); 7.19(d, J=12Hz, 1H); 5.42(s, 2H); 3.94(s, 3H); 2.16(s, 3H); 1.35(s, 12H)。

[1149] 将2-氟-4-(乙酰基甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(7,76.2g,216mmol)和氢氧化钠(43.0g,1.08mol)在水(700mL)中的溶液在环境温度下搅拌3小时。然后添加盐酸(35%,120mL)的水(200mL)溶液,以将pH降低至1。将反应混合物放入冰箱中16小时。将沉淀物过滤并冷冻干燥,得到呈白色固体的5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(8)。

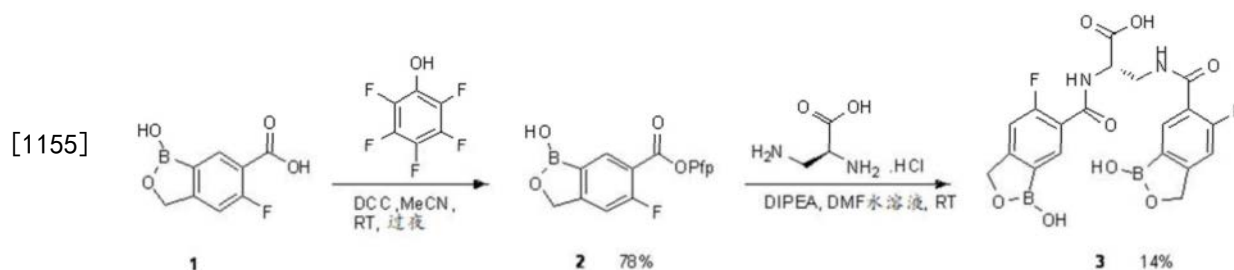
[1150] 产量:40.7g(96%)。

[1151] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 13.17(bs, 1H); 9.38(bs, 1H); 8.29(d, J=7.7Hz, 1H); 7.36(d, J=11.2Hz, 1H); 5.02(s, 2H)。

[1152] LC-MS纯度:98%(ELSD)。

[1153] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):4.18min。

[1154] LC-MS m/z:197.3(M+H)<sup>+</sup>。



[1156] 化学式19

[1157] 将2,3,4,5,6-五氟苯酚(939mg,5.10mmol)、5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(1,1.00g,5.10mmol)和N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC,1.05g,5.10mmol)在乙腈(30mL)中的溶液在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物过滤,用乙腈洗涤并蒸发。粗产物2(618mg,1.71mmol)与2,3-二氨基丙酸盐盐酸盐(120mg,854μmol)在N,N-二甲基甲酰胺(12mL)和水(6mL)中在环境温度下反应过夜。将粗产物3通过制备型HPLC(SunFire Prep C18,5μm,19x100mm,乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的(S)-2,3-双(5-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸(3)。

[1158] 产量:54.0mg(14%)。

[1159] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 12.88(bs, 1H); 9.37(d, J=5.9Hz, 2H); 8.55(dd, J=7.3和3.4Hz, 1H); 8.50-8.38(m, 1H); 8.09(d, J=7.5Hz, 1H); 8.02(d, J=7.5Hz, 1H); 7.36

(dd,  $J=10.8\text{Hz}$ 和 $8.3\text{Hz}$ , 2H); 5.01 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 4H); 4.70-4.59 (m, 1H); 3.84-3.65 (m, 2H)。

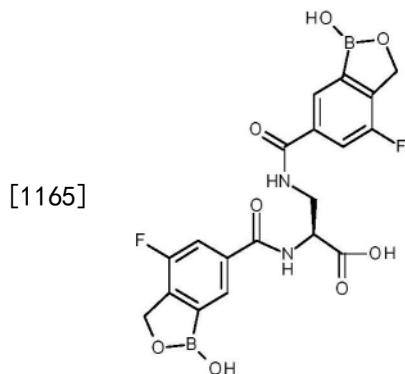
[1160] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1161] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA): 4.43min。

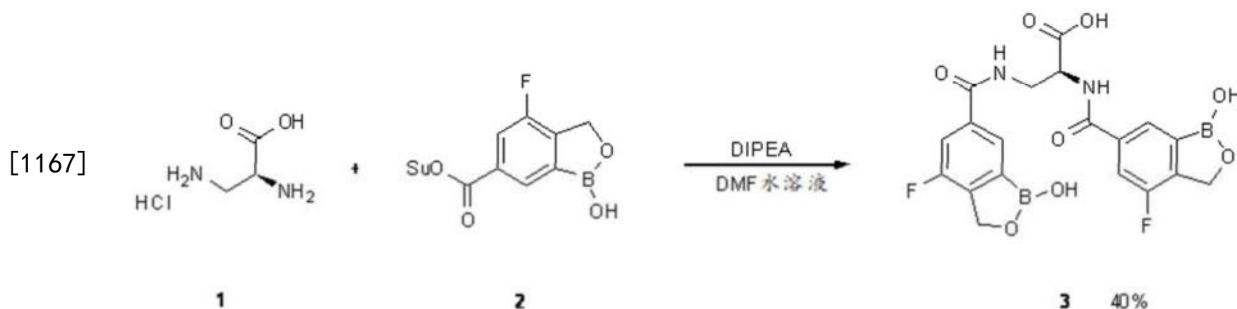
[1162] LC-MS  $m/z$ : 461.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1163] 实施例17

[1164] (S)-2,3-双(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸



[1166] (S)-2,3-双(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸根据化学式20所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1168] 化学式20

[1169] 将(S)-2,3-二氨基丙酸盐(1,72.0mg, 0.36mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)和水(2mL)中。在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(0.54mL, 3.07mmol)和4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(2,0.30g, 1.02mmol)。搅拌2小时后,减压蒸挥发物,并将残余物通过制备型HPLC(SunFire Prep C18, 5 $\mu$ m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的(S)-2,3-双(4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸(3)。

[1170] 产量:95.0mg (40%)。

[1171] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta_H$ ): 9.55 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H); 8.85 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H); 8.78 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H); 8.07 (d,  $J=16.7\text{Hz}$ , 2H); 7.79-7.62 (m, 2H); 5.13 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 4H); 4.75-4.60 (m, 1H); 3.90-3.64 (m, 2H)。

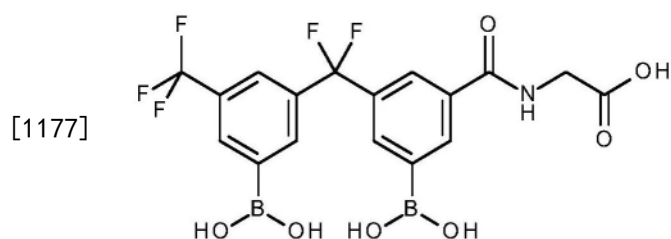
[1172] LC-MS纯度:97% (ELSD)。

[1173] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.30min。

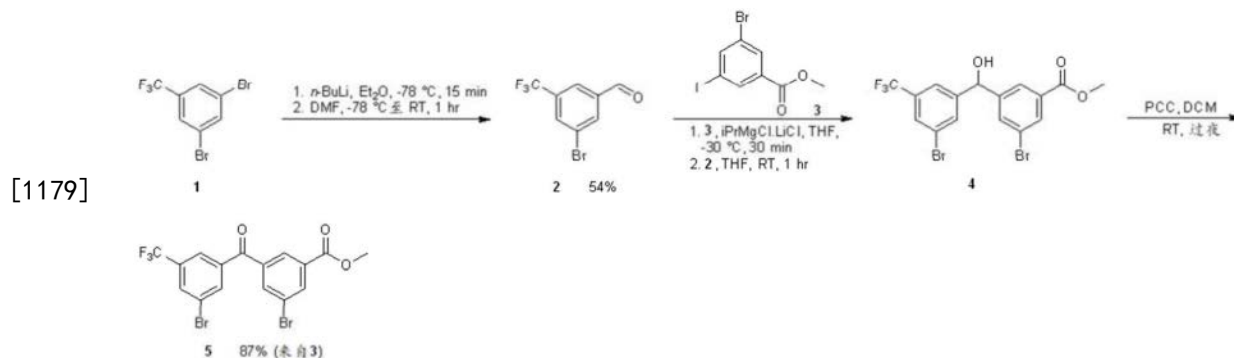
[1174] LC-MS  $m/z$ : 461.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1175] 实施例18

[1176] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酰基)甘氨酸



[1178] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酰基)甘氨酸根据化学式21和化学式22所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1180] 化学式21

[1181] 将1,3-二溴-5-(三氟甲基)苯(1,3.03g,10.00mmol)溶解于无水二乙醚(25mL)中,并冷却至-78℃。在搅拌下逐滴加入正丁基锂(4.24mL,在己烷中2.35M,10.0mmol)。15分钟后,一次性加入无水N,N-二甲基甲酰胺(1.44mL,20.0mmol),并使所得混合物经1小时升温至环境温度。然后加入1M盐酸水溶液(30mL)以猝灭反应,将反应混合物吸收在二乙醚(30mL)中,并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯20:1)纯化粗产物,得到呈无色油的3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(2)。

[1182] 产量:1366mg(54%)。

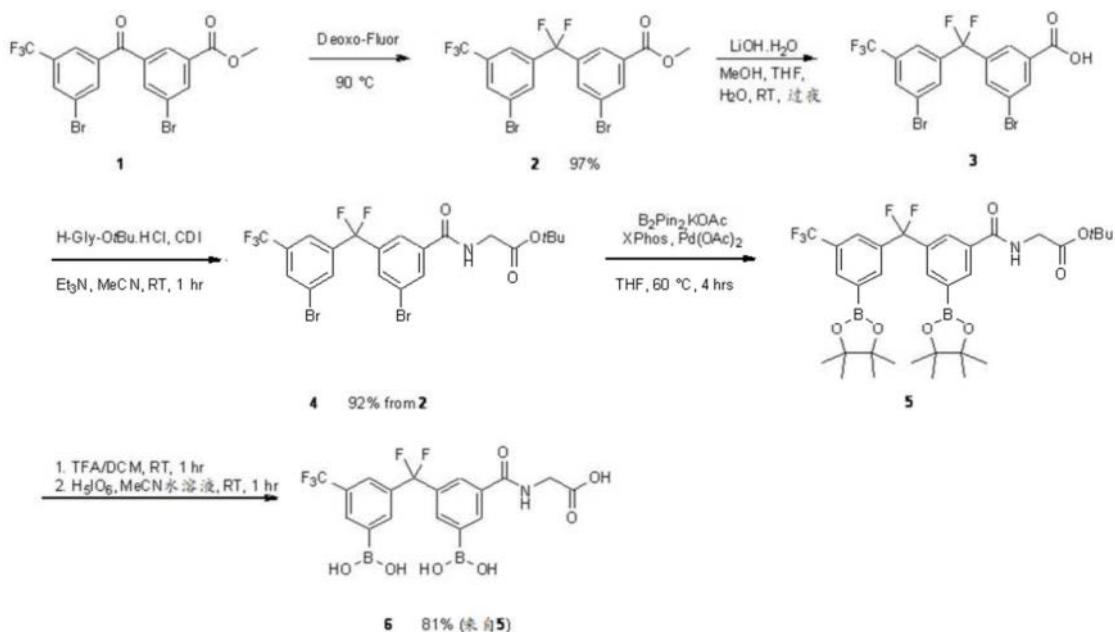
[1183]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 10.02(s, 1H); 8.20(bs, 1H); 8.07(bs, 1H); 8.02(bs, 1H)。

[1184] 将3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(3,1.36g,4.00mmol)溶解于无水四氢呋喃(12mL)中,并冷却至-30℃。在搅拌下逐滴加入异丙基氯化镁-氯化锂络合物(3.11mL,在四氢呋喃中的1.3M溶液,4.20mmol)。30分钟后,借助于3mL四氢呋喃添加3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(2,1.21g,4.80mmol)。使所得混合物升温至环境温度,并在一小时后通过加入1M盐酸水溶液(15mL)而猝灭。将反应混合物吸收在二乙醚(50mL)中,用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物(4)溶解于无水二氯甲烷(20mL)中,并在搅拌下添加吡啶鎓氯铬酸盐(1.29g,6.00mmol)。搅拌17小时后,将反应混合物通过覆盖有Celite的硅胶塞(15g)过滤,并用二氯甲烷(3x20mL)洗涤塞床。将微黄色溶液在真空中浓缩,并通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/二氯甲烷6:1至1:1)纯化残余物,得到呈无色固体的3-溴-5-(3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酸甲酯(5)。

[1185] 产量:1620mg(87%)。



[1186]  $^1\text{H}$  NMR谱 (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.45 (t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H); 8.29 (m, 1H); 8.12 (t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H); 8.08 (bs, 1H); 8.04 (bs, 1H); 7.95 (bs, 1H); 3.97 (s, 3H)。



[1187]

[1188] 化学式22

[1189] 将3-溴-5-(3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酸甲酯(1,1071mg,2.30mmol)和Deoxo-Fluor(3.00mL)装入25mL反应容器中。将该容器密封,用氮气吹扫,并加热至90℃(油浴)16小时。将反应混合物冷却至环境温度,并用二氯甲烷(50mL)稀释。将所得溶液缓慢加入饱和碳酸氢钾水溶液(100mL)中,并将两相混合物搅拌1小时以分解过量的氟化剂。分离各层,有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯30:1至15:1)纯化粗产物,得到呈微黄色油的3-溴-5-((3-溴5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酸甲酯(2)。

[1190] 产量:1096mg(97%)

[1191]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.30 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 3.96 (s, 3H)。

[1192]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -62.87 (s, 3H); -90.00 (s, 2H)。

[1193] 将3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酸酯(2,1096mg,2.25mmol)溶解于四氢呋喃(8mL)、甲醇(4mL)和水(2mL)中。添加氢氧化锂一水合物(377mg,9.00mmol),并将所得混合物搅拌16小时;然后将其吸收在乙酸乙酯(40mL)中,并用1M盐酸水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥;过滤并蒸发,得到呈白色固体的粗品3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酸(3)。将其溶解于无水乙腈(10mL)中,并添加羰基二咪唑(CDI,437mg,2.69mmol)。30分钟后,添加甘氨酸叔丁酯盐酸盐(564mg,3.37mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。将反应混合物在真空中蒸发,并将残余物吸收在乙酸乙酯(40mL)中,将有机层用1M盐酸水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并蒸发。将所得胶状物与正己烷(12mL)一起研磨以诱发结晶,并通过过滤收集所得固体,用正己烷(2x6mL)洗涤并真空干燥,得到呈无色固体的(3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(4)。

[1194] 产量:1220mg (92%)。

[1195]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.03 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 6.86 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 4.12 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H); 1.50 (s, 9H)。

[1196]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -62.85 (s, 3H); -89.85 (s, 2H)。

[1197] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1198] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 2.70min。

[1199] LC-MS  $m/z$ : 532.2 (M+H) $^+$

[1200] 向100mL反应容器中装入乙酸钾(735mg, 7.50mmol), 并将该盐在110°C下真空干燥1小时。冷却至室温后, 将反应容器有氮气回填, 并装入(3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(4,880mg, 1.50mmol)、乙酸钪(4.6mg, 60.0 $\mu\text{mol}$ )、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 57mg, 120 $\mu\text{mol}$ )和双(频哪醇)二硼(838mg, 3.30mmol)。然后将反应容器抽空并用氮气回填(重复该步骤两次)。用注射器加入无水四氢呋喃(8.0mL), 将容器用塑料塞密封, 并浸入预热至60°C的加热浴中。在400rpm下搅拌4小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 用二氯甲烷(15mL)稀释, 并借助于二氯甲烷(3x20mL)通过覆盖有Celite S的短硅胶塞(10g)过滤。将滤液减压浓缩, 得到呈橙色泡沫的(3-(二氟(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(5)。

[1201] 将其溶解于无水二氯甲烷(4.0mL)中, 添加三氟乙酸(4.0mL), 并将所得混合物在室温下搅拌1小时。减压蒸发挥发物, 并将残余物与甲苯(3x10mL)共蒸馏。将残余物溶解于乙腈(9.0mL)和水(3.0mL)中, 添加过碘酸(1368mg, 6.00mmol), 并将反应混合物搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释, 并用水(2x30mL)和盐水(30mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到微淡黄色泡沫。将泡沫溶解于湿乙酸乙酯(5mL)中, 并添加正己烷(15mL)。将混合物搅拌过夜, 并通过过滤收集沉淀的产物, 用正己烷(2x6mL)洗涤, 并溶解于乙腈(15mL)中。将溶液冷冻干燥, 得到呈无色固体的标题(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)二氟甲基)苯甲酰基)甘氨酸(6)。

[1202] 产量:558mg (81%)。

[1203]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, 丙酮- $d_6$ / $\text{D}_2\text{O}$  10:1,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.48 (s, 1H); 8.38 (m, 1H, exchanges with  $\text{D}_2\text{O}$ ); 8.29 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.20 (app.s, 2H); 7.94 (s, 1H); 4.16-4.09 (m, 2H)。

[1204]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz, 丙酮- $d_6$ / $\text{D}_2\text{O}$  10:1,  $\delta_{\text{F}}$ ): -63.07 (s, 3H); -89.89 (s, 2H)。

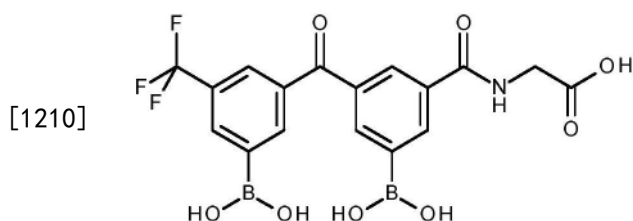
[1205] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1206] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 2.92min。

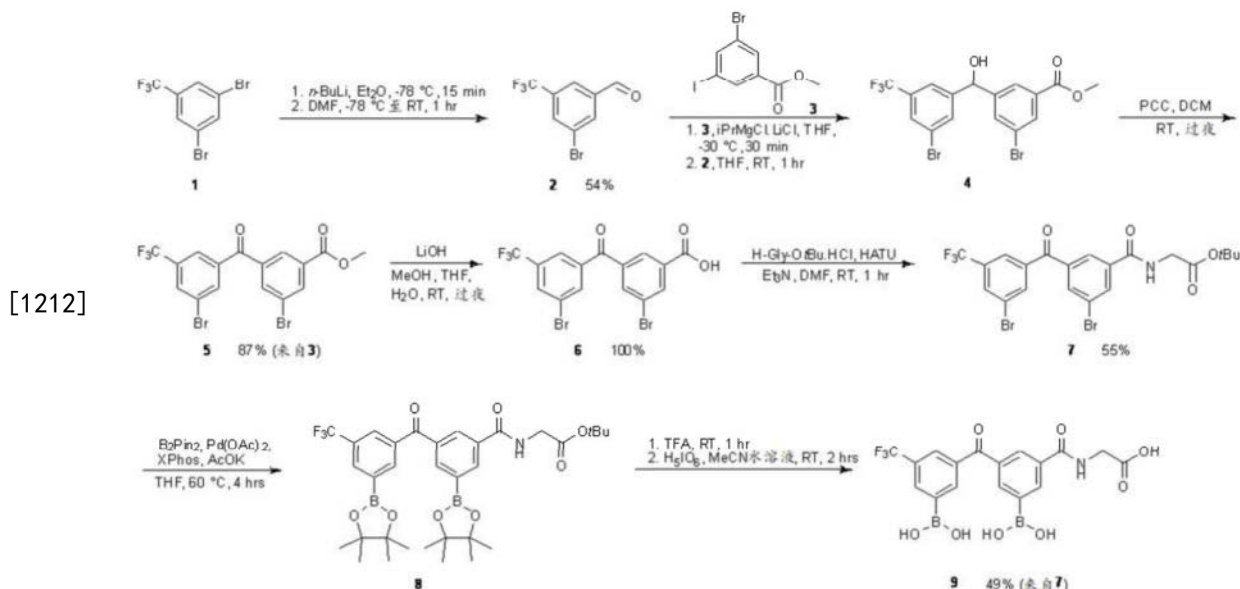
[1207] LC-MS  $m/z$ : 462.4 (M+H) $^+$ 。

[1208] 实施例19

[1209] (3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸



[1211] (3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸根据化学式23所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1213] 化学式23

[1214] 将1,3-二溴-5-(三氟甲基)苯(1,3.03g,10.00mmol)溶解于无水二乙醚(25mL)中,并冷却至-78℃。在搅拌下逐滴加入正丁基锂(4.24mL,在己烷中2.35M,10.0mmol)。15分钟后,一次性加入无水N,N-二甲基甲酰胺(1.44mL,20.0mmol),并使所得混合物经1小时升温至环境温度。然后加入1M盐酸水溶液(30mL)以猝灭反应,将反应混合物吸收在二乙醚(30mL)中,并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯20:1)纯化粗产物,得到呈无色油的3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(2)。

[1215] 产量:1366mg(54%)。

[1216]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta_{\text{H}}$ ):10.02(s,1H);8.20(bs,1H);8.07(bs,1H);8.02(bs,1H)。

[1217] 将3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(3,1.36g,4.00mmol)溶解于无水四氢呋喃(12mL)中,并冷却至-30℃。在搅拌下逐滴加入异丙基氯化镁-氯化锂络合物(3.11mL,在四氢呋喃中的1.3M溶液,4.20mmol)。30分钟后,借助于3mL四氢呋喃加入3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(2,1.21g,4.80mmol)。使所得混合物升温至环境温度,并在一小时后通过添加1M盐酸水溶液(15mL)而猝灭。将反应混合物吸收在二乙醚(50mL)中,用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物(4)溶解于无水二氯甲烷(20mL)中,并在搅拌下添加吡啶鎓氯铬酸盐(1.29g,6.00mmol)。搅拌17小时后,将反应混合物通过覆盖有Celite的硅胶塞(15g)过滤,并用二氯甲烷(3x20mL)洗涤塞床。将微黄色溶液在真空中浓缩,通过急骤



柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/二氯甲烷6:1至1:1)纯化残余物,得到呈无色固体的3-溴-5-(3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酸甲酯(5)。

[1218] 产量:1620mg(87%)。

[1219]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.45(t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H); 8.29(m, 1H); 8.12(t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H); 8.08(bs, 1H); 8.04(bs, 1H); 7.95(bs, 1H); 3.97(s, 3H)。

[1220] 将3-溴-5-(3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酸甲酯(5, 466mg, 1.00mmol)溶解于四氢呋喃(3mL)、甲醇(2mL)和水(1mL)中。添加氢氧化锂一水合物(210mg, 5.00mmol), 并将所得混合物搅拌16小时; 然后将其吸收在乙酸乙酯(30mL)中, 并用1M盐酸水溶液(15mL)和盐水(15mL)洗涤; 经无水硫酸钠干燥; 过滤并蒸发。将所得固体(6)添加至1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU, 399mg, 1.05mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中, 随后添加三乙胺(0.70mL, 5.00mmol)。十分钟后, 添加甘氨酸叔丁酯盐酸盐(250mg, 1.50mmol), 并将所得混合物在环境温度下搅拌一小时。将反应混合物用1M盐酸水溶液(15mL)稀释, 通过过滤收集沉淀的胶状固体, 并风干。将所得固体与正己烷(5mL)一起研磨, 通过过滤收集并真空干燥, 得到呈无色固体的2-(3-溴-5-(3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰胺基)乙酸叔丁酯(7)。

[1221] 产量:311mg(55%)。

[1222]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.23(t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 8.09(t,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H); 8.07(bs, 1H); 8.06-8.01(m, 2H); 7.96(bs, 1H); 6.67(t,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H); 4.15(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H); 1.52(s, 9H)。

[1223] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1224] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 2.18min。

[1225] LC-MS  $m/z$ : 566.3(M+H) $^+$

[1226] 向20mL反应容器中装入乙酸钾(202mg, 2.06mmol), 并将该盐在110°C下真空干燥1小时。冷却至室温后, 用氮气回填反应容器, 并装入2-(3-溴-5-(3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰胺基)乙酸叔丁酯(7, 290mg, 513 $\mu\text{mol}$ )、乙酸钯(4.6mg, 10 $\mu\text{mol}$ )、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 19.5mg, 51 $\mu\text{mol}$ )和双(频哪醇)二硼(287mg, 1.13mmol)。然后将反应容器抽空并用氮气回填(重复该步骤两次)。用注射器加入无水四氢呋喃(4mL), 将容器用塑料塞密封, 并浸入预热至60°C的加热浴中。在400rpm下搅拌4小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 用二氯甲烷(15mL)稀释, 并借助于二氯甲烷(3x10mL)通过覆盖有Celite S的短二硅塞(15g)过滤。将滤液减压浓缩, 得到呈黄色蜡状泡沫的(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(8)。

[1227] 产量:340mg(定量的)。

[1228] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1229] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 5.57min, 3.97min

[1230] LC-MS  $m/z$ : 604.5(M+H-tBu) $^+$ , 522.5(M-频哪醇-tBu+H) $^+$

[1231] 将(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(3-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(8, 340mg, 513 $\mu$ mol)与三氟乙酸(2mL)混合,并在室温下搅拌1小时。减压蒸发挥发物。将残余物和过碘酸(600mg, 2.63mmol)溶解于乙腈/水混合物(4:1, 2.5mL)中,并将反应混合物搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释,并用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。减压浓缩有机相,得到黄色固体,将其通过制备型LC/MS(SunFire Prep C18, 5 $\mu$ m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化。收集纯级分并冷冻干燥,得到呈白色固体的标题产物(9)。

[1232] 产量:101mg(49%)。

[1233]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, 丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$  10:1,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.66(s, 1H); 8.48(s, 1H); 8.40(m, 3H); 8.15(s, 1H); 4.16(m, 2H)。

[1234]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz, 丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$  10:1,  $\delta_{\text{F}}$ ): 63.13(s)。

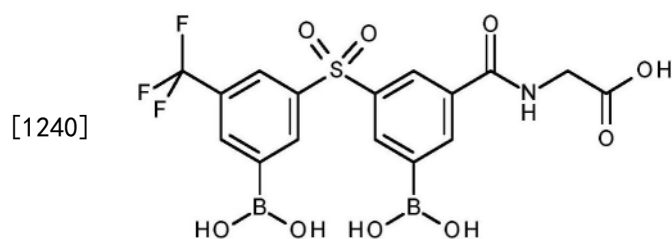
[1235] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1236] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.34min。

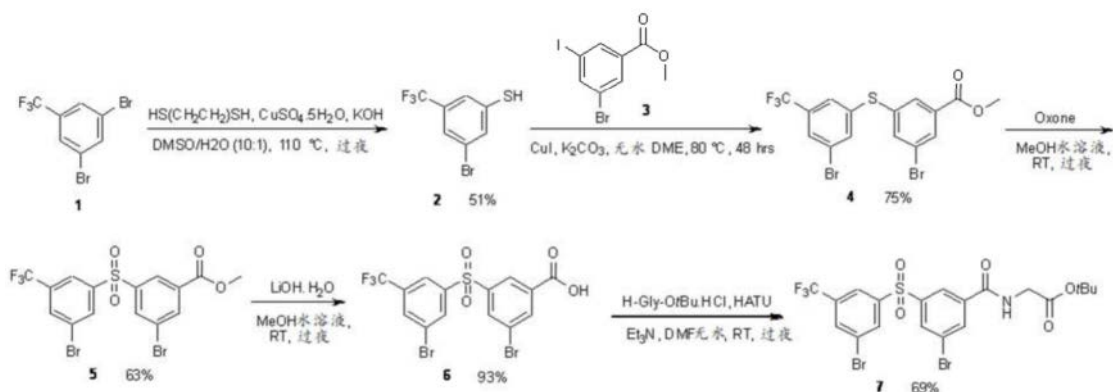
[1237] LC-MS m/z: 440.3 (M+H) $^+$ 。

[1238] 实施例20

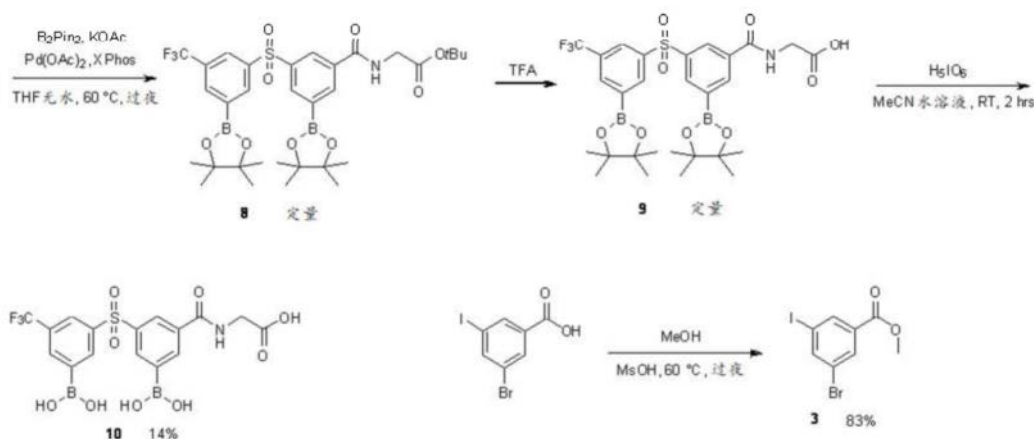
[1239] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)甘氨酸



[1241] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)甘氨酸根据化学式24所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1242]



[1243] 化学式24

[1244] 将1,3-二溴-5-(三氟甲基)苯(1.5.74g, 18.0mmol)添加至硫酸铜(II)五水合物(225mg, 1.80mmol)和氢氧化钾(5.03g, 180mmol)在二甲基亚砜/水混合物(10:1, 38mL)中的混合物中,用氮气填充反应烧瓶,并在结束时通过隔片添加1,2-乙二硫醇(2.68mL, 60.0mmol)。将反应混合物加热至110℃过夜。然后用1M盐酸水溶液将混合物酸化至pH=2,并用乙酸乙酯萃取。经无水硫酸钠干燥并过滤后,将溶剂减压蒸发。通过柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷)纯化残余物,得到呈黄色油的3-溴-5-(三氟甲基)苯硫酚(2)。

[1245] 产量:2.27g(51%)。

[1246]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.61(s, 1H); 7.56(s, 1H); 7.46(s, 1H); 3.66(s, 1H)。

[1247] 将3-溴-5-碘苯甲酸(40.0g, 122mmol)溶解于甲醇中,添加甲磺酸(3mL),并将反应混合物加热至60℃过夜,然后在搅拌下将反应冷却至0℃,然后放入冰箱中过夜。通过过滤获得呈白色固体的3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(3)。

[1248] 产量:34.5g(83%)。

[1249]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.31(t,  $J=1.34\text{Hz}$ , 1H); 8.15(t,  $J=1.50\text{Hz}$ , 1H); 8.05(t,  $J=1.59\text{Hz}$ , 1H); 3.95(s, 3H)。

[1250] 将3-溴-5-(三氟甲基)苯硫酚(2, 2.27g, 8.80mmol)、3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(3, 1.85g, 5.50mmol)、碳酸钾(1.51g, 10.9mmol)和碘化铜(I)(207mg, 1.09mmol)溶解于无水二甲氧基乙烷(22mL)中。将反应烧瓶加热至80℃保持48小时。该时间后,将混合物用乙酸乙酯稀释,并通过Celite S过滤,然后减压蒸发溶剂。通过柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-

0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯1:0至20:1)纯化残余物,得到呈黄色油的3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)磺基)苯甲酸甲酯(4)。

[1251] 产量:1.93g(75%)。

[1252]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.82(m, 1H); 7.68(m, 3H); 7.52(m, 1H); 2.54(s, 3H)。

[1253] 将3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)磺基)苯甲酸甲酯(4, 1.93g, 4.10mmol)和过氧一硫酸钾(3.80g, 6.30mmol)悬浮于甲醇(22mL)中,并加水(11mL)。将反应在室温下搅拌过夜。然后将混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用水(30mL)洗涤,然后用盐水(30mL)洗涤。减压蒸发有机相,通过柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯9:1至3:1)层析残余物,得到呈白色固体的3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酸甲酯(5)。

[1254] 产量:1.30g(63%)。

[1255]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.53(m, 1H); 8.43(m, 1H); 8.27(m, 2H); 8.16(m, 1H); 8.01(m, 1H); 4.00(s, 3H)。

[1256] 将3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酸甲酯(5, 1.30g 2.60mmol)和氢氧化锂一水合物(330mg, 7.80mmol)溶解于甲醇/水/四氢呋喃混合物(4:2:5, 23mL)中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。该时间后,用1M盐酸水溶液将混合物酸化至pH=2,并用乙酸乙酯萃取。蒸发所有挥发物后获得呈白色固体的3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酸(6)。

[1257] 产量:1.18g(93%)。

[1258]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 13.91(bs, 1H); 8.68(s, 2H); 8.50(s, 1H); 8.45(s, 1H); 8.41(s, 1H); 8.32(s, 1H)。

[1259] 将3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酸(6, 1.18g, 2.40mmol)与1-((二甲基氨基)(二甲基亚氨基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(V) (HATU, 1.01g, 2.64mmol)在无水N,N'-二甲基甲酰胺(30mL)中混合30分钟,然后添加三乙胺(1.22g, 12.0mmol)和甘氨酸叔丁酯盐酸盐(810mg, 4.80mmol),反应结束后加水,并用乙酸乙酯(25mL)萃取反应混合物,减压蒸发所有挥发物后通过柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯3:1)纯化残余物,得到呈白色固体的(3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(7)。

[1260] 产量:1.00g(69%)。

[1261] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1262] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 4.30min。

[1263] LC-MS m/z: 602.3(M+H)<sup>+</sup>。

[1264] 向50mL反应烧瓶中装入乙酸钾(815mg, 8.30mmol),并将该盐在110℃下真空干燥1小时。冷却至室温后,用氮气回填反应烧瓶,并装入(3-溴-5-((3-溴-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(7, 1.00g, 1.66mmol)、乙酸钡(19.0mg, 82.0μmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 79mg, 165μmol)和双(频哪醇)二硼(930mg, 3.60mmol)。然后将反应烧瓶抽空并用氮气回填(重复该步骤两次),用注射器加入无水四氢呋喃(8mL),将烧瓶用塑料塞密封并加热至60℃。将反应混合物搅拌过夜,然后冷却至环境

温度,用二氯甲烷(30mL)稀释,通过覆盖有Celite S的短硅胶塞过滤,并用二氯甲烷(3x10mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到呈褐色蜡状泡沫的(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(8)。

[1265] 产量:1.16g(定量的)。

[1266] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1267] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 5.40min, 3.97min, 2.62min

[1268] LC-MS m/z: 640.5 (M+H-tBu)<sup>+</sup>, 558.4 (M-频哪醇-tBu+H)<sup>+</sup>, 476.3 (M-2频哪醇-tBu+H)<sup>+</sup>。

[1269] 将(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(8, 1.16g, 1.66mmol)与三氟乙酸(5mL)混合,并在室温下搅拌1小时,该时间后减压蒸发所有挥发物。获得呈褐色蜡状泡沫的(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸(9)。

[1270] 产量:1.06g(定量的)。

[1271] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1272] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 4.31min, 2.89min, 1.12

[1273] LC-MS m/z: 640.5 (M+H)<sup>+</sup>, 558.4 (M-频哪醇+H)<sup>+</sup>, 476.3 (M-2频哪醇+H)<sup>+</sup>。

[1274] 将(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸(9, 1.16g, 1.16mmol)和过碘酸(430mg, 4.64mmol)溶解于乙腈/水(混合物4:1, 5mL)中,将反应混合物搅拌2小时。然后将混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,并用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相减压浓缩,获得呈黄色固体的残余物,从中移取一部分,将其通过制备型LC/MS (SunFire Prep C18, 5μm, 19x100 mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化。将所有溶剂冷冻干燥,获得呈白色固体的(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸(10)。

[1275] 产量:110mg(14%)。

[1276] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O 10:1, δ<sub>H</sub>): 8.69(s, 1H); 8.59(m, 3H); 8.36(s, 1H); 8.33(s, 1H); 4.13(m, 2H)。

[1277] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O 10:1, δ<sub>F</sub>): 63.16(s)。

[1278] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1279] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.34min。

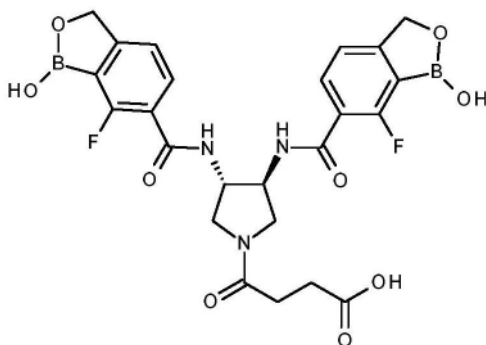
[1280] LC-MS m/z: 476.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1281] 实施例21

[1282] 4-((3S, 4S)-3, 4-双(7-氟-1-羟基-1, 3-二氢苯并[c][1, 2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺

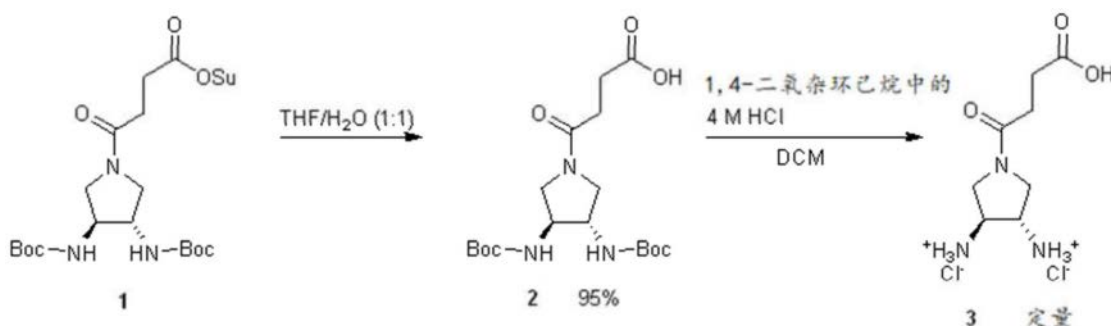
基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸

[1283]



[1284] 4-((3S,4S)-3,4-双(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸根据化学式25和化学式26所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。

[1285]



[1286] 化学式25

[1287] 将4-((3S,4S)-3,4-双((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(1,1.50g,3.01mmol)溶解于四氢呋喃/水混合物(1:1,10mL)中,并静置7天。将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并用水(2x50mL)和盐水(1x50mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干,得到呈白色固体的4-((3S,4S)-3,4-双((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸(2)。

[1288] 产量:1.15g(95%)。

[1289]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 5.58-5.45(m, 1H); 5.41-5.30(m, 1H); 4.12-3.80(m, 4H); 3.35-3.17(m, 2H); 2.76-2.39(m, 4H); 1.45(s, 18H)。

[1290] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

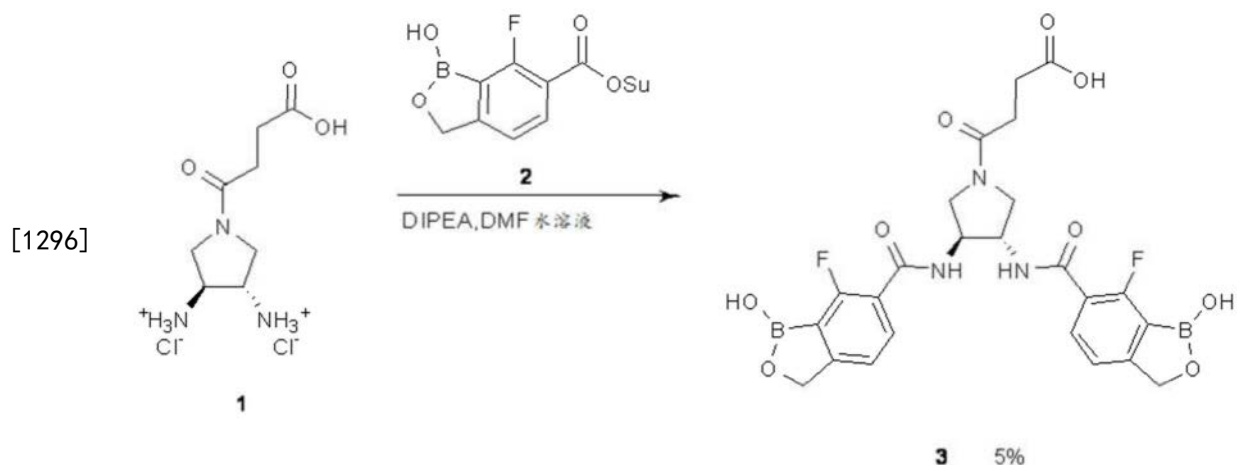
[1291] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA): 2.97min。

[1292] LC-MS  $m/z$ : 401.4( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1293] 将该酸(2,1.14g,2.83mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,并添加氯化氢在1,4-二氧杂环己烷中的4M溶液(20mL)。30分钟后,蒸发溶剂。将残余物重悬浮于二乙醚(10mL)中,倾析并真空干燥,产生呈浅褐色粉末的4-((3S,4S)-3,4-二氨基吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸二盐酸盐(3)。

[1294] 产量:0.78g(100%)。

[1295]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 4.33-4.17(m, 3H); 4.10-3.99(m, 1H); 3.92-3.83(m, 1H); 3.78-3.68(m, 1H); 2.67(s, 4H)。



[1297] 化学式26

[1298] 将4-((3S,4S)-3,4-二氨基吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸二盐酸盐(1,0.16g, 0.59mmol)溶解于水(3mL)中。然后添加N,N-二甲基甲酰胺(3mL)、N,N-二异丙基乙胺(0.51mL,2.95mmol)和7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(2,0.34g,1.17mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用1M盐酸水溶液酸化,并蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(40mL)中,并用水(2x20mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过制备型LC/MS(SunFire Prep C18,5 $\mu$ m, 19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物(3)。

[1299] 产量:16.0mg(5%)。

[1300] 总产量:16.0mg(5%)。

[1301]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):9.39(s,2H);8.73-8.63(m,2H);7.75-7.65(m,2H);7.34-7.27(m,2H);5.03(s,4H);4.63-4.48(m,2H);3.99-3.88(m,1H);3.82-3.72(m,1H);3.47-3.22(m,2H);2.47-2.39(m,4H)。

[1302] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

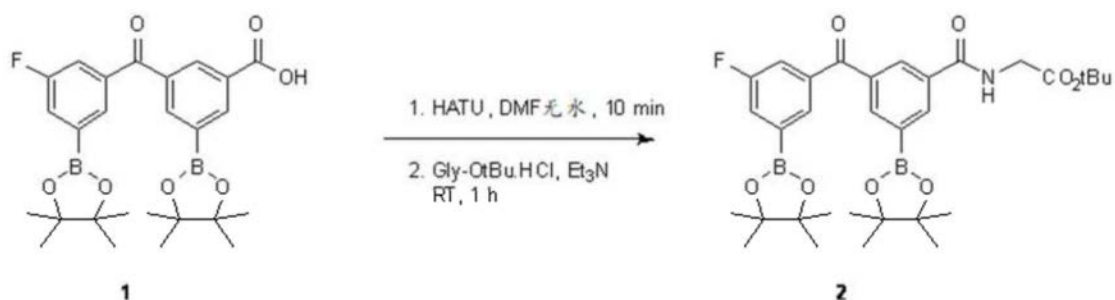
[1303] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.05min。

[1304] LC-MS m/z:557.0(M+H) $^+$ 。

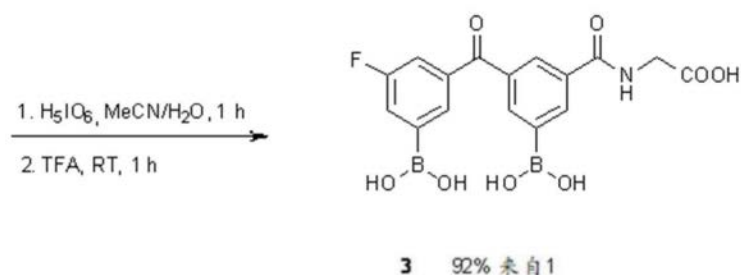
[1305] 实施例22

[1306] (3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸

[1307] (3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸根据化学式27所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1308]



[1309] 化学式27

[1310] 将3-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸(1,546mg,1.10mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,439mg,1.16mmol)溶解于无水DMF(5mL)中,并添加三乙胺(0.76mL,5.50mmol)。十分钟后,添加甘氨酸叔丁酯盐酸盐(277mg,1.65mmol),并将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。将反应混合物吸收在乙酸乙酯(25mL)中,并用0.5M盐酸水溶液(2x15mL)、5%氯化锂水溶液(2x15mL)、5%碳酸氢钾水溶液(1x15mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并蒸发,得到呈微黄色粉末的化合物2。将固体溶解于乙腈(6mL)和水(1.5mL)中,并添加过碘酸(912mg,4.00mmol)。一小时后,将反应混合物吸收在乙酸乙酯(25mL)中,并用水(2x15mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并蒸发,得到微黄色泡沫,将其溶解于三氟乙酸(5mL)中并搅拌一小时。真空除去挥发物,并将残余物与乙酸乙酯(3x15mL)共蒸发,得到米色固体,将其与二乙醚(5mL)和环己烷(5mL)一起研磨。通过过滤收集所得固体,用环己烷(2x5mL)洗涤,并真空干燥,得到呈无色固体的标题3-硼酸基-5-(3-硼酸基-5-氟苯甲酰基)苯甲酰基)甘氨酸(3)。

[1311] 产量:394mg(92%)。

[1312]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ):8.60(d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 1H);8.35(dd,  $J=8.2$ , 1.5Hz, 2H);8.04(s, 1H);7.80(ddd,  $J=9.2$ , 2.7, 0.8Hz, 1H);7.62-7.49(m, 1H);4.12(s, 2H)。

[1313] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

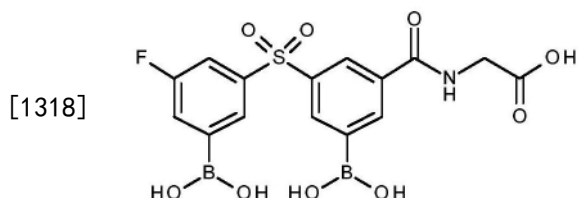
[1314] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水05:95至100:0+0.1%FA):3.11min。

[1315] LC-MS  $m/z$ :390.4( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 

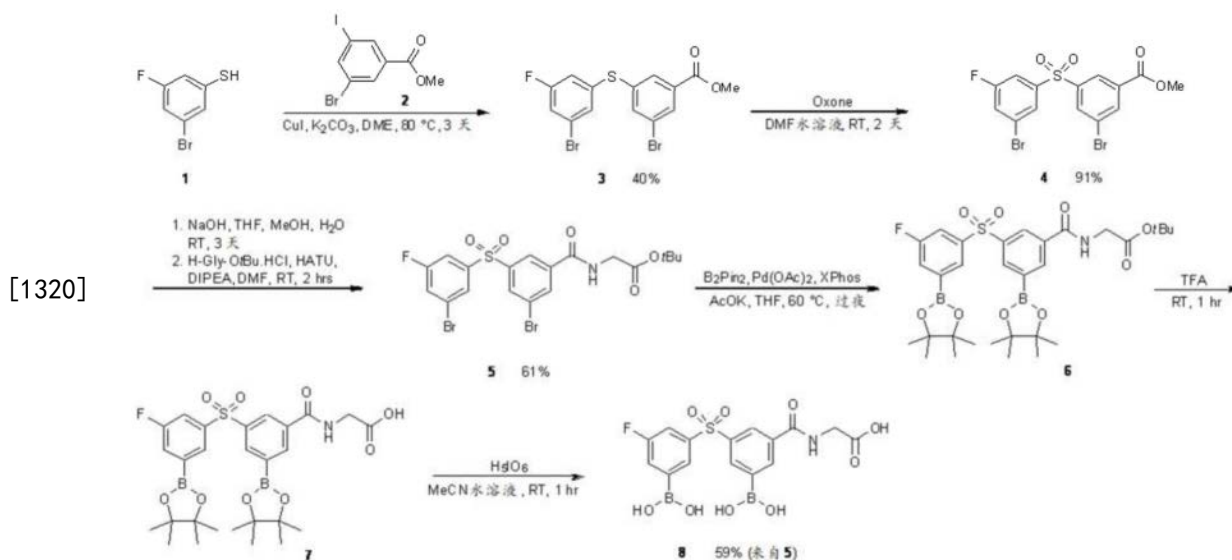
[1316] 实施例24

[1317] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸





[1319] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸根据化学式29所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1321] 化学式29

[1322] 将3-溴-5-氟苯硫酚(1, 1.55g, 7.49mmol)、3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(2, 2.81g, 8.24mmol)、碘化铜(I) (143mg, 749 $\mu$ mol)、碳酸钾(2.07g, 15.0mmol)和无水1,2-二甲氧基乙烷(30.0mL)的混合物在氩气下于80 $^{\circ}$ C加热一周末。将反应混合物冷却至室温；用乙酸乙酯(30mL)稀释；经Celite过滤并蒸发至干。将残余物再溶解于乙酸乙酯(100mL)中；用0.5M盐酸水溶液(50mL)、0.5M氢氧化钠水溶液(2x50mL)和0.5M盐酸水溶液(50mL)洗涤；经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm；洗脱液：环己烷/乙酸乙酯97:3)，得到呈淡黄色油的被3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(2)污染的3-溴-5-((3-溴-5-氟苯基)硫基)苯甲酸甲酯(3)。

[1323] 产量：2.54g(40%)。

[1324] 含量：50% ( $^1\text{H}$  NMR)。

[1325]  $R_F$  ( $\text{SiO}_2$ , 正己烷/乙酸乙酯9:1): 0.50。

[1326]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_H$ ): 8.13(m, 1H); 7.99(t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H); 7.70(t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 7.24(td,  $J=1.6$ 和 $0.6\text{Hz}$ , 1H); 7.16(ddd,  $J=8.0, 2.3$ 和 $1.7\text{Hz}$ , 1H); 6.93(ddd,  $J=8.5, 2.4$ 和 $1.6\text{Hz}$ , 1H); 3.94(s, 3H)。

[1327]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_F$ ): -108.98(s)。

[1328] LC-MS纯度：73% (UV 254nm)。

[1329] LC-MS  $R_t$  (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 3.47min。

[1330] LC-MS  $m/z$ : 421.3(M+H) $^+$ 。

[1331] 将过氧一硫酸钾(2.75g, 4.48mmol)添加至上述3-溴-5-((3-溴-5-氟苯基)磺基)苯甲酸甲酯(3, 50%, 2.53g, 2.99mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)和水(5mL)的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入另一份Oxone®(2.75g, 4.48mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂;随后将15%碳酸氢钾水溶液(60mL)和15%亚硫酸钠水溶液(60mL)加入残余物中,随后加入乙酸乙酯(300mL)。分离各相;有机相用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯95:5至9:1)纯化残余物,得到呈白色固体的3-溴-5-((3-溴-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酸甲酯(4)。

[1332] 产量:1.23g(91%)。

[1333]  $R_f$ (SiO<sub>2</sub>, 正己烷/乙酸乙酯9:1):0.20。

[1334] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.49(m, 1H); 8.40(dd, J=2.0和1.5Hz, 1H); 8.24(t, J=1.8Hz, 1H); 7.90(td, J=1.6和0.6Hz, 1H); 7.62(ddd, J=7.3, 2.3和1.6Hz, 1H); 7.50(ddd, J=7.7, 2.4和1.7Hz, 1H); 3.98(s, 3H)。

[1335] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_F$ ): -105.73(s)。

[1336] LC-MS纯度:100%(ELSD, UV 254nm)。

[1337] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 4.14min。

[1338] LC-MS m/z:453.2(M+H)+。

[1339] 将氢氧化钠(535mg, 13.4mmol)的水(10mL)溶液添加至3-溴-5-((3-溴-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酸甲酯(4, 1.21g, 2.68mmol)在四氢呋喃(20mL)和甲醇(10mL)中的溶液中,并将所得溶液在室温下搅拌一周末。将混合物在真空中浓缩;用1M盐酸水溶液(25mL)酸化,并用乙酸乙酯(50mL, 2x25mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将残余物溶解于无水N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中,随后添加1-((二甲基氨基)(二甲基亚氨基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(V)(HATU, 1.12g, 2.95mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.84mL, 10.7mmol)。将混合物在室温下搅拌5分钟;然后添加甘氨酸叔丁酯盐酸盐(483mg, 3.22mmol),并继续搅拌2小时。将反应混合物在0.5M盐酸水溶液(100mL)与乙酸乙酯(400mL)之间分配。分离各相,并将有机相用0.5M盐酸水溶液(100mL)、水(100mL)、5%碳酸钠水溶液(100mL)和盐水洗涤;经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯9:1)纯化残余物,得到呈无色泡沫的(3-溴-5-((3-溴-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(5)。

[1340] 产量:900mg(61%)。

[1341]  $R_f$ (SiO<sub>2</sub>, 正己烷/乙酸乙酯3:2):0.55。

[1342] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.26(t, J=1.6Hz, 1H); 8.20-8.16(m, 2H); 7.89(td, J=1.5和0.7Hz, 1H); 7.63-7.58(m, 1H); 7.52-7.47(m, 1H); 6.75(bs, 1H); 4.14(d, J=5.0Hz, 2H); 1.52(s, 9H)。

[1343] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_F$ ): -105.69(s)。

[1344] LC-MS纯度:100%(ELSD, UV 254nm)。

[1345] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 3.27min。

[1346] LC-MS  $m/z$ : 552.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1347] 向50mL反应烧瓶中装入乙酸钾(533mg, 5.43mmol), 并将该盐在110℃下真空干燥1小时。冷却至室温后, 用氩气回填反应烧瓶, 并装入(3-溴-5-((3-溴-5-氟苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(5,599mg, 1.09mmol)、乙酸钡(12.2mg, 54.0μmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 51.8mg, 109μmol)和双(频哪醇)二硼(607mg, 2.39mmol)。然后将反应烧瓶抽空并用氩气回填(重复该步骤两次), 用注射器加入无水四氢呋喃(7mL), 将烧瓶浸入预热至60℃的油浴中。将反应混合物在60℃下搅拌20小时, 然后冷却至环境温度, 用二氯甲烷(7mL)稀释, 通过覆盖有Celite S的短硅胶塞过滤, 并用二氯甲烷(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩, 得到呈黄色泡沫的粗品(3-((3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(6)。

[1348] 产量: 772mg(粗产物)。

[1349]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 正己烷/乙酸乙酯3:2): 0.15。

[1350] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.53-8.47 (m, 2H); 8.35 (dd, J=1.7和1.0Hz, 1H); 8.17 (dd, J=1.7和0.8Hz, 1H); 7.76-7.71 (m, 1H); 7.70-7.64 (m, 1H); 6.75 (t, J=4.9Hz, 1H); 4.15 (d, J=5.0Hz, 2H); 1.51 (s, 9H); 1.36 (s, 12H); 1.34 (s, 12H)。

[1351] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>F</sub>): -110.47 (s)。

[1352] LC-MS纯度: 96% (ELSD)。

[1353] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 4.69min。

[1354] LC-MS  $m/z$ : 646.7 (M+H)<sup>+</sup>。

[1355] 将上述粗品(3-((3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(6, 772mg, <1.09mmol)和三氟乙酸(8.00mL)的混合物在室温下搅拌1hr。将混合物在真空中蒸发至干, 并将残余物从二氯甲烷(5x10mL)中蒸发, 得到呈黄色泡沫的粗品(3-((3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)甘氨酸(7)。

[1356] 产量: 791mg(粗产物)。

[1357] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.54-8.48 (m, 2H); 8.43 (m, 1H); 8.16 (dd, J=1.7和0.8Hz, 1H); 7.76-7.71 (m, 1H); 7.70-7.65 (m, 1H); 7.39 (t, J=5.3Hz, 1H); 4.34 (d, J=5.3Hz, 2H); 1.36 (s, 12H); 1.34 (s, 12H)。

[1358] LC-MS纯度: 85% (ELSD)。

[1359] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 3.16min。

[1360] LC-MS  $m/z$ : 590.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1361] 将上述粗品(3-((3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)甘氨酸(7, 791mg, <1.09mmol)在乙腈(6.5mL)中的溶液用水(1.3mL)稀释, 随后添加过碘酸(991mg, 4.35mmol)。将所得混合物搅拌1hr; 然后将其在乙酸乙酯(80mL)与水(20mL)之间分配。分离各相; 有机

相用盐水 (2x20mL) 洗涤; 经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将残余物溶解于最少量的湿乙酸乙酯 (3mL) 中, 并将所得溶液缓慢加入冷却至 0℃ 的搅拌的正己烷 (50mL) 中。倾析出沉淀的固体并干燥, 得到 472mg 粗产物 (8)。通过制备型 LC/MS (Synergi Polar-RP 80, 4μm, 150x21.2mm, 乙腈/水 0:100 至 100:0+0.1%FA) 纯化一部分该固体 (8, 172mg)。合并纯级分并冷冻干燥, 得到呈白色粉末的标题化合物 (8)。

[1362] 产量: 100mg (59%)。

[1363]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 乙腈/水/甲酸 89:10:1): 0.25。

[1364] <sup>1</sup>H NMR 谱 (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+DC1, δ<sub>H</sub>): 8.55 (dd, J=1.7 和 1.2Hz, 1H); 8.50 (dd, J=1.8 和 1.1Hz, 1H); 8.47 (t, J=1.8Hz, 1H); 8.23 (dd, J=1.7 和 0.7Hz, 1H); 7.90-7.85 (m, 1H); 7.85-7.79 (m, 1H); 3.93 (s, 2H)。

[1365] <sup>19</sup>F NMR 谱 (282MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+DC1, δ<sub>F</sub>): -110.92 (s)。

[1366] LC-MS 纯度: 100% (ELSD, UV 254nm)。

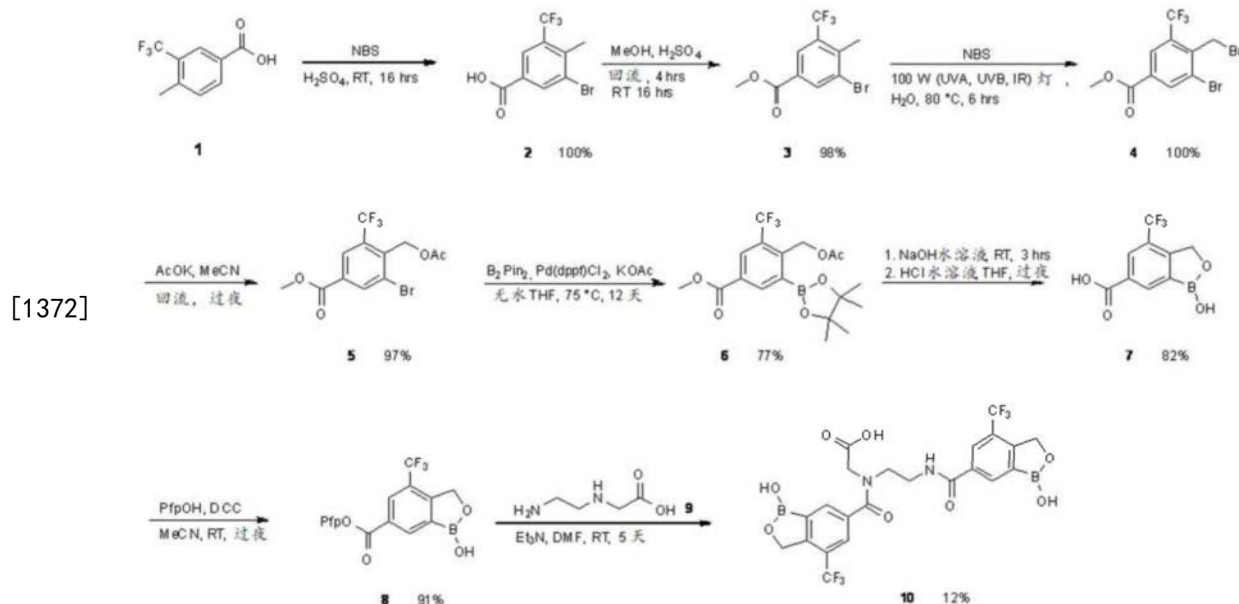
[1367] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水 5:95 至 100:0+0.1%FA): 3.12min。

[1368] LC-MS m/z: 426.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1369] 实施例 25

[1370] N-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸

[1371] N-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式 30 所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1373] 化学式 30

[1374] 将 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (NBS, 34.9g, 196mmol) 添加至 3-三氟甲基-4-甲基苯甲酸 (1, 40.0g, 196mmol) 的浓硫酸 (400mL) 溶液中, 并将反应混合物在环境温度下搅拌 16 小时。然后将反应混合物倒入冰-水 (2L) 中。滤出所得沉淀物, 用水 (500mL) 洗涤, 并溶解于乙酸乙酯 (400mL) 中; 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到呈白色固体的 3-溴-4-甲基-5-三氟甲

基苯甲酸(2)。

[1375] 产量:55.4g(100%)。

[1376]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 13.71 (bs, 1H); 8.35 (d,  $J=0.4\text{Hz}$ , 1H); 8.15 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H); 2.56 (s, 3H)。

[1377] 将浓硫酸(24mL)添加至3-溴-4-甲基-5-三氟甲基苯甲酸(2, 35.0g, 124mmol)的甲醇(500mL)溶液中, 将反应混合物在回流下搅拌4小时, 并在环境温度下搅拌16小时。然后将反应混合物减压蒸发, 溶解于二乙醚(250mL)中, 用水(2x100mL)和饱和碳酸钾溶液(100mL)与盐水(100mL)的混合物萃取。分离有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到呈白色固体的3-溴-4-甲基-5-三氟甲基苯甲酸甲酯(3)。

[1378] 产量:36g(98%)。

[1379]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.36 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H); 8.13 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H); 3.90 (s, 3H); 2.55 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 3H)。

[1380] 将1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS, 32.3g, 181mmol)和3-溴-4-甲基-5-三氟甲基苯甲酸甲酯(3, 35.9g, 121mmol)在水(300mL)中的悬浮液在100W灯泡下于80℃搅拌6小时。用二乙醚(2x200mL)萃取反应混合物。用盐水(150mL)洗涤有机层。分离有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到呈黄色固体的3-溴-4-溴甲基-5-三氟甲基苯甲酸甲酯(4)。

[1381] 产量:45.5g(100%)。

[1382]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.47 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H); 8.31 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H); 4.75 (s, 2H); 3.98 (s, 3H)。

[1383] 将3-溴-4-溴甲基-5-三氟甲基苯甲酸酯(4, 45.5g, 121mmol)和乙酸钾(23.7g, 142mmol)在乙腈(0.5L)中的溶液在75℃下搅拌过夜。将悬浮液通过棉绒过滤并蒸发, 将粗产物溶解于二氯甲烷中, 并再次过滤。蒸发得到呈白色固体的3-溴-4-(乙酰氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(5)。

[1384] 产量:41.6g(97%)。

[1385]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.49 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H); 8.34 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H); 5.37 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 2.11 (s, 3H)。

[1386] 将3-溴-4-乙酰基甲基-5-三氟甲基苯甲酸甲酯(5, 40.5g, 114mmol)、双(频哪醇)二硼(31.9g, 126mmol)、乙酸钾(33.6g, 343mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(2.50g, 3.42mmol)在无水四氢呋喃(500mL)中的溶液在氩气氛下于75℃搅拌12天。然后将反应混合物冷却至环境温度, 过滤并蒸发。通过硅胶(Silicagel, 0.063-0.200mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯8:1)过滤粗产物, 得到4-(乙酰氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(6)。

[1387] 产量:35.3g(77%)。

[1388]  $R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯8:1): 0.40。

[1389]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.65 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 5.48 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 2.05 (s, 3H); 1.36 (s, 12H)。

[1390] 将4-(乙酰氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(6, 34.0g, 84.6mmol)和氢氧化钠(17.0g, 425mmol)在水(300mL)中的溶液在环境温度下搅拌3小时。然后加入盐酸(35%, 37mL)的水(100mL)溶液以将pH降低至1。

将反应混合物搅拌过夜。将沉淀物过滤并干燥,得到呈白色固体的1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7)。

[1391] 产量:17.0g(82%)。

[1392]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):13.47(bs,1H);9.66(s,1H);8.62(s,1H);8.24(s,1H);5.22(s,2H)。

[1393] 将2,3,4,5,6-五氟苯酚(497mg,2.70mmol)、1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7,665mg,2.70mmol)和N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC,556mg,2.70mmol)在乙腈(15mL)中的溶液在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物过滤,用乙腈洗涤并蒸发,得到呈白色固体的1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(8)。

[1394] 产量:1.00g(91%)。

[1395]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):9.79(s,1H);8.86(s,1H);8.46(s,1H);5.30(s,2H)。

[1396] 将1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(8,850mg,2.06mmol)、(2-氨基乙基)甘氨酸(9,122mg,1.03mmol)和三乙胺(1.15mL,8.27mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的溶液在环境温度下搅拌5天。然后将反应混合物蒸发,并将粗产物10通过短硅胶垫过滤(洗脱液:二氯甲烷/甲醇10:1至4:1),通过制备型HPLC(SunFire Prep C18,5 $\mu\text{m}$ ,19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化,并冷冻干燥成呈白色固体的N-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸(10)。

[1397] 产量:70.0mg(12%)。

[1398]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):12.91(bs,1H);9.91-9.40(m,2H);9.02-8.65(m,1H);8.67-7.41(m,4H);5.28-5.03(m,4H);4.37-3.90(m,2H);3.79-3.42(m,4H)。

[1399] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

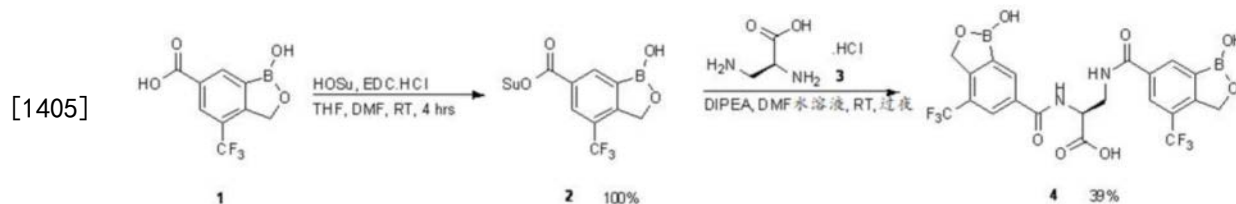
[1400] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.63min。

[1401] LC-MS m/z:575.5(M+H) $^+$ 。

[1402] 实施例26

[1403] (S)-2,3-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸

[1404] (S)-2,3-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸根据化学式31所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1406] 化学式31

[1407] 将1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(1,3.50g, 14.2mmol)、N-羟基琥珀酰亚胺(1.64g, 14.2mmol)和1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(2.72g, 14.2mmol)在四氢呋喃(70mL)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中在环境温度下搅拌4小时。将反应混合物蒸发,并用乙酸乙酯(3x100mL)和1M盐酸水溶液(100mL)萃取。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈白色固体的1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(2)。

[1408] 产量:4.87g(100%)。

[1409] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1410] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 2.32min。

[1411] LC-MS m/z: 344.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1412] 将得到的1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(2, 515mg, 1.50mmol)、(S)-2,3-二氨基丙酸盐(3, 98.0mg, 0.70mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.75mL, 4.20mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)和水(4mL)中的溶液在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物蒸发,通过制备型HPLC (SunFire Prep C18, 5μm, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的(S)-2,3-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酸(4)。

[1413] 产量:153mg(39%)。

[1414] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 12.90 (bs, 1H); 9.62 (d, J=4.2Hz, 2H); 9.10 (d, J=8.1Hz, 1H); 8.99 (t, J=5.2Hz, 1H); 8.50 (d, J=15.0Hz, 2H); 8.25 (d, J=21.1Hz, 2H); 5.21 (d, J=5.5Hz, 4H); 4.84-4.63 (m, 1H); 3.99-3.81 (m, 1H); 3.79-3.59 (m, 1H)。

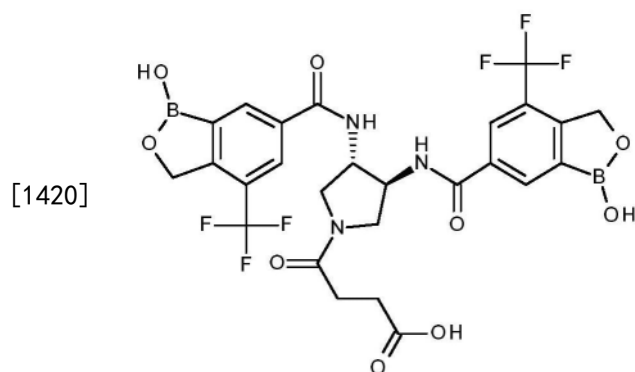
[1415] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1416] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.70min。

[1417] LC-MS m/z: 561.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1418] 实施例27

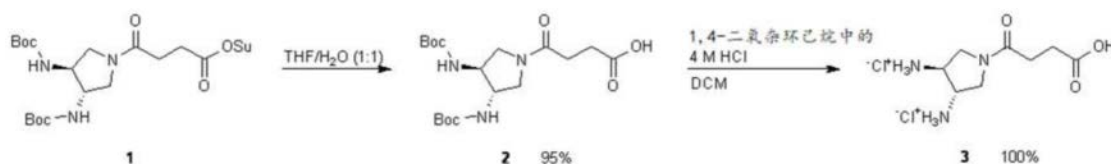
[1419] 4-((3S,4S)-3,4-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸



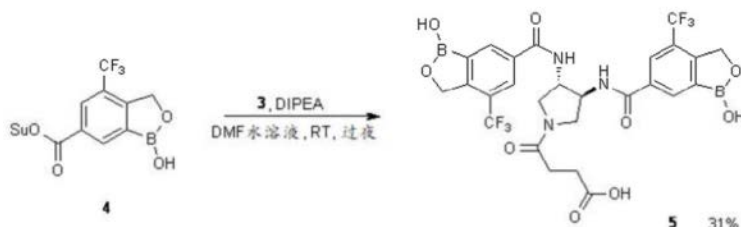
[1421] 4-((3S,4S)-3,4-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸根据化学式32所示的反应方案并按照以下所述的



程序合成。



[1422]



[1423] 化学式32

[1424] 将4-((3S,4S)-3,4-双((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(1.6.57g,13.2mmol)溶解于四氢呋喃/水混合物(1:1,100mL)中,并静置5天。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,并用1M盐酸水溶液(1x100mL)、水(2x100mL)和盐水(1x100mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干,得到呈白色固体的4-((3S,4S)-3,4-双((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸(2)。

[1425] 产量:4.60g(95%)。

[1426]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 5.54-5.43(m, 1H); 5.37-5.24(m, 1H); 4.11-3.80(m, 4H); 3.33-3.17(m, 2H); 2.74-2.42(m, 4H); 1.45(s, 18H)。

[1427] 将该酸(2,4.59g,11.4mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中,并添加氯化氢在1,4-二氧杂环己烷中的4M溶液(100mL)。30分钟后,蒸发溶剂。将残余物重悬浮于乙酸乙酯(100mL)中,过滤不溶性物质,用乙酸乙酯洗涤,并真空干燥,产生呈白色粉末的4-((3S,4S)-3,4-二氨基吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸二盐酸盐(3)。

[1428] 产量:3.33g(100%)。

[1429]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 4.32-4.17(m, 3H); 4.09-3.99(m, 1H); 3.91-3.84(m, 1H); 3.77-3.68(m, 1H); 2.67(s, 4H)。

[1430] 将4-((3S,4S)-3,4-二氨基吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸二盐酸盐(3,137mg,0.50mmol)、1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(4,343mg,1.00mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.54mL,3.00mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(12mL)和水(3mL)中的溶液在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物蒸发,通过制备型HPLC(SunFire Prep C18,5 $\mu\text{m}$ ,19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的4-((3S,4S)-3,4-双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸(5)。

[1431] 产量:103mg(31%)。

[1432]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 12.12(bs, 1H); 9.63(s, 2H); 9.01(dd,  $J=10.2$ 和7.2Hz, 2H); 8.48(s, 2H); 8.23(s, 2H); 5.20(s, 4H); 4.82-4.55(m, 2H); 4.01(dd,  $J=10.4$ 和6.3Hz, 1H); 3.86(dd,  $J=12.3$ 和7.0Hz, 1H); 3.50(dd,  $J=10.7$ 和7.4Hz, 2H); 2.49-2.37(m, 4H)。



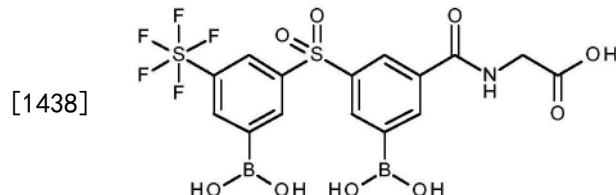
[1433] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1434] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.66min。

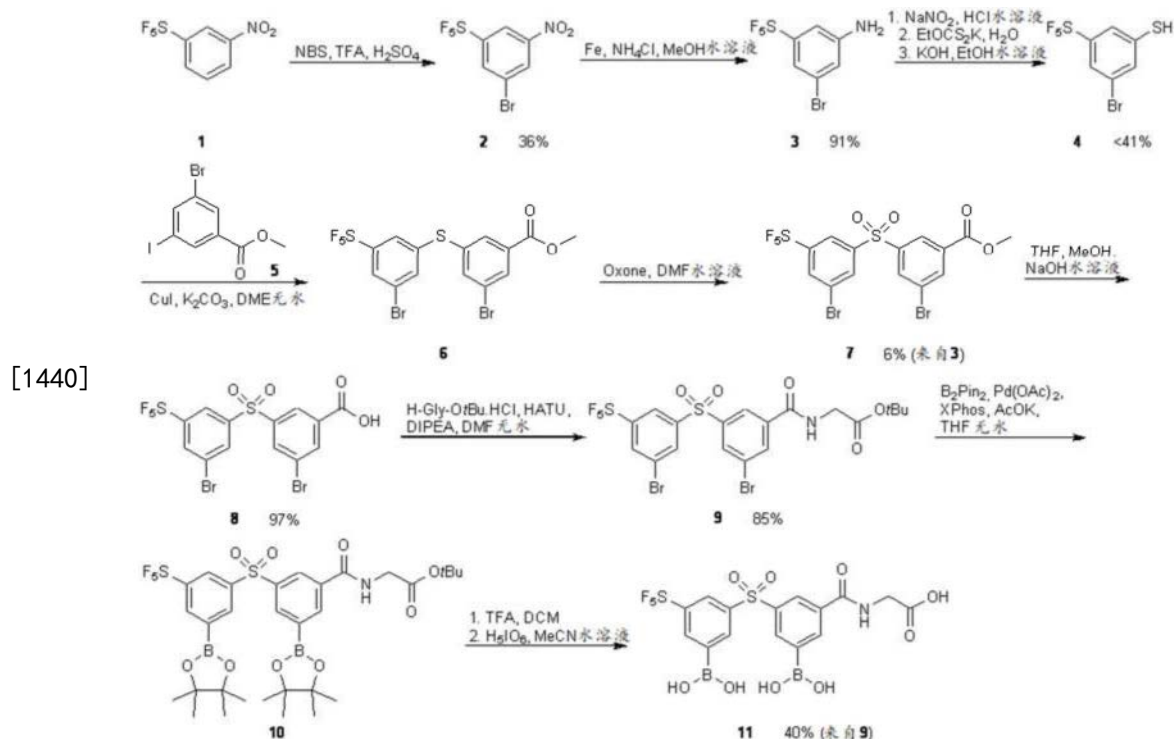
[1435] LC-MS  $m/z$ : 658.7 (M+H)<sup>+</sup>。

[1436] 实施例28

[1437] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸



[1439] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)-苯甲酰基)甘氨酸根据化学式33所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1441] 化学式33

[1442] 在8小时期间,在40℃下,将N-溴代琥珀酰亚胺(25.2g,142mmol)以十等份添加至五氟(3-硝基苯基)- $\lambda^6$ -硫烷(1,23.3g,93.5mmol)、三氟乙酸(75mL)和98%硫酸(25mL)的混合物中。将反应混合物在40℃下搅拌过夜。然后将混合物在乙酸乙酯(0.5L)与冰冷的水(1L)之间分配。有机相用10%碳酸钾水溶液(1L)、10%亚硫酸钠水溶液(1L)和盐水(1L)洗涤,之后经无水硫酸镁干燥。真空除去溶剂,并将残余物通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯100:0至90:10)纯化两次,得到呈微黄色结晶固体的(3-溴-5-硝基苯基)五氟- $\lambda^6$ -硫烷(2)。

[1443] 产量:10.9g(36%)。

[1444] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.62-8.51(m, 2H); 8.24(t, J=1.7Hz, 1H)。

[1445] 将(3-溴-5-硝基苯基)五氟- $\lambda^6$ -硫烷(2, 5.88g, 17.9mmol)、铁(5.01g, 89.6mmol)

和氯化铵(9.59g,179mmol)在甲醇/水(2:1,36mL)中的充分脱气的混合物在氩气氛下加热至90℃保持1.5小时。通过过滤除去不溶物,并减压除去挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(400mL)中,并用盐水(2x500mL)洗涤,之后经无水硫酸镁干燥。真空除去溶剂,并通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯10:0至9:1)纯化残余物,得到呈微黄色结晶固体的3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯胺(3)。

[1446] 产量:4.86g(91%)。

[1447]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.25(t, J=1.7Hz, 1H); 7.02-6.89(m, 2H); 3.95(bs, 2H)。

[1448] 在0℃下,将亚硝酸钠(915mg,13.2mmol)的水(10mL)溶液逐滴加入3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯胺(3,3.76g,12.6mmol)和35%盐酸(3.5mL)在水(10mL)中的混合物中。将混合物在0℃下再搅拌30分钟。然后在50℃下将该溶液添加至0-乙基二硫代碳酸钾(5.05g,31.5mmol)的水(50mL)溶液中,将其加热并再搅拌60分钟。将混合物冷却至室温,并用乙酸乙酯(300mL)萃取。有机相用10%氢氧化钠水溶液(500mL)、盐水(500mL)、0.5M水溶液盐酸(500mL)和盐水(500mL)洗涤,之后经无水硫酸镁干燥。减压除去挥发物。将残余物溶解于乙醇(50mL)中,并添加氢氧化钾(7.08g,126mmol)的水(50mL)溶液。将所得混合物加热至80℃保持12小时。减压除去挥发物。将残余物用水(350mL)稀释,并用二乙醚(500mL)洗涤。水相用35%盐酸酸化至pH 1,然后用乙酸乙酯(500mL)萃取。有机相用盐水(2x500mL)洗涤,之后经无水硫酸镁干燥。真空除去溶剂,并通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷)纯化残余物,得到呈无色结晶固体的被未鉴定的不可分离的杂质污染的3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯硫酚(4)。

[1449] 产量:1.64g(<41%)。

[1450]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.70-7.65(m, 1H); 7.62-7.35(m, 2H); 3.69(s, 1H)。

[1451] 将3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯硫酚(4,1.62g,5.14mmol)、3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(5,1.75g,5.14mmol)、碘化铜(I)(98.0mg,0.51mol)、碳酸钾(1.42g,10.3mmol)和无水1,2-二甲氧基乙烷(20mL)的混合物在氩气下于80℃加热48小时。将反应混合物冷却至室温;用乙酸乙酯(30mL)稀释;经Celite过滤并蒸发至干。将残余物溶解于乙酸乙酯(250mL)中;用1M盐酸水溶液(250mL)和盐水(250mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯100:0至98:2),得到呈淡黄色油的被3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(5)污染的3-溴-5-((3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)硫基)苯甲酸甲酯(6)。

[1452] 产量:1.46g。

[1453] 含量:~60% ( $^1\text{H}$  NMR)。

[1454]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.16(t, J=1.7Hz, 1H); 8.01(t, J=1.7Hz, 1H); 7.79(t, J=1.7Hz, 1H); 7.72(t, J=1.7Hz, 1H); 7.63(t, J=1.7Hz, 1H); 7.51(s, 1H); 3.94(s, 3H)。

[1455] 将过氧一硫酸钾(2.52g,4.10mmol)添加至3-溴-5-((3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)硫基)苯甲酸甲酯(6,1.45g,<2.74mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)和水(5mL)的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加另一份过氧一硫酸钾(2.52g,4.10mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂;随后向残余物中加入15%碳酸氢钾水溶

液(60mL)和15%亚硫酸钠水溶液(60mL),随后加入乙酸乙酯(300mL)。分离各相;有机相用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯100:0至95:5)纯化残余物,得到呈白色固体的3-溴-5-((3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酸甲酯(7)。

[1456] 产量:421mg(6%from 3)。

[1457]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.54-8.48(m, 1H); 8.45-8.40(m, 1H); 8.28(t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 8.26(t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 8.21(t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H); 8.12(t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H); 3.99(s, 3H)。

[1458] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1459] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 2.25min。

[1460] LC-MS m/z:未发现质量。

[1461] 将氢氧化钠(169mg, 4.22mmol)的水(10mL)溶液添加至3-溴-5-((3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酸甲酯(7, 472mg, 10.9mmol)在四氢呋喃/甲醇(2:1, 30mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌20小时。减压除去挥发物。将残余物用1M盐酸水溶液(100mL)酸化,并用乙酸乙酯(2x150mL)萃取。合并的有机相用盐水(250mL)洗涤,之后经无水硫酸镁干燥。真空除去溶剂,得到呈微黄色固体的3-溴-5-((3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酸(8),其用于下一步而无需进一步纯化。

[1462] 产量:448mg(97%)。

[1463]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.57(t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H); 8.50-8.46(m, 1H); 8.33-8.28(m, 2H); 8.23(t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H); 8.13(t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H)。

[1464] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1465] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 4.82min。

[1466] LC-MS m/z:未发现质量。

[1467] 将3-溴-5-((3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酸(8, 448mg, 0.82mmol)、甘氨酸叔丁酯盐酸盐(166mg, 0.99mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.57mL, 3.29mmol)和1-((二甲基氨基)(二甲基亚氨基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(V)(HATU, 344mg, 0.91mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将混合物在乙酸乙酯(150mL)与0.5M盐酸水溶液(150mL)之间分配。有机相用盐水(150mL)洗涤,之后经无水硫酸镁干燥。真空除去溶剂,并通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯95:5至9:1)纯化残余物,得到呈无色泡沫的(3-溴-5-((3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(9)。

[1468] 产量:462mg(85%)。

[1469]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.28(s, 2H); 8.24-8.16(m, 3H); 8.12(t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 6.70(t,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H); 4.14(d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H); 1.52(s, 9H)。

[1470] LC-MS纯度:100%(ELSD), 100%(UV, 254nm)。

[1471] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 3.27min。

[1472] LC-MS  $m/z$ : 604.2 ( $M-tBu$ )<sup>+</sup>。

[1473] 将(3-溴-5-((3-溴-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(9, 444mg, 0.67mmol)、乙酸钡(8.00mg, 34.0 $\mu$ mol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos, 32.0mg, 67.0 $\mu$ mol)、双(频哪醇)二硼(376mg, 1.48mmol)和乙酸钾(330mg, 3.36mmol)在无水四氢呋喃(25mL)中的混合物在氩气氛下于60℃加热23小时。将混合物冷却至室温,用二氯甲烷(200mL)稀释,并通过短硅胶塞(Silicagel 60, 0.040-0.060mm;洗脱液:二氯甲烷)。减压除去溶剂,得到呈淡褐色泡沫的粗品(3-((3-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(10)。将其溶解于二氯甲烷(15mL)中,并添加三氟乙酸(15mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。减压除去挥发物。将残余物溶解于水性乙腈溶液(3:1, 50mL)中,并添加过碘酸(617mg, 2.70mmol)。将所得混合物在室温下搅拌一小时。减压除去挥发物,并将残余物在乙酸乙酯(250mL)与水(250mL)之间分配。有机相用盐水(250mL)洗涤,之后经无水硫酸镁干燥。真空除去溶剂,并将残余物通过制备型LC/MS(SunFire PrepC18, 5 $\mu$ m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化两次。将含有产物的级分冷冻干燥,得到呈白色固体的(3-硼酸基-5-((3-硼酸基-5-(五氟- $\lambda^6$ -硫基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸(11)。

[1474] 产量:142mg(40%)。

[1475] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ +一滴在D<sub>2</sub>O中的20%DCI,  $\delta_H$ ): 8.67(s, 1H); 8.62-8.52(m, 3H); 8.52-8.47(m, 1H); 8.41-8.34(m, 1H); 3.94(s, 2H)。

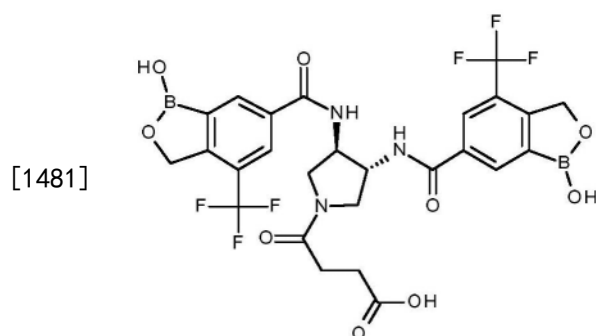
[1476] LC-MS纯度:100%(ELSD), 100%(UV, 254nm)。

[1477] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.44min。

[1478] LC-MS  $m/z$ : 534.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[1479] 实施例29

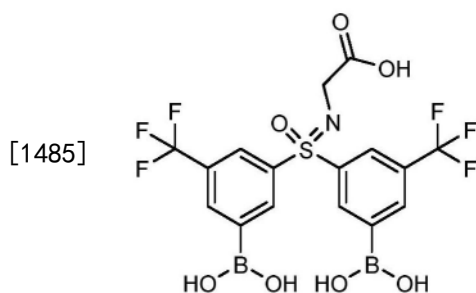
[1480] 4-[(3R,4R)-3,4-双[[1-羟基-4-(三氟甲基)-3H-2,1-苯并氧杂硼戊环-6-羰基]氨基]吡咯烷-1-基]-4-氧代丁酸



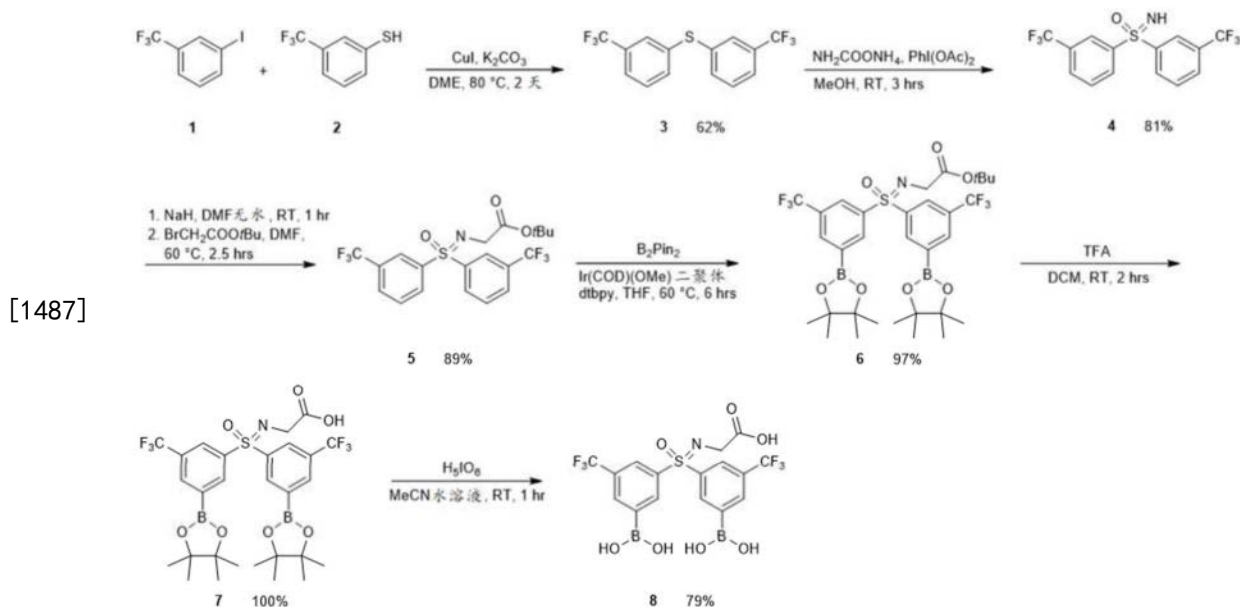
[1482] 4-[(3R,4R)-3,4-双[[1-羟基-4-(三氟甲基)-3H-2,1-苯并氧杂硼戊环-6-羰基]氨基]吡咯烷-1-基]-4-氧代丁酸与实施例27化合物类似地由4-((3R,4R)-3,4-双((叔丁氧羰基)氨基)-吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酸制备。

[1483] 实施例30

[1484] 2-((双(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸



[1486] 2-((双(3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)(氧代)-λ6-硫代)氨基)乙酸根据化学式34所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1488] 化学式34

[1489] 将1-碘-3-(三氟甲基)-苯(1,5.44g,20.0mmol)、3-(三氟甲基)-苯硫酚(2,4.28g,24.0mmol)、碘化铜(I)(380mg,2.00mmol)、碳酸钾(6.63g,48.0mmol)和无水1,2-二甲氧基乙烷(40mL)的混合物在氩气下于80℃加热两天。将反应混合物冷却至室温；用乙酸乙酯(80mL)稀释；经Celite过滤并蒸发至干。将残余物再溶解于乙酸乙酯(300mL)中；用水(100mL)、5%碳酸钠水溶液(2x100mL)和1M盐酸水溶液(50mL)洗涤；经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将残余物(被不想要的二芳基二硫化物污染)溶解于乙酸(80mL)中。添加锌粉(7.00g)，并将混合物在60℃下加热3小时；然后将其冷却至室温，用甲苯(80mL)稀释，经Celite过滤并蒸发至干。将残余物在甲苯(300mL)与水(150mL)之间分配。分离各相，有机相用1M氢氧化钠水溶液(2x200mL)和盐水(100mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm；洗脱液：环己烷)，得到呈无色液体的双(3-(三氟甲基)苯基)硫烷(3)。

[1490] 产量：4.01g(62%)。

[1491]  $R_f$ (SiO<sub>2</sub>,环己烷/乙酸乙酯95:5):0.50。

[1492] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz,CDCl<sub>3</sub>,δ<sub>H</sub>):7.65-7.61(m,2H);7.58-7.42(m,6H)。

[1493] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz,CDCl<sub>3</sub>,δ<sub>F</sub>):-62.90(s)。

[1494] LC-MS纯度:93%(UV 254nm)。

[1495] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 2.96min。

[1496] LC-MS m/z: 323.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1497] 将(二乙酰氧基碘)苯(9.82g, 30.5mmol)添加至双(3-(三氟甲基)苯基)硫烷(3, 3.93g, 12.2mmol)和氨基甲酸铵(1.90g, 24.4mmol)在甲醇(24.4mL)中的混合物中。将所得淡黄色溶液在室温下搅拌3小时, 然后将其真空蒸发至干。将碳酸氢钾(20g)和硫代硫酸钠(20g)在水(200mL)中的溶液添加至残余物中, 随后添加乙酸乙酯(200mL)。分离各相, 有机相用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并有机级分, 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯99:1至70:30)纯化残余物, 得到呈淡黄色油的亚氨基双(3-(三氟甲基)苯基)-λ<sup>6</sup>-亚砷(4)。

[1498] 产量: 3.50g (81%)。

[1499] R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, 正己烷/乙酸乙酯1:1): 0.50。

[1500] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.37-8.34(m, 2H); 8.29-8.24(m, 2H); 7.88-7.81(m, 2H); 7.73-7.65(m, 2H); 3.28(bs, 1H)。

[1501] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>F</sub>): -62.78(s)。

[1502] LC-MS纯度: 100% (ELSD, UV 254nm)。

[1503] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 3.53min。

[1504] LC-MS m/z: 354.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1505] 将氢化钠(在矿物油中的60%分散液, 310mg, 7.75mmol)添加至亚氨基双(3-(三氟甲基)苯基)-λ<sup>6</sup>-亚砷(4, 2.49g, 7.05mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌1小时。添加溴乙酸叔丁酯(2.36mL, 10.6mmol); 将混合物加热至60℃, 并在该温度下搅拌2.5小时。将混合物冷却至室温, 并在10%硫酸氢钠水溶液(300mL)与乙酸乙酯(600mL)之间分配。将分离的有机层用水(3x200mL)和盐水(100mL)洗涤; 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯99:1至70:30)纯化残余物, 产生呈白色固体的2-((氧代双(3-(三氟甲基)苯基)-λ<sup>6</sup>-硫代)氨基)乙酸叔丁酯(5)。

[1506] 产量: 2.94g (89%)。

[1507] R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, 正己烷/乙酸乙酯1:1): 0.55。

[1508] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.34(s, 2H); 8.28(d, J=7.9Hz, 2H); 7.83(d, J=7.9Hz, 2H); 7.67(t, J=7.9, 2H); 3.77(s, 2H); 1.48(s, 9H)。

[1509] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>F</sub>): -62.77(s)。

[1510] LC-MS纯度: 100% (ELSD, UV 254nm)。

[1511] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 4.62min。

[1512] LC-MS m/z: 468.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1513] 在氩气下, 将2-((氧代双(3-(三氟甲基)苯基)-λ<sup>6</sup>-硫代)氨基)乙酸叔丁酯(5, 501mg, 1.07mmol)、双(频哪醇)二硼(680mg, 2.68mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(21.0mg, 0.03mmol)和4,4-二-叔丁基-2,2-二吡啶基(20.0mg, 0.08mmol)溶解于脱气

的四氢呋喃(3mL)中。使所得混合物升温至60℃,并在该温度下加热6小时。将混合物蒸发至干;并且通过快速急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:二氯甲烷)纯化残余物,得到呈灰白色泡沫的2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(6)。

[1514] 产量:748mg(97%)。

[1515]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.59(s, 2H); 8.42(s, 2H); 8.21(s, 2H); 3.76(s, 2H); 1.51(s, 9H); 1.36(s, 12H); 1.35(s, 12H)。

[1516]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -62.59(s)。

[1517] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1518] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水85:15至100:0+0.1%FA): 1.32min(M-2x频哪醇), 1.65(M-频哪醇), 5.11min(M)。

[1519] LC-MS m/z: 556.6(M-2x频哪醇+H) $^+$ , 638.8(M-频哪醇+H) $^+$ , 721.0(M+H) $^+$ 。

[1520] 将三氟乙酸(6mL)添加至2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(6, 735mg, 1.02mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在真空中蒸发至干,并将残余物从二氯甲烷(5x10mL)中蒸发,得到呈灰白色泡沫的2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(7)。

[1521] 产量:678mg(100%)。

[1522]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.54(s, 2H); 8.33(s, 2H); 8.27(s, 2H); 3.85(s, 2H); 1.37(s, 12H); 1.37(s, 12H)。

[1523]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -62.68(s)。

[1524] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1525] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水85:15至100:0+0.1%FA): 0.67min(M-2x频哪醇), 0.84(M-频哪醇), 2.04min(M)。

[1526] LC-MS m/z: 550.5(M-2x频哪醇+H) $^+$ , 582.7(M-频哪醇+H) $^+$ , 664.8(M+H) $^+$ 。

[1527] 将2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(7, 568mg, 856 $\mu\text{mol}$ )的乙腈(6mL)溶液用水(2.4mL)稀释,随后添加过碘酸(780mg, 3.42mmol)。将所得混合物搅拌1小时;然后将其在乙酸乙酯(120mL)与水(30mL)之间分配。分离各相;有机相用盐水(2x30mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将残余物溶解于0.5M氢氧化钠水溶液(30mL)中,并用二氯甲烷(3x40mL)洗涤。将水层用1M盐酸水溶液(30mL)酸化,并用乙酸乙酯(2x60mL)萃取。合并乙酸乙酯萃取物,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩直到产物开始沉淀(大约10mL体积)。将悬浮液用正己烷(50mL)稀释,并置于冰箱中30分钟。通过过滤收集沉淀物,用正己烷(3x5mL)洗涤,真空干燥,并溶解于50%乙腈水溶液(60mL)中。将所得溶液冷冻干燥,得到呈白色粉末的标题化合物(8)。

[1528] 产量:338mg(79%)。

[1529]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{DCl}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.60(s, 2H); 8.35(s, 4H); 3.70(s, 2H)。

[1530]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{DCl}$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -61.24(s)。

[1531] LC-MS纯度:100%(ELSD, UV 254nm)。

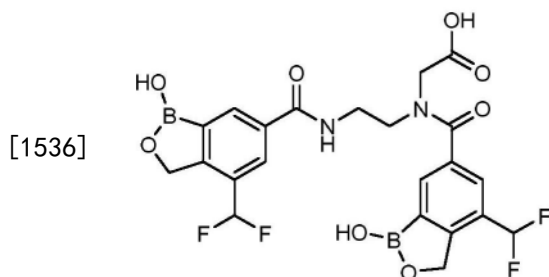
[1532] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):

3.89min。

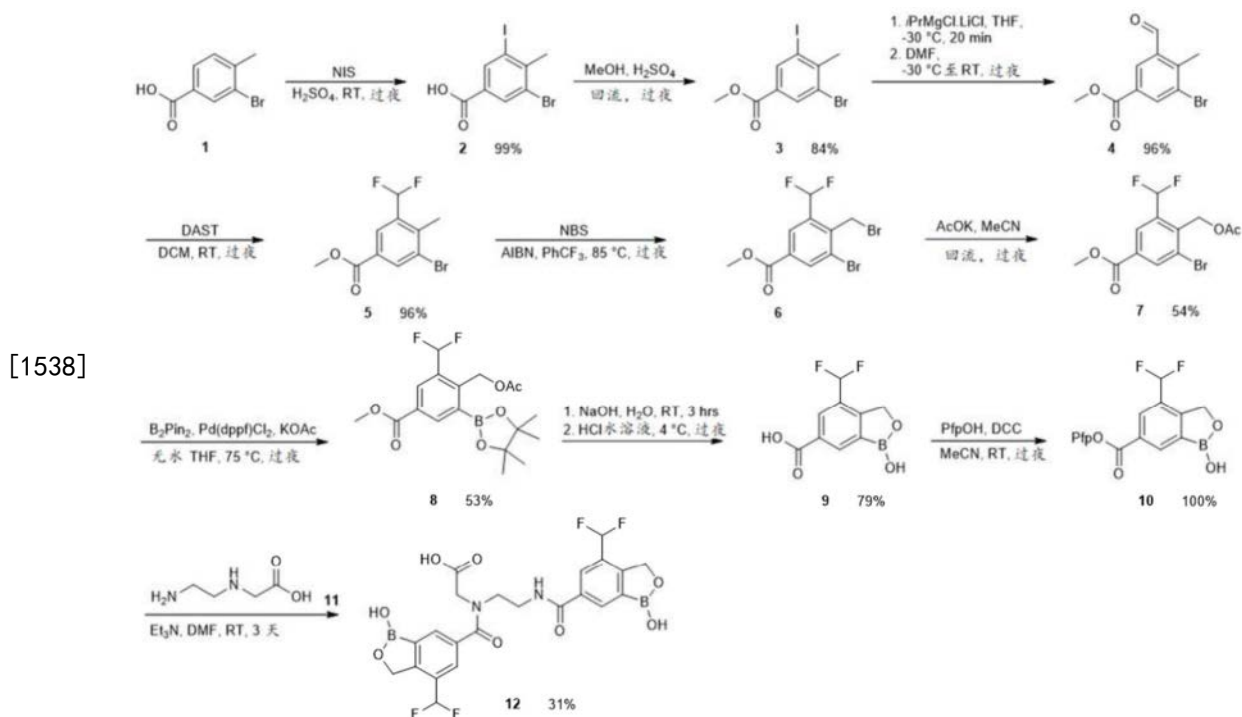
[1533] LC-MS  $m/z$ : 500.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1534] 实施例31

[1535] N-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸



[1537] N-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式35所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1539] 化学式35

[1540] 将N-碘代琥珀酰亚胺(NIS, 61.5g, 274mmol)添加至3-溴-4-甲基苯甲酸(1, 56.0g, 260mmol)的浓硫酸(1L)溶液中, 并将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。然后将反应混合物倒入冰-水(2L)中。将所得混合物倒至冰浴(2L)上, 将沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥, 得到呈灰白色固体的3-溴-5-碘-4-甲基苯甲酸(2)。

[1541] 产量: 87.8g (99%)。

[1542] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.30 (d, J=1.7Hz, 1H); 8.06 (d, J=1.7Hz, 1H); 2.64 (s, 3H)。

[1543] 将浓硫酸(25mL)添加至3-溴-5-碘-4-甲基苯甲酸(2, 30.0g, 88.0mmol)的甲醇



(1L) 溶液中, 并将反应混合物在回流下搅拌过夜。然后将反应混合物减压蒸发, 溶解于二乙醚 (500mL) 中, 用水 (2x200mL) 和饱和碳酸钾溶液 (200mL) 洗涤。分离有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到呈白色固体的3-溴-5-碘-4-甲基苯甲酸甲酯 (3)。

[1544] 产量: 26.1g (84%)。

[1545]  $^1\text{H}$  NMR谱 (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.32 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 8.09 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H); 3.86 (s, 3H); 2.65 (s, 3H)。

[1546] 在惰性气氛和  $-30^\circ\text{C}$  下, 向3-溴-5-碘-4-甲基苯甲酸甲酯 (3, 9.00g, 25.4mmol) 在无水四氢呋喃 (250mL) 中的溶液中逐滴加入异丙基氯化镁氯化锂络合物在四氢呋喃中的 1.3M 溶液 (21.6mL, 28.0mmol), 并搅拌 20 分钟。然后在  $-30^\circ\text{C}$  下添加 N,N-二甲基甲酰胺 (3.60mL, 38.1mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌 16 小时。然后将反应混合物减压蒸发, 溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中, 并用水 (2x100mL) 洗涤。分离有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到呈白色固体的3-溴-5-甲酰基-4-甲基苯甲酸甲酯 (4)。

[1547] 产量: 6.24g (96%)。

[1548]  $^1\text{H}$  NMR谱 (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 10.27 (s, 1H); 8.53-8.34 (m, 2H); 3.97 (s, 3H); 2.82 (s, 3H)。

[1549] 将3-溴-5-甲酰基-4-甲基苯甲酸酯 (4, 6.23g, 24.3mmol) 和 (二乙基氨基) 三氟化硫 (DAST, 6.40mL, 48.5mmol) 在二氯甲烷 (150mL) 中的溶液在环境温度下搅拌 16 小时。通过加水 (75mL) 猝灭反应, 并用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取。合并有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到呈白色固体的3-溴-5-(二氟甲基)-4-甲基苯甲酸甲酯 (5)。

[1550] 产量: 6.53g (96%)。

[1551]  $^1\text{H}$  NMR谱 (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.35 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H); 8.14 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H); 6.78 (t,  $J=54.8\text{Hz}$ , 1H); 3.93 (s, 3H); 2.55 (t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 3H)。

[1552] 将1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (NBS, 4.57g, 25.7mmol)、3-溴-5-(二氟甲基)-4-甲基苯甲酸甲酯 (5, 6.53g, 23.4mmol) 和 2,2-偶氮双(2-甲基丙腈) (AIBN, 192mg, 1.17mmol) 在  $\text{PhCF}_3$  (200mL) 中的溶液在  $85^\circ\text{C}$  下搅拌过夜。将反应混合物蒸发, 然后用二乙醚 (2x200mL) 萃取。用盐水 (150mL) 洗涤有机层。分离有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗产物 6 与乙酸钾 (4.59g, 46.8mmol) 在乙腈 (200mL) 中于  $75^\circ\text{C}$  下搅拌过夜。将悬浮液通过滤纸过滤并蒸发。将粗产物溶解于二氯甲烷中并再次过滤。将滤液蒸发, 并通过柱色谱法 (Silicagel 60, 0.040-0.063mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 7:1) 纯化, 得到呈白色固体的4-(乙酰氧基甲基)-3-溴-5-(二氟甲基)苯甲酸甲酯 (7)。

[1553] 产量: 4.24g (54%)。

[1554]  $^1\text{H}$  NMR谱 (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.40 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.02 (t,  $J=54.7\text{Hz}$ , 1H); 5.38 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 2.11 (s, 3H)。

[1555] 将4-(乙酰氧基甲基)-3-溴-5-(二氟甲基)苯甲酸甲酯 (7, 4.24g, 12.6mmol)、双(频哪醇)二硼 (3.52g, 13.9mmol)、乙酸钾 (3.70g, 37.8mmol) 和 [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) (513mg, 0.63mmol) 在无水四氢呋喃 (100mL) 中的溶液在氩气氛下于  $75^\circ\text{C}$  搅拌 10 天。然后将反应混合物冷却至环境温度, 过滤并蒸发。通过硅胶柱 (Silicagel, 0.063-0.200mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9:1) 过滤粗产物, 得到4-(乙酰氧基甲基)-3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (8)。

[1556] 产量:2.82g(53%)。

[1557]  $R_F$  ( $SiO_2$ , 环己烷/乙酸乙酯9:1):0.40。

[1558]  $^1H$  NMR谱(300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_H$ ):8.57(s, 1H);8.38(s, 1H);7.04(t,  $J=55.1$ Hz, 1H);5.54(s, 2H);3.97(s, 3H);2.06(s, 3H);1.39(s, 12H)。

[1559] 将4-(乙酰氧基甲基)-3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(8.2.82g, 7.34mmol)和氢氧化钠(1.47g, 36.7mmol)在水(50mL)中的溶液在环境温度下搅拌3小时。添加浓盐酸(4mL)的水(10mL)溶液以将pH降低至1。将反应混合物在冰箱中放置过夜。将沉淀物过滤并干燥,得到呈白色固体的4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(9)。

[1560] 产量:1.32g(79%)。

[1561]  $^1H$  NMR谱(300MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta_H$ ):13.25(bs, 1H);9.54(s, 1H);8.51(s, 1H);8.20(s, 1H);7.22(t,  $J=55.1$ Hz, 1H);5.19(s, 2H)。

[1562] 将2,3,4,5,6-五氟苯酚(242mg, 1.32mmol)、4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(9, 300mg, 1.32mmol)和N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC, 272mg, 1.32mmol)在乙腈(20mL)中的溶液在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物过滤,蒸发,溶解于乙腈中,再过滤并蒸发,得到呈白色固体的4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(10)。

[1563] 产量:520mg(100%)。

[1564] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1565] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA):4.65min。

[1566] LC-MS  $m/z$ :395.5(M+H)<sup>+</sup>。

[1567] 将4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(10, 520mg, 1.32mmol)、(2-氨基乙基)甘氨酸(11.78.0mg, 0.66mmol)和三乙胺(1.84mL, 6.60mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液在环境温度下搅拌3天。然后将反应混合物蒸发,并将粗产物12通过制备型HPLC(SunFire Prep C18 OBD, 5m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色固体的N-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-(二氟甲基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸(12)。

[1568] 产量:110mg(31%)。

[1569]  $^1H$  NMR谱(300MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta_H$ ):12.89(bs, 1H);9.63-9.35(m, 2H);8.92-6.70(m, 7H);5.25-5.08(m, 4H);4.28-3.94(m, 2H);3.74-3.35(m, 4H)。

[1570] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

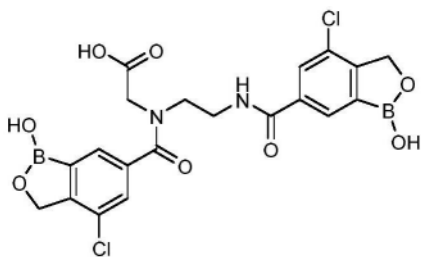
[1571] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.30min。

[1572] LC-MS  $m/z$ :539.4(M+H)<sup>+</sup>。

[1573] 实施例32

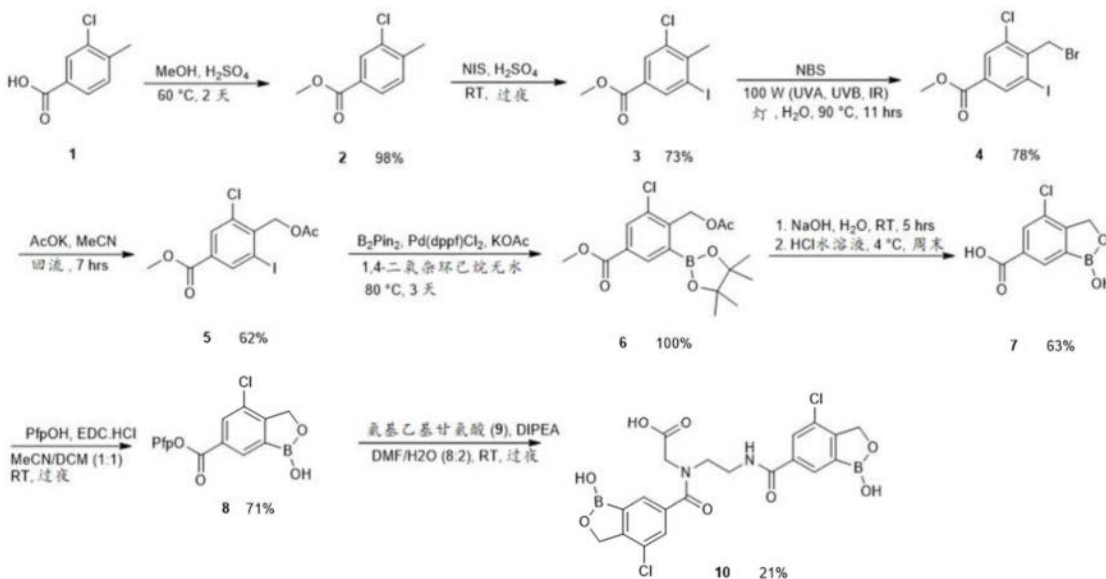
[1574] N-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸

[1575]



[1576] N-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式36所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。

[1577]



[1578] 化学式36

[1579] 将浓硫酸(4.00mL, 73.3mmol)添加至3-氯-4-甲基苯甲酸(1, 25.0g, 147mmol)的甲醇(200mL)溶液中, 并将反应混合物在60℃下搅拌2天。将溶液冷却至室温, 添加碳酸氢钠(6.80g, 80.0mmol), 并将混合物减压蒸发。将残余物在乙酸乙酯(300mL)与水(250mL)之间分配。分离有机层; 用0.5M氢氧化钠水溶液(2x250mL)、0.5M盐酸水溶液(200mL)和盐水(150mL)洗涤; 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发, 得到呈橙色油的3-氯-4-甲基苯甲酸甲酯(2)。

[1580] 产量: 27.0g (98%)。

[1581]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 二氯甲烷/甲醇95:5): 0.80。

[1582] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.00(d, J=1.65Hz, 1H); 7.80(dd, J=7.9和1.5Hz, 1H); 7.28(d, J=8.1Hz, 1H); 3.90(s, 3H); 2.42(s, 3H)。

[1583] 将3-氯-4-甲基苯甲酸甲酯(2, 26.0g, 141mmol)溶解于硫酸(150mL)中, 随后添加N-碘代琥珀酰亚胺(38.0g, 169mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后将其倒至冰上。当冰完全融化时, 将混合物用乙酸乙酯(300mL)萃取。有机层用5%硫代硫酸钠水溶液(3x100mL)和水(1x100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发至干。将产物从热庚烷(150mL)中重结晶, 得到呈白色粉末的3-氯-5-碘-4-甲基苯甲酸甲酯(3)。

[1584] 产量: 32.0g (73%)。

[1585]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 二氯甲烷/甲醇95:5): 0.80。

[1586]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.38(dd,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H); 8.00(dd,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H); 3.87(s, 3H); 2.54(s, 3H)。

[1587] 将在广口烧杯中搅拌的3-氯-4-甲基苯甲酸甲酯(3, 30.0g, 96.6mmol)、1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS, 18.9g, 106mmol)和水(400mL)的混合物置于给爬行动物的D3加热灯(basking lamp)下(100W, UVA, UVB, IR), 并加热至90-100°C, 从悬浮液至油性稠度。6小时后加入另一部分1-溴吡咯烷-2,5-二酮(.00g, 11.3mmol), 并将混合物再搅拌5小时。将混合物冷却至室温, 随后用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。合并的有机层用5%硫代硫酸钠水溶液(3x100mL)、水(1x100mL)、盐水(1x100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发, 得到呈黄色固体的粗品4-(溴甲基)-3-氯-5-碘苯甲酸甲酯(4)。

[1588] 产量: 29.5g (78%)。

[1589]  $R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯8:2): 0.70。

[1590]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.80(s, 1H); 8.41(s, 1H); 4.81(s, 2H); 3.94(s, 3H)。

[1591] 将上述粗品4-(溴甲基)-3-氯-5-碘苯甲酸甲酯(4, 28.0g, 71.9mmol)和乙酸钾(21.2g, 216mmol)在乙腈(600mL)中的混合物在80°C下加热7小时。将混合物冷却至室温, 通过过滤除去固体, 并用乙酸乙酯(3x50mL)洗涤。将滤液蒸发至干, 并将残余物在乙酸乙酯(500mL)与水(200mL)之间分配。分离有机层, 用水(200mL)和盐水(2x200mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel, 0.063-0.200mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯97:3)纯化残余物, 之后从热环己烷中重结晶, 得到呈白色固体的纯4-(乙酰氧基甲基)-3-氯-5-碘苯甲酸甲酯(5)。

[1592] 产量: 19.3g (62%)。

[1593]  $R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯4:1): 0.60。

[1594]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.42(d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H); 8.04(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H); 5.40(s, 2H); 3.94(s, 3H); 2.12(s, 3H)。

[1595] LC-MS纯度: 100% (UV 254nm)。

[1596] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 2.62min。

[1597] LC-MS  $m/z$ : 369.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1598] 在氩气下, 将[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (2.48g, 3.39mmol)添加至4-(乙酰氧基甲基)-3-氯-5-碘苯甲酸甲酯(5, 25.0g, 63.8mmol)、双(频哪醇)二硼(19.0g, 74.6mmol)和乙酸钾(20.0g, 204mmol)在无水1,4-二氧杂环己烷(300mL)中的脱气溶液中。将混合物升温至80°C, 并在该温度下搅拌3天。将混合物冷却至室温; 然后将其用二氯甲烷(200mL)稀释, 并通过覆盖有Celite的短硅胶柱, 随后用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分并蒸发至干。通过急骤柱色谱法(Silicagel, 0.063-0.200mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯9:1至7:3)纯化残余物, 得到呈黄色油的4-(乙酰氧基甲基)-3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(6)。

[1599] 产量: 25.0g (100%)。

[1600]  $R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯8:2): 0.4。

[1601]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.34(d,  $J=1.65\text{Hz}$ , 1H); 8.12(d,  $J=8.2$ 和 $2.0\text{Hz}$ ,

1H); 5.52 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.05 (s, 3H); 1.34 (s, 12H)。

[1602] LC-MS纯度:100% (ELSD), 88% (UV 254nm)。

[1603] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 3.54min。

[1604] LC-MS m/z: 369.6 (M+H)<sup>+</sup>。

[1605] 将4-(乙酰氧基甲基)-3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(6,25.0g, <63.8mmol)添加至氢氧化钠(12.8g, 319mmol)的水(300mL)溶液中, 并将所得混合物在室温下搅拌5小时。将混合物过滤, 并用35%盐酸(39.6mL, 444mmol)酸化。将所得白色沉淀物再搅拌一小时。将沉淀物过滤, 用水(5x50mL)洗涤, 并溶解于80%乙腈水溶液(500mL)中, 过滤, 并将溶液混合物冷冻干燥, 得到呈白色粉末的4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7)。

[1606] 产量: 9.00g (63%)。

[1607] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 13.30 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 8.32 (d, J=1.1Hz, 1H); 8.00 (d, J=1.1Hz, 1H); 5.06 (s, 2H)。

[1608] LC-MS纯度: 99% (ELSD)。

[1609] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.90min。

[1610] LC-MS m/z: 213.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1611] 将N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(3.40g, 17.9mmol)添加至4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7, 3.80g, 17.9mmol)和五氟苯酚(3.30g, 17.9mmol)在溶液乙腈/二氯甲烷(1:1, 150mL)中的悬浮液中, 并将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂蒸发至干。将残余物在乙酸乙酯(200mL)与10%硫酸氢钾水溶液(200mL)之间分配。分离有机层, 用水(2x100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空蒸发。将残余物溶解于二氯甲烷中, 置于冰箱中过夜。滤出固体, 并用乙酸乙酯(2x20mL)洗涤。合并滤液, 并蒸发至干。向残余物添加环己烷(100mL), 并将混合物在室温下搅拌15分钟。将混合物倾析, 并将沉积物在真空中干燥, 得到呈灰白色固体的4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(8)。

[1612] 产量: 4.80g (71%)。

[1613] LC-MS纯度: 98% (ELSD)。

[1614] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 4.48min。

[1615] LC-MS m/z: 379.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1616] 将N,N-二异丙基乙胺(2.35mL, 13.5mmol)添加至1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(9, 1.40g, 3.72mmol)和L-2,3-二氨基丙酸盐酸盐(9, N-2-氨基乙基甘氨酸, 200mg, 1.70mmol)在溶液N,N-二甲基甲酰胺/水(4:1, 20mL)中的混合物中, 并将所得溶液在室温下搅拌过夜。将混合物在真空中蒸发至干, 并将残余物在1M盐酸水溶液(40mL)与乙酸乙酯(50mL)之间分配。分离各相, 并用乙酸乙酯(2x25mL)萃取有机相。合并所有有机层, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将混合物用甲苯蒸发三次。添加二氯甲烷(50mL), 并将所得悬浮液在室温下搅拌2小时。倾析固体, 并全部再重复一次。将沉淀物与二

氯甲烷/甲醇/甲酸混合物(1000:20:3)一起研磨,通过过滤收集固体,用环己烷(2x5mL)洗涤并风干,得到呈白色粉末的标题化合物(10)。

[1617] 产量:180mg(21%)。

[1618]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 12.87 (bs, 1H); 9.67-9.37 (m, 1H); 8.87-7.09 (m, 5H); 5.15-4.86 (m, 4H); 4.34-3.92 (m, 2H); 3.60-3.24 (m, 4H)。

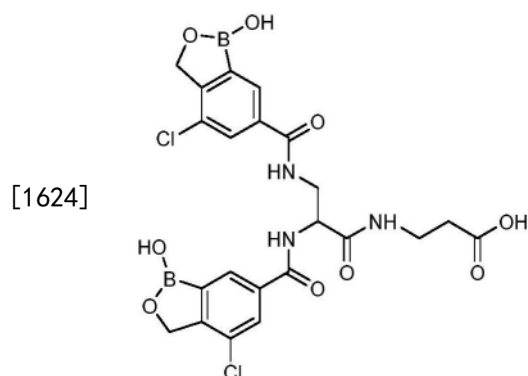
[1619] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1620] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 2.58min。

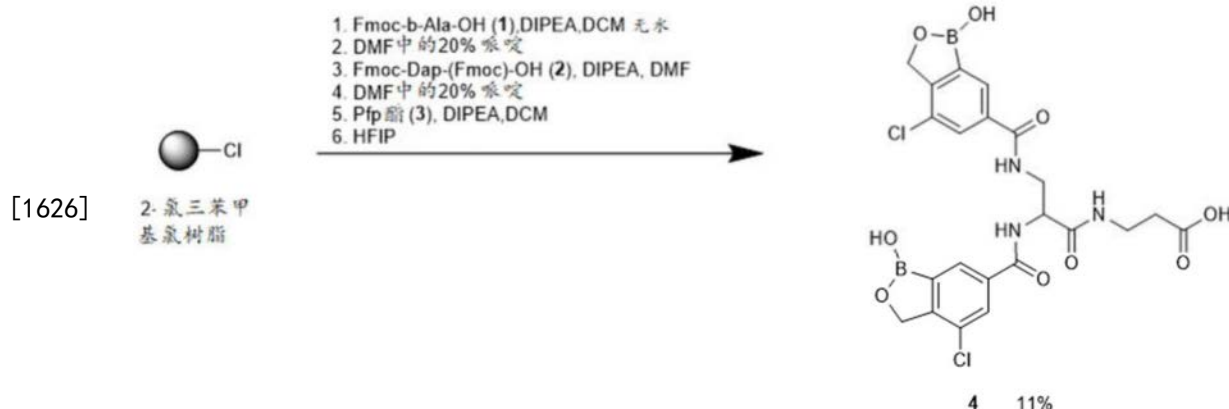
[1621] LC-MS  $m/z$ : 507.3 (M+H) $^+$ 。

[1622] 实施例33

[1623] (S)-3-(2,3-双(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-丙酰胺基)丙酸



[1625] (S)-3-(2,3-双(4-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)丙酰胺基)丙酸根据化学式37所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1627] 化学式37

[1628] 让2-氯三苯甲基氯树脂100-200目1.5mmol/g (3.30g, 4.95mmol) 在无水二氯甲烷(300mL)中溶胀30分钟。添加3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙酸(1, Fmoc-beta-Ala-OH, 0.50g, 1.60mmol) 在无水二氯甲烷(100mL) 和N,N-二异丙基乙胺(2.00mL, 15.5mmol)中的溶液,并将混合物摇动过夜。然后过滤树脂,并用N,N-二异丙基乙胺/甲醇/二氯甲烷混合物溶液(1:2:8, 2x5min, 2x50mL)处理。用二氯甲烷(3x100mL)、2-丙醇(3x100mL)和N,N-二甲基甲酰胺(3x100mL)洗涤树脂。通过用N,N-二甲基甲酰胺中的20%哌啶(1x5min, 1x30min, 2x100mL)处理除去Fmoc基团。用N,N-二甲基甲酰胺(3x100mL)、2-丙醇

(3x100mL) 和二氯甲烷 (3x100mL) 洗涤树脂。将(S)-2,3-双(((8a9H-茛-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丙酸 (2,Fmoc-Dap (Fmoc)-OH, 1.00g, 1.82mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (3.00mL, 4.04mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液添加至树脂, 并将混合物振摇5小时。过滤树脂, 并用二氯甲烷 (3x100mL)、2-丙醇 (3x100mL) 和二氯甲烷 (3x100mL) 洗涤。通过用N,N-二甲基甲酰胺中的20%哌啶 (1x5min, 1x30min, 2x100mL) 处理除去Fmoc基团。用二氯甲烷 (3x100mL)、2-丙醇 (3x100mL) 和二氯甲烷 (3x100mL) 洗涤树脂。将1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸五氟苯酯 (3, 1.40g, 3.72mmol; 上述实施例中的#8) 和N,N-二异丙基乙胺 (6.00mL, 60.0mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的溶液添加至树脂, 并将混合物振摇5小时。用二氯甲烷 (3x100mL)、2-丙醇 (3x100mL)、N,N-二甲基甲酰胺 (3x100mL) 和二氯甲烷 (5x100mL) 洗涤树脂。

[1629] 通过用二氯甲烷中的1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇 (1:3, 100mL) 处理, 从树脂上切下产物。过滤树脂, 并用二氯甲烷 (3x100mL) 洗涤。合并溶液, 并将溶剂蒸发至干, 得到粗混合物, 将其通过制备型LC/MS (SunFire Prep C18 OBD, 5m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA) 纯化。合并纯级分并冷冻干燥, 得到呈白色粉末的标题化合物(4)。

[1630] 产量: 103mg (11%)。

[1631]  $^1\text{H}$ NMR谱 (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 12.16 (bs, 1H); 9.54 (d,  $J=6.24\text{Hz}$ , 2H); 8.74-8.63 (m, 2H); 8.19 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H); 8.15-8.08 (m, 2H); 8.02 (d,  $J=1.28\text{Hz}$ , 1H); 7.09 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H); 5.03 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 4H); 4.71-4.61 (m, 1H); 3.59 (t,  $J=5.59\text{Hz}$ , 2H);

[1632] 3.30-3.23 (m, 2H); 2.37 (t,  $J=7.15\text{Hz}$ , 2H)。

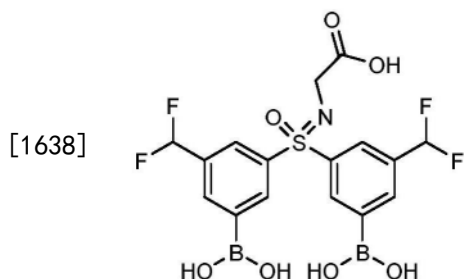
[1633] LC-MS纯度: 100% (ELSD, UV 254nm)。

[1634] LC-MSRt (KinetexC18, 4.6mmx50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.63min。

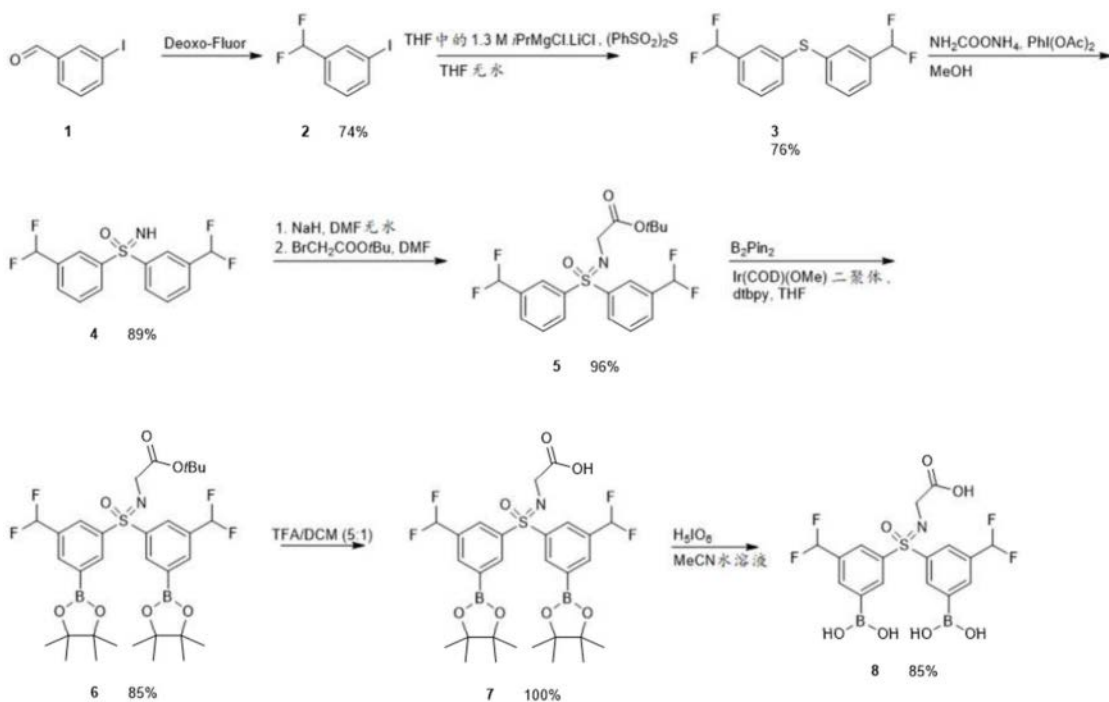
[1635] LC-MSm/z: 563.0 (M+H) $^+$ 。

[1636] 实施例34

[1637] 2-((双(3-硼酸基-5-(二氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda$ 6-硫代)氨基)乙酸



[1639] 2-((双(3-硼酸基-5-(二氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda$ 6-硫代)氨基)乙酸根据化学式38所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1640]

[1641] 化学式38

[1642] 将3-碘苯甲醛(1,4.00g,17.2mmol)在Deoxo-Fluor(12mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将其用二氯甲烷(150mL)稀释,随后在0℃下逐滴加入10%碳酸钾水溶液(200mL)。分离各相;有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷),得到呈无色油的1-(二氟甲基)-3-碘苯(2)。

[1643] 产量:3.22g(74%)。

[1644]  $R_F$  ( $SiO_2$ , 环己烷):0.50。

[1645]  $^1H$  NMR谱(300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_H$ ):7.89-7.85(m,1H);7.85-7.79(m,1H);7.52-7.46(m,1H);7.24-7.17(m,1H);6.59(t,  $J=56.2$ Hz,1H)。

[1646] 在氮气氛下,将碘化物(2,1.48g,5.81mmol)溶解于无水四氢呋喃(20mL)中,并冷却至-30℃。逐滴加入异丙基氯化镁氯化锂络合物在四氢呋喃中的1.3M溶液(4.69mL,6.10mmol)。将所得溶液在-30℃下搅拌1.5小时。然后添加双(苯基磺酰基)硫醚(0.82g,2.61mmol)在脱气的四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物升温至室温(大约2小时)。通过加入20%氯化铵水溶液(30mL)猝灭反应,并用二乙醚(50mL)萃取。将有机层用水(3x50mL)和盐水(1x50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷),得到呈无色油的双(3-(二氟甲基)苯基)硫烷(3),其在冰箱中结晶。

[1647] 产量:568mg(76%)。

[1648]  $R_F$  ( $SiO_2$ , 环己烷):0.20。

[1649]  $^1H$  NMR谱(300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_H$ ):7.52-7.48(m,2H);7.48-7.37(m,6H);6.61(t,  $J=56.3$ Hz,2H)。

[1650]  $^{19}F$  NMR谱(282MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_F$ ):-111.21(s);-111.40(s)。

[1651] 将(二乙酰氧基碘)苯(966mg,3.00mmol)添加至硫化物(3,343mg,1.20mmol)和氨



基甲酸铵(187mg, 2.40mmol)在甲醇(5.5mL)中的混合物中。将所得的淡黄色溶液在室温下搅拌3小时,然后将其真空蒸发至干。将碳酸氢钾(2g)和硫代硫酸钠(2g)在水(20mL)中的溶液添加至残余物,随后加入乙酸乙酯(70mL)。分离各相,用乙酸乙酯(2x70mL)萃取水相。合并有机级分,经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯2:1)纯化残余物,得到呈白色固体的双(3-(二氟甲基)苯基)(亚氨基)- $\lambda^6$ -亚砷(4)。

[1652] 产量:553mg(89%)。

[1653]  $R_f$ ( $SiO_2$ , 正己烷/乙酸乙酯1:1):0.45。

[1654]  $^1H$  NMR谱(300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_H$ ): 8.24-8.12(m, 4H); 7.75-7.68(m, 2H); 7.68-7.58(m, 2H); 6.70(t,  $J=56.0$ Hz, 2H); 3.20(bs, 1H)。

[1655]  $^{19}F$  NMR谱(282MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_F$ ): -111.74(s); -111.94(s)。

[1656] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1657] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 2.70min。

[1658] LC-MS  $m/z$ : 317.3(M+H) $^+$ 。

[1659] 将60%氢化钠在矿物油中的分散液(0.08g, 1.88mmol)添加至上述化合物(4, 543mg, 1.71mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1小时。添加溴乙酸叔丁酯(0.38mL, 2.57mmol);将混合物加热至60°C,并在该温度下搅拌2.5小时。将该混合物冷却至室温,并在10%硫酸氢钠水溶液(30mL)与乙酸乙酯(60mL)之间分配。分离的有机层用水(3x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯4:1)纯化残余物,产生呈无色油的2-((双(3-(二氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(5)。

[1660] 产量:708mg(96%)。

[1661]  $R_f$ ( $SiO_2$ , 正己烷/乙酸乙酯1:1):0.65。

[1662]  $^1H$  NMR谱(300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_H$ ): 8.23-8.16(m, 4H); 7.75-7.70(m, 2H); 7.67-7.58(m, 2H); 6.69(t,  $J=56.0$ Hz, 2H); 3.76(s, 2H); 1.47(s, 9H)。

[1663]  $^{19}F$  NMR谱(282MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_F$ ): -111.56(s); -111.76(s)。

[1664] 在氮气下,将以上制备的化合物(5, 700mg, 1.62mmol)、双(频哪醇)二硼(1.03g, 4.05mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(33.0mg, 0.05mmol)和4,4-二-叔丁基-2,2-二吡啶(dtbpy, 30.0mg, 0.11mmol)溶解于脱气的四氢呋喃(16mL)中。使所得混合物升温至50°C,并在该温度下加热过夜。将混合物蒸发至干;并且通过快速急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:二氯甲烷)纯化残余物,得到呈米色泡沫的2-((双(3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(6)。

[1665] 产量:945mg(85%)。

[1666]  $^1H$  NMR谱(300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_H$ ): 8.53(s, 2H); 8.30(s, 2H); 8.11(s, 4H); 6.69(t,  $J=56.0$ Hz, 2H); 3.75(s, 2H); 1.51(s, 9H); 1.35(s, 12H); 1.35(s, 12H)。

[1667]  $^{19}F$  NMR谱(282MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_F$ ): -111.26(s); -111.49(s)。

[1668] 将三氟乙酸(20mL)添加至上述化合物(6, 935mg, 1.04mmol)在二氯甲烷(4mL)中的

溶液中,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在真空中蒸发至干,并将残余物从二氯甲烷(5x10mL)中蒸发,得到呈米色泡沫的2-((双(3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(7)。

[1669] 产量:858mg(100%)。

[1670]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.49(s, 2H); 8.22(s, 2H); 8.18(s, 2H); 6.72(t, J=55.8Hz, 2H); 3.88(s, 2H); 1.37(s, 12H); 1.37(s, 12H)。

[1671]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -111.84(s); -112.03(s)。

[1672] 将该酸(7, 858mg, 1.37mmol)在乙腈(16mL)中的溶液用水(4mL)稀释,随后添加过碘酸(1.25g, 5.48mmol)。将所得混合物搅拌1小时;然后将其在乙酸乙酯(120mL)与水(30mL)之间分配。分离各相;有机相用水(1x60mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将残余物溶解于0.5M氢氧化钠水溶液(50mL)中,并用二氯甲烷(2x80mL)洗涤。将水层用1M盐酸水溶液(80mL)酸化,并用乙酸乙酯(3x120mL)萃取。合并乙酸乙酯萃取物,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过制备型LC/MS(SunFire Prep C18 OBD, 5m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化部分残余物质(0.20g),得到呈白色粉末的标题化合物(8)。

[1673] 产量:170mg(85%)。

[1674]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{DCl}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.48(s, 2H); 8.19(s, 4H); 7.14(t, J=55.6Hz, 2H); 3.65(s, 2H)。

[1675]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{DCl}$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -110.64(s); -110.84(s)。

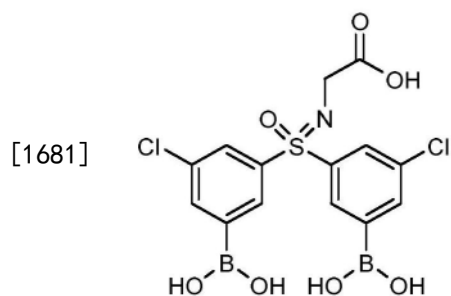
[1676] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1677] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.27min。

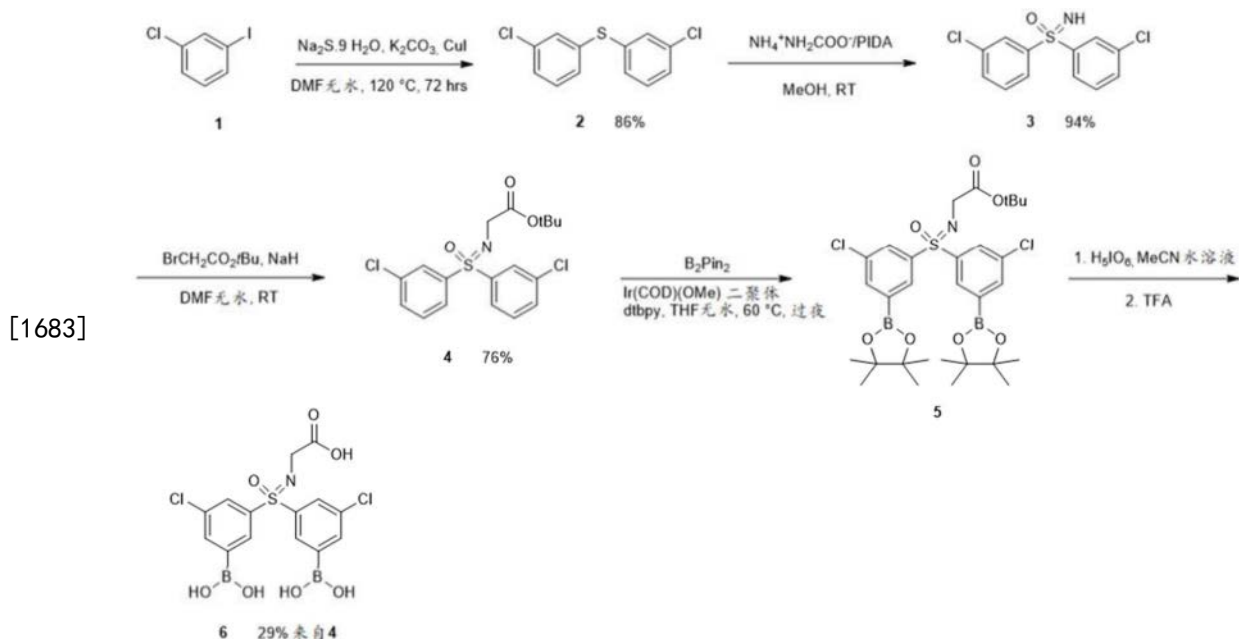
[1678] LC-MS m/z: 462.9(M+H)<sup>+</sup>。

[1679] 实施例35

[1680] 2-((双(3-硼酸基-5-氯苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸



[1682] 2-((双(3-硼酸基-5-氯苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸根据化学式39所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1684] 化学式39

[1685] 将充分搅拌的3-氯碘苯(1, 10.2g, 42.6mmol)、硫化钠九水合物(7.16g, 29.8mmol)、碳酸钾(5.89g, 42.6mmol)和碘化铜(I)(811mg, 4.26mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(85mL)中的悬浮液加热至120℃(油浴)72小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用二乙醚(150mL)稀释,并通过Celite垫过滤,用更多二乙醚(3x100mL)洗涤该垫。将滤液转移至分液漏斗,并用水(200mL)和1M氢氧化钠水溶液(2x150mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷),得到呈无色油的双(3-氯苯基)硫烷(2)。

[1686] 产量:4.66g(86%)。

[1687]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.45-7.38(m, 6H); 7.35-7.29(m, 2H)。

[1688] LC-MS纯度:97%(UV 254)。

[1689] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 3.25min。

[1690] LC-MS m/z:254.1(M+H) $^+$ 。

[1691] 向充分搅拌的双(3-氯苯基)硫烷(2, 4.00g, 15.7mmol)的甲醇(37mL)溶液中添加氨基甲酸铵(2.84g, 31.4mmol)和双(乙酰氧基)碘苯(14.7g, 39.3mmol)。2小时后,将反应混合物在真空中蒸发,并将残余物溶解于乙酸乙酯(40mL)中,并用10%硫代硫酸钠水溶液(40mL)、10%碳酸氢钾水溶液(40mL)和盐水(40mL)洗涤。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯3:1),得到呈微黄色油的双(3-氯苯基)(亚氨基)- $\lambda^6$ -亚砷(3)。

[1692] 产量:4.13g(94%)。

[1693]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.03(t, J=1.8Hz, 2H); 7.95-7.88(m, 2H); 7.55-7.49(m, 2H); 7.44(t, J=7.9Hz, 2H); 3.15(bs, 1H)。

[1694] LC-MS纯度:100%(ELSD, UV 242)。

[1695] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水40:60至100:0+0.1%FA):

2.65min。

[1696] LC-MS  $m/z$ : 286.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1697] 在氮气下,向冰冷的、充分搅拌的双(3-氯苯基)(亚氨基)- $\lambda^6$ -亚砷(3,4.13g, 16.2mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(45mL)中的溶液中添加氢化钠(712mg, 17.8mmol)。5分钟后,添加溴乙酸叔丁酯(4.74mL, 24.3mmol)。使反应混合物达到环境温度并搅拌1小时。然后将反应混合物吸收在乙酸乙酯(160mL)中,并用10%氯化铵水溶液(160mL)、水(2x160mL)和盐水(160mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过柱色谱法(Silicagel, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯20:1至3:1)纯化粗产物,得到呈微黄色油的2-((双(3-氯苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(4)。

[1698] 产量:4.73g (76%)。

[1699] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.04 (t, J=1.8Hz, 2H); 7.94 (dt, J=7.7, 1.4Hz 和 2H); 7.55-7.49 (m, 2H); 7.44 (t, J=7.9Hz, 2H); 3.76 (s, 2H); 1.48 (s, 9H)。

[1700] LC-MS纯度:100% (ELSD, UV 242)。

[1701] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水40:60至100:0+0.1%FA): 4.29min。

[1702] LC-MS  $m/z$ : 400.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1703] 在氮气下,将2-((双(3-氯苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(4,400mg, 1.00mmol)、双(频哪醇)二硼(635mg, 2.50mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(26.5mg, 0.04mmol)和4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶(dtbpy, 26.5mg, 0.04mmol)溶解于无水、脱气的四氢呋喃(4mL)中。将反应混合物在60°C(油浴)下搅拌16小时。之后,将反应混合物蒸发至干,并将残余物溶解于二氯甲烷(10mL)中,并借助于二氯甲烷(4x15mL)通过覆盖有Celite的硅胶塞(7.00g)过滤。将滤液蒸发,得到呈微黄色泡沫的粗品2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(5)。

[1704] 将其溶解于乙腈(6mL)和水(2mL)中,并添加过碘酸(1596mg, 7.00mmol)。将所得混合物搅拌1小时,然后将其在乙酸乙酯(30mL)与水(30mL)之间分配。分离各相,并将有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到微黄色蜡状固体。

[1705] 将固体溶解于三氟乙酸(5mL)中,并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空中蒸发至干,并将残余物与乙酸乙酯(5x10mL)和乙腈(5x5mL)共蒸馏。将一部分残余物溶解于乙腈/水混合物(3:1, 4mL)中,并通过制备型LC/MS, SunFire Prep C18 OBD, 5 $\mu$ m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化,得到呈无色固体的2-((双(3-硼酸基-5-氯苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(6)。

[1706] 产量:125mg (29%)。

[1707] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O,  $\delta_H$ ): 8.39 (bs, 2H); 8.10 (bs, 2H); 7.99 (bs, 2H); 3.77 (s, 2H, 与水信号重叠)。

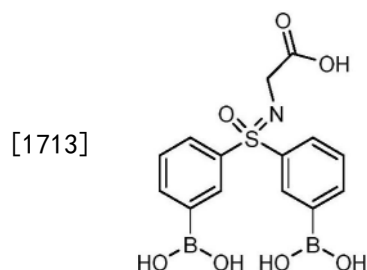
[1708] LC-MS纯度:100% (ELSD)。

[1709] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA): 2.70min。

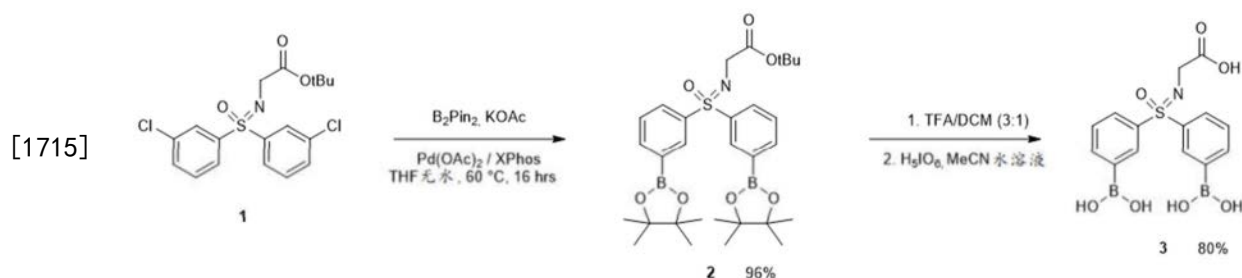
[1710] LC-MS  $m/z$ : 432.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1711] 实施例36

[1712] 2-((双(3-硼酸基苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸



[1714] 2-((双(3-硼酸基苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸根据化学式40所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1716] 化学式40

[1717] 向25mL反应容器中装入乙酸钾(1.14g, 11.6mmol), 并将该盐在110℃下真空干燥1小时。冷却至室温后, 用氮气回填反应容器, 并装入2-((双(3-氯苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(1,925mg, 2.32mmol)、乙酸铯(20.8mg, 93.0 $\mu$ mol)、2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基联苯(XPhos, 88.2mg, 0.19mmol)和双(频哪醇)二硼(1.18g, 4.64mmol)。然后将反应容器抽空并用氮气回填(重复该步骤两次), 用注射器添加无水四氢呋喃(10mL), 将容器用塑料塞密封并浸入预热至60℃的加热浴中。以400rpm搅拌16小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯(40mL)稀释, 并借助于乙酸乙酯(3x40mL)通过覆盖有Celite S的短硅胶柱(25g)过滤。将滤液减压浓缩, 得到呈微黄色油的粗产物2。将其与乙腈(10mL)一起研磨, 并过滤沉淀物(XPhos氧化物)。将滤液在真空中蒸发, 并与环己烷(3x20mL)共蒸馏, 得到微黄色泡沫, 将其粉碎, 得到呈黄色油的2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(2)。

[1718] 产量: 1.30g (96%)。

[1719]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.45 (s, 2H); 8.15 (s, 2H); 7.94 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H); 7.48 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H); 3.75 (s, 2H); 1.49 (s, 9H); 1.34 (s, 24H)。

[1720] LC-MS纯度: 100% (ELSD, UV 270nm)。

[1721] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 2.8min。

[1722] LC-MS  $m/z$ : 584.6 (M+H) $^+$ 。

[1723] 将三氟乙酸(12mL)添加至2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(2, 1.30g, 2.20mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中, 并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在真空中蒸发至干, 并将残余物从二氯甲烷(5x10mL)中蒸发, 得到呈灰白色泡沫的2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环

戊硼烷-2-基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸。

[1724] 将2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(1.00g, 1.90mmol)的乙腈(12mL)溶液用水(4mL)稀释,随后添加过碘酸(1.73g, 7.60mmol)。将所得混合物搅拌1小时;然后将其用乙酸乙酯(100mL)稀释,并用5%盐水(3x100mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将一部分残余物溶解于乙腈/水混合物(3:1, 4mL)中,并通过制备型LC/MS(SunFire Prep C18 OBD, 5m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化。将所得溶液冷冻干燥,得到呈白色粉末的2-((双(3-硼酸基苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(3)。

[1725] 产量:700mg(80%)。

[1726]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, 丙酮- $\text{d}_6$ + $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.50(s, 2H); 8.05(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 4H); 7.55(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 4H); 3.72(s, 2H)。

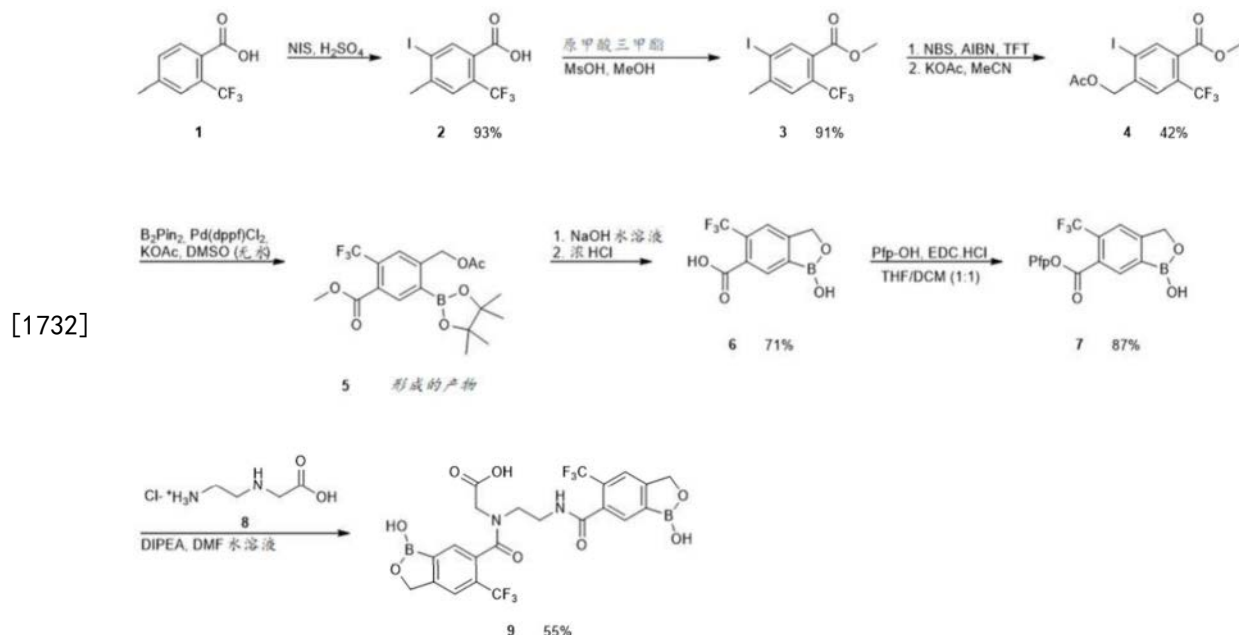
[1727] LC-MS纯度:100%(ELSD, UV 260nm)。

[1728] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.19min。

[1729] 实施例37

[1730] N-(1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸

[1731] N-(1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式41所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1733] 化学式41

[1734] 将4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酸(1, 25.0g, 123mmol)溶解于硫酸(183mL)中,随后添加N-碘代琥珀酰亚胺(33.1g, 147mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后将其倒至冰上。当冰完全融化时。将混合物用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层用5%硫代硫酸钠水溶液(2x250mL)和水(1x250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干,得到呈米色粉末的

5-碘-4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酸(2)。

[1735] 产量:37.7g(93%)。

[1736]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 13.68(bs, 1H); 8.22(s, 1H); 7.76(s, 1H); 2.47(s, 3H)。

[1737] 将5-碘-4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酸(2, 22.2g, 67.2mmol)、原甲酸三甲酯(14.7mL, 134mmol)和甲磺酸(2.8mL)在甲醇(135mL)中的混合物在氮气氛下于80℃回流过夜。蒸发溶剂。将残余物溶解于5%碳酸钠水溶液(200mL)中,并用乙酸乙酯(3x250mL)萃取。合并的有机层用水(1x300mL)和盐水(1x200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过快速急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯9:1)纯化残余物,得到呈白色晶体的5-碘-4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(3)。产量:35.9g(91%)。

[1738]  $R_{\text{F}}$ (环己烷/乙酸乙酯9:1):0.50。

[1739]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.26(s, 1H); 7.57(s, 1H); 3.93(s, 3H); 2.53(s, 3H)。

[1740] 将5-碘-4-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(3, 35.9g, 104mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(20.4g, 114mmol)和2,2-偶氮双(2-甲基丙腈)(AIBN, 5.12g, 31.2mmol)在三氟甲苯(95mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。没有达到完全转化,但是发生了反应。添加二氯甲烷(150mL),并将混合物用水(3x100mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物溶解于乙腈(440mL)中,并添加乙酸钾(10.2g, 104mmol)。将混合物在75℃下搅拌过夜。滤出不溶性物质,并蒸发滤液。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/二氯甲烷4:1至1:1.5)纯化残余物,得到呈白色粉末的4-(乙酰氧基甲基)-5-碘-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(4)。产量:17.5g(42%)。

[1741]  $R_{\text{F}}$ (环己烷/乙酸乙酯9:1):0.35。

[1742]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.28(s, 1H); 7.70(s, 1H); 5.16(s, 2H); 3.95(s, 3H); 2.20(s, 3H)。

[1743]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -59.96(s)。

[1744] 将4-(乙酰氧基甲基)-5-碘-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(4, 17.5g, 43.5mmol)、双(频哪醇)二硼(14.3g, 56.5mmol)和无水乙酸钾(21.3g, 217mmol)在无水的N,N-二甲基亚砜(110mL)中的混合物脱气;然后添加[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(1.59g, 2.17mmol)。将反应混合物在氮气氛下于95℃搅拌过夜。冷却后,添加二乙醚(500mL),并通过celite垫滤出沉淀物。用5%氯化钠水溶液(3x500mL)洗涤滤液。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈黑色油的4-(乙酰氧基甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(5)。该油用于下一步而无需进一步纯化。产量:22.5g。

[1745]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.22(s, 1H); 7.74(s, 1H); 5.44(s, 2H); 3.94(s, 3H); 2.14(s, 3H); 1.36(s, 12H)。

[1746]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -60.07(s)。

[1747] 将4-(乙酰氧基甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(5, 17.5g, 43.5mmol)悬浮于氢氧化钠(8.70g, 217mmol)的水(150mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌6小时,然后将其用二乙醚(2x200mL)萃取。将水相用浓盐酸(18.9mL)酸化,并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将沉淀物过滤,用水洗涤并干燥,得到



呈灰色粉末的1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(6)。

[1748] 产量:7.62g(71%)。

[1749]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):13.50(bs,1H);9.57(s,1H);8.16(s,1H);7.92(s,1H);5.11(s,2H)。

[1750]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{F}}$ ):-57.91(s)。

[1751] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1752] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):2.77min。

[1753] LC-MS m/z:245.9(M-H) $^-$ 。

[1754] 将1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(6,6.71g,27.3mmol)溶解于四氢呋喃/二氯甲烷混合物(1:1,50mL)中,随后添加2,3,4,5,6-五氟苯酚(5.03g,27.3mmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(5.23g,27.3mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(150mL)中,并用水(3x100mL)和盐水(1x100mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物溶解于二乙醚(10mL)中,并添加正己烷(200mL)。滤出沉淀物,并蒸发滤液。用沉淀物重复相同的步骤两次。将所有滤液合并在一起,并蒸发至干,得到呈黄色硬质油的1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(7)。

[1755] 产量:9.76g(87%)。

[1756]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):9.74(s,1H);8.53(s,1H);8.16(s,1H);5.18(s,2H)。

[1757] 将1-羟基-5-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(7,9.51g,23.1mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中。随后添加N,N-二异丙基乙胺(10.1mL,57.7mmol)和(2-氨基乙基)甘氨酸盐酸盐(8.178g,11.5mmol)的水(30mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中,并用1M盐酸水溶液(1x200mL)、水(2x200mL)和盐水(1x150mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。用环己烷处理残余物。将沉淀物过滤,用环己烷洗涤,并通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:二氯甲烷/甲醇/甲酸10:1:0.05)纯化。合并含有产物的级分,并蒸发。用环己烷处理残余物。将沉淀物过滤,用环己烷洗涤,溶解于乙腈(50mL)中并冷冻干燥,得到呈米色粉末的标题化合物(9)。产量:3.63g(55%)。

[1758]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,AcOD- $d_4$ ,80C, $\delta_{\text{H}}$ ):8.04-7.66(m,4H);5.28-5.04(m,4H);4.63-4.34(m,1H);4.22-3.78(m,3H);3.72-3.49(m,2H)。

[1759] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

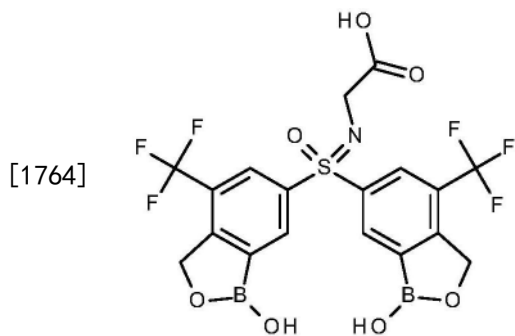
[1760] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):4.15min。

[1761] LC-MS m/z:574.0(M+H) $^+$ 。

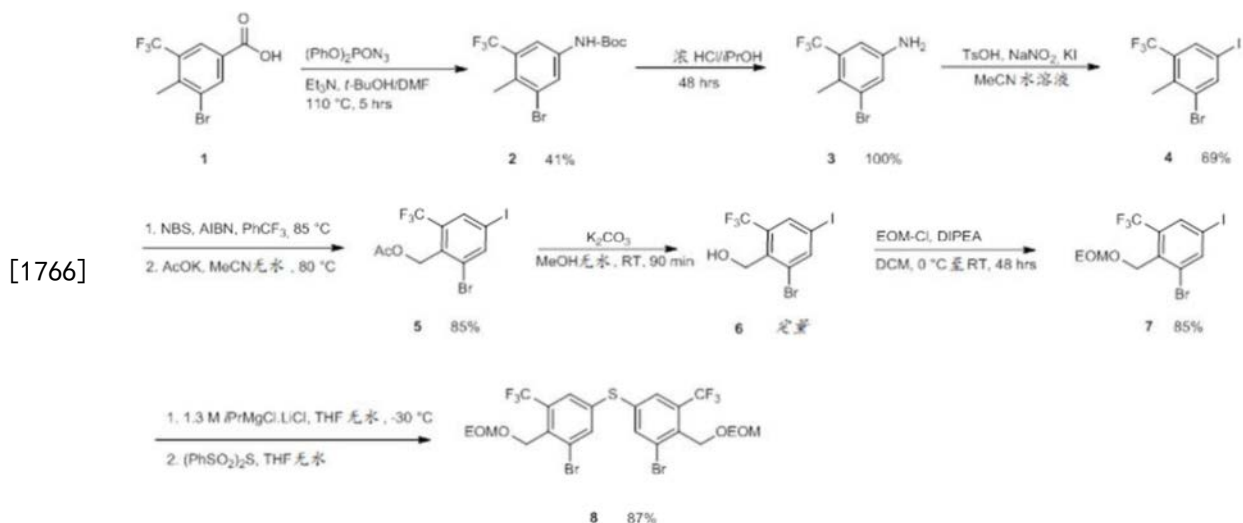
[1762] 实施例38

[1763] 2-((双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-基)(氧代)- $\lambda$ 6-硫代)氨基)乙酸





[1765] 2-((双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-基)(氧代)-λ6-硫代)氨基)乙酸根据化学式42和化学式43所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1767] 化学式42

[1768] 将3-溴-4-甲基-5-三氟甲基苯甲酸(1,26.6g,94.0mmol)、三乙胺(16.0mL,113mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(24.0mL,113mmol)在N,N-二甲基甲酰胺和叔丁醇混合物(1:5,0.5L)中的溶液在110℃下搅拌5小时。然后蒸发反应混合物,将粗产物溶解于乙酸乙酯(0.5L)中,并用10%柠檬酸水溶液(300mL)、10%碳酸氢钠水溶液(300mL)和盐水(300mL)洗涤。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过柱色谱法(Silicagel,0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯9:1)纯化粗产物,得到呈白色固体的(3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(2)。

[1769] 产量:13.5g(41%)。

[1770]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):7.91(s,1H);7.55(d, $J=2.4\text{Hz}$ ,1H);6.49(bs,1H);2.47(d, $J=1.5\text{Hz}$ ,3H);1.54(s,9H)。

[1771] 将(3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(2,10.0g,28.2mmol)溶解于2-丙醇(60mL)中,并添加浓盐酸水溶液(15mL)。48小时后,将反应混合物蒸发,吸收在二乙醚(100mL)中,并用1M氢氧化钠水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈微黄色油的粗品3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(3),其进入下一步而无需纯化。

[1772] 将3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(3)溶解于冰冷的乙腈(110mL)中,并添加4-甲

苯磺酸一水合物(16.1g, 84.6mmol)。将冰冷的水(45mL)添加至混合物中以改善搅拌。然后将亚硝酸钠(3.90g, 56.4mmol)和碘化钾(11.7g, 70.5mmol)在水(30mL)中的溶液逐滴加入乙腈溶液(在冰浴中冷却)中。在添加完成并且气体逸出停止后,使反应混合物达到环境温度并搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,吸收在二乙醚(100mL)中,并用10%碳酸钾水溶液(100mL)和10%硫代硫酸钠水溶液(50mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗产物,对其进行急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:纯净的环己烷),得到呈黄色油的1-溴-5-碘-2-甲基-3-(三氟甲基)苯(4)。产量:7.06g (69%)。

[1773]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.09(s, 1H); 7.89(s, 1H); 2.49(s, 3H)。

[1774] 将1-溴-5-碘-2-甲基-3-(三氟甲基)苯(4, 6.65g, 18.2mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(4.22g, 23.7mmol)和AIBN(299mg, 1.82mmol)的混合物悬浮于三氟化苯(27mL)中,并加热至85°C(油浴)24小时。添加更多AIBN(299mg, 1.82mmol),并在搅拌下将反应混合物再加热24小时。冷却至环境温度后,将反应混合物吸收在二乙醚(100mL)中,并用10%碳酸氢钾水溶液(100mL)、水(100mL)、10%硫代硫酸钠水溶液(50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗品苄基溴。将其溶解于无水乙腈(27mL)中,并添加乙酸钾(3.60g, 36.0mmol)。将所得悬浮液加热至80°C(油浴)24小时。冷却至环境温度后,将反应混合物吸收在二乙醚(100mL)中,并通过覆盖有Celite的短硅胶塞(50g)过滤。真空蒸发滤液,并对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯10:1),得到呈无色固体的2-溴-4-碘-6-(三氟甲基)苄基乙酸酯(5)。

[1775] 产量:6.60g (85%)。

[1776]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.20(s, 1H); 8.00(s, 1H); 5.27(s, 2H); 2.09(s, 3H)。

[1777] 将2-溴-4-碘-6-(三氟甲基)苄基乙酸酯(5, 5.16g, 12.2mmol)溶解于无水甲醇(36mL)中,并添加碳酸钾(5.00g, 36.2mmol)。90分钟后,将反应混合物吸收在二乙醚(100mL)中,并通过覆盖有Celite的短硅胶塞(50g)过滤。真空蒸发滤液,得到呈无色固体的纯2-溴-4-碘-6-(三氟甲基)苄基甲醇(6)。

[1778] 产量:4.64g (定量)。

[1779]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.18(s, 1H); 7.98(s, 1H); 4.87(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.08(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H)。

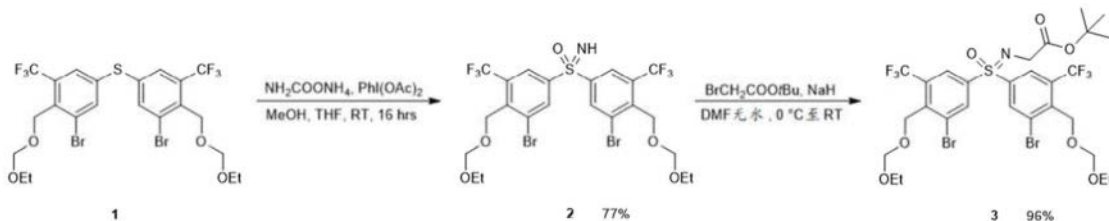
[1780] 将2-溴-4-碘-6-(三氟甲基)苄基甲醇(6, 4.64g, 12.2mmol)溶解于冰冷的无水二氯甲烷(36mL)中,并添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA, 4.20mL, 24.4mmol),随后添加乙氧基甲基氯化物(1.45mL, 15.6mmol)。使反应混合物达到环境温度,并搅拌48小时,之后用甲醇(5mL)将其猝灭。2小时后,真空蒸发反应混合物,将残余物吸收在二乙醚(100mL)中,并用10%硫酸氢钾水溶液(100mL)、水(100mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯20:1),得到呈无色固体的1-溴-2-((乙氧基甲氧基)甲基)-5-碘-3-(三氟甲基)苯(7)。产量:4.57g (85%)。

[1781]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.20(s, 1H); 7.98(s, 1H); 4.83(s, 2H); 4.75(s, 2H); 3.71(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H); 1.27(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。

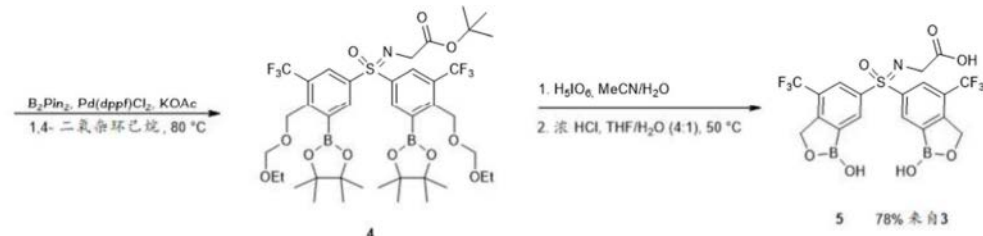
[1782] 在惰性气氛下,将1-溴-2-((乙氧基甲氧基)甲基)-5-碘-3-(三氟甲基)苯(7, 3.32g, 7.57mmol)溶解于无水四氢呋喃(23mL)中,并冷却至30°C(甲醇/干冰浴)。在搅拌下

逐滴加入异丙基氯化镁-氯化锂络合物在四氢呋喃中的1.3M溶液(6.10mL, 7.93mmol)。30分钟后,逐滴加入双(苯基磺酰基)硫醚(1.07mg, 3.41mmol)在无水四氢呋喃(10mL)中的溶液。然后使反应混合物缓慢达到环境温度(使冷却浴终止),然后用10%氯化铵水溶液(15mL)猝灭。将反应混合物吸收在二乙醚(50mL)中,并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯30:1),得到呈无色固体的双(3-溴-4-((乙氧基甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)硫烷(8)。产量:1.96g (87%)。

[1783]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.76 (s, 2H); 7.65 (s, 2H); 4.84 (s, 4H); 4.79 (s, 4H); 3.71 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 4H); 1.26 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 6H)。



[1784]



[1785] 化学式43

[1786] 向充分搅拌的双(3-溴-4-((乙氧基甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)硫烷(1, 997mg, 1.52mmol, 化合物)在四氢呋喃(3mL)和甲醇(6mL)混合物中的溶液中添加氨基甲酸铵(238mg, 3.04mmol)和双(乙酰氧基)碘苯(1.22g, 3.80mmol)。3小时后,向反应混合物中加入更多氨基甲酸铵(119mg, 1.52mmol)和双(乙酰氧基)碘苯(611mg, 1.90mmol)。再过六小时后,向反应混合物中加入更多氨基甲酸铵(119mg, 1.52mmol)和双(乙酰氧基)碘苯(611mg, 1.90mmol),再搅拌10小时。然后蒸发反应混合物,将粗产物溶解于乙酸乙酯(40mL)中,并用10%硫代硫酸钠水溶液(40mL)、10%碳酸氢钾水溶液(40mL)和盐水(40mL)洗涤。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物从己烷中重结晶,得到双(3-溴-4-((乙氧基甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)(亚氨基)- $\lambda^6$ -亚砜2。产量:800mg (77%)。

[1787]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.45 (s, 2H); 8.27 (s, 2H); 4.81 (app. s, 8H); 3.67 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 4H); 3.33 (bs, 1H); 1.23 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H)。

[1788] LC-MS纯度:100% (ELSD, UV 242)。

[1789] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水85:15至100:0+0.1%FA): 1.56min。

[1790] LC-MS  $m/z$ : 688.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1791] 在氮气下,向冰冷的、充分搅拌的双(3-溴-4-((乙氧基甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)(亚氨基)- $\lambda^6$ -亚砜(2, 756mg, 1.10mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入氢化钠(58.0mg, 1.43mmol)。5分钟后,添加溴乙酸叔丁酯(321mg, 1.65mmol)。使反应混合

物达到环境温度,并搅拌1小时。然后将反应混合物吸收在乙酸乙酯(40mL)中,并用10%氯化铵水溶液(40mL)、水(2x40mL)和盐水(40mL)洗涤。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过柱色谱法(Silicagel,0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯10:1)纯化粗产物,得到呈无色油的2-((双(3-溴-4-((乙氧基甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)-乙酸叔丁酯(3)。产量:847mg(96%)。

[1792]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.47(s, 2H); 8.28(s, 2H); 4.81(app.s, 8H); 3.77(s, 2H); 3.67(q, J=7.0Hz, 4H); 1.49(s, 9H); 1.23(t, J=7.0Hz, 6H)。

[1793] LC-MS纯度:100%(ELSD, UV 242)。

[1794] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水85:15至100:0+0.1%FA): 3.04min。

[1795] LC-MS m/z: 802.5(M+H)<sup>+</sup>。

[1796] 向50mL反应容器中装入乙酸钾(490mg, 5.00mmol),并将该盐在110℃下真空干燥1小时。冷却至室温后,用氮气回填反应容器,并装入2-((双(3-溴-4-((乙氧基甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)-乙酸叔丁酯(3, 801mg, 1.00mmol)、与二氯甲烷络合的(1,1-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钪(II)(41.0mg, 50.0 $\mu$ mol)和双(频哪醇)二硼(635mg, 2.50mmol)。然后将反应容器抽空并用氮气回填(重复该步骤两次),用注射器添加无水1,4-二氧杂环己烷(5mL),将容器用塑料塞密封,并浸入预热至80℃的加热浴中。以400rpm搅拌16小时(过夜)后,将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并借助于乙酸乙酯(3x30mL)通过覆盖有Celite S的短硅胶塞(10g)过滤。将滤液减压浓缩,得到呈淡褐色蜡状泡沫的2-((双(4-((乙氧基甲氧基)甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)-氨基)乙酸叔丁酯(4)。将其溶解于乙腈(6mL)和水(1mL)中,并添加过碘酸(912mg, 4.00mmol)。两小时后,将反应混合物吸收在乙酸乙酯(30mL)中,并用水(2x30mL)和盐水(40mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈橙色蜡的粗产物。将其溶解于四氢呋喃(4mL)和水(1mL)中,并添加浓盐酸溶液(1mL)。两小时后,将反应混合物加热至50℃,并搅拌5小时。之后,将其吸收在乙酸乙酯(30mL)中,并用水(30mL)和盐水(40mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈米色固体的粗产物。将其溶解于最少量的二乙醚中,并添加己烷(3倍体积)。通过过滤收集沉淀的产物,用冷己烷(2x5mL)洗涤并风干,得到呈灰白色固体的2-((双(1-羟基-4-(三氟甲基)-1,3-二氢苯并-[c][1,2]氧杂硼戊环-6-基)(氧代)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(5)。产量:405mg(78%)。

[1797]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, 丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.68(s, 2H); 8.47(s, 2H); 5.21(s, 4H); 3.83(s, 2H), 与水信号部分重叠。

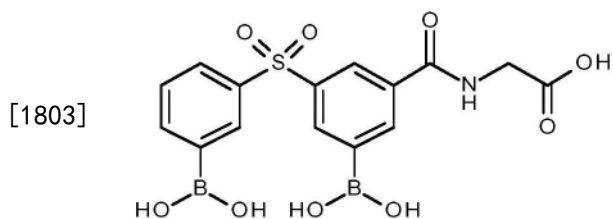
[1798] LC-MS纯度:100%(ELSD)

[1799] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA): 3.84min。

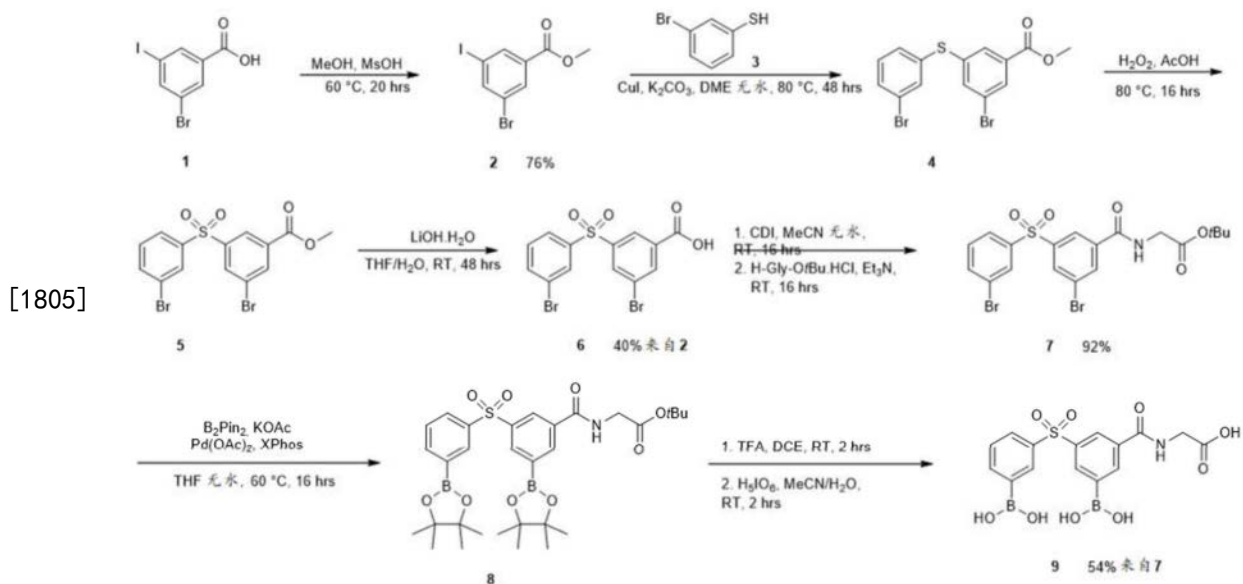
[1800] LC-MS m/z: 524.3(M+H)<sup>+</sup>

[1801] 实施例39

[1802] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸



[1804] (3-硼酸基-5-((3-硼酸基苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸根据化学式44所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1806] 化学式44

[1807] 将3-溴-5-碘苯甲酸(1, 32.7g, 100mmol)悬浮于甲醇(150mL)中,并添加甲磺酸(3mL)。将所得混合物在60℃(油浴)下搅拌20小时。将所得澄清溶液在冰箱中冷却至-20℃保持20小时,并通过过滤收集所得固体,用冷却的(-20℃)甲醇洗涤,并真空干燥,得到呈灰白色固体的3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(2)。

[1808] 产量:26.0g(76%)。

[1809]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.30(s, 1H); 8.14(s, 1H); 8.04(s, 1H); 3.93(s, 1H)。

[1810] 将3-溴-5-碘苯甲酸甲酯(2, 2.62g, 10.0mmol)、无水碳酸钾(3.45g, 25.0mmol)、碘化铜(381mg, 2.00mmol)和3-溴苯硫酚(3, 1.78mL, 15.0mmol)悬浮于无水1,2-二甲氧基乙烷(25mL)中,并将所得悬浮液在80℃下搅拌48小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用环己烷(80mL)稀释,通过覆盖有Celite的硅胶垫(40g)过滤(用乙酸乙酯/环己烷1:10洗涤, 3x30mL),并真空蒸发。将残余物溶解于乙酸(30mL)中,并分批添加30%过氧化氢水溶液(4.00mL, 39.2mmol)(放热)。在80℃(油浴)下搅拌16小时后,将反应混合物真空蒸发,吸收在乙酸乙酯(100mL)中,并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层、过滤并真空蒸发得到呈黄色油的甲酯5。将其溶解于四氢呋喃(30mL)和水(15mL)中,并添加氢氧化锂一水合物(840mg, 20.0mmol)。搅拌48小时后,将反应混合物真空蒸发,吸收在乙酸乙酯(100mL)中,并用1M盐酸水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层、过滤并真空蒸发得到呈淡褐色固体的粗产物。通过从甲苯中重结晶将其纯化,得到呈米色固体的纯3-溴-5-((3-溴苯基)磺酰基)苯甲酸(6)。产量:1.67g(40%)。

[1811]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, 丙酮- $\text{d}_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.53 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H); 7.92 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H); 7.64 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)。

[1812] LC-MS纯度:100% (ELSD, UV 242nm)。

[1813] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 3.63min。

[1814] LC-MS  $m/z$ : 421.2 (M+H) $^+$ 。

[1815] 将3-溴-5-((3-溴苯基)磺酰基)苯甲酸(6,924mg, 2.20mmol)和羰基二咪唑(CDI, 428mg, 2.64mmol)在无水乙腈(8.0mL)中的溶液搅拌16小时。然后加入甘氨酸叔丁酯盐酸盐(480mg, 2.86mmol), 随后加入三乙胺(1mL)。搅拌16小时后, 将反应混合物在真空中蒸发, 吸收在乙酸乙酯(30mL)中, 并用1M硫酸氢钾水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层、过滤并真空蒸发得到呈淡褐色固体的粗产物, 对其进行急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.063-0.200mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯5:1至4:1), 得到呈白色泡沫的(3-溴-5-((3-溴苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(7)。

[1816] 产量: 1.08g (92%)。

[1817]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.26 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.89 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H); 7.79-7.69 (m, 1H); 7.43 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H); 6.76 (bs, 1H); 4.13 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H); 1.51 (s, 9H)。

[1818] LC-MS纯度:100% (ELSD, UV 242nm)。

[1819] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 4.13min。

[1820] LC-MS  $m/z$ : 534.3 (M+H) $^+$ 。

[1821] 向25mL反应容器中装入乙酸钾(490mg, 5.00mmol), 并将该盐在110℃下真空干燥1小时。冷却至室温后, 用氮气回填反应容器, 并装入(3-溴-5-((3-溴苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(7, 533mg, 1.00mmol)、乙酸钡(8.90mg, 0.04mmol)、2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基联苯(XPhos, 39.0mg, 0.08mmol)和双(频哪醇)二硼(610mg, 2.40mmol)。然后将反应容器抽空并用氮气回填(重复该步骤两次), 并用注射器加入无水四氢呋喃(5mL), 将容器用橡胶隔片密封, 并浸入预热至60℃的加热浴中。以400rpm搅拌16小时(过夜)后, 将反应混合物冷却至环境温度, 用环己烷(24mL)稀释, 并借助于二氯甲烷(3x15mL)通过覆盖有Celite S的短硅胶塞(7g)过滤。将滤液减压浓缩, 得到呈淡褐色蜡状固体的中间体(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)磺酰基)苯甲酰基)甘氨酸叔丁酯(8)。将其溶解于1,2-二氯乙烷(2.5mL)和三氟乙酸(2.5mL)的混合物中。两小时后, 将反应混合物真空蒸发, 并将残余物与乙酸乙酯(3x10mL)共蒸馏。将所得泡沫溶解于乙腈(6mL)和水(2mL)中, 并加入过碘酸(1.37g, 6.00mmol)。将所得混合物在环境温度下剧烈搅拌两小时。将反应混合物吸收在乙酸乙酯(30mL)中, 并用水(2x20mL)和盐水(20mL)洗涤。用1M氢氧化钠水溶液(20mL)和水(10mL)萃取有机层, 合并水性萃取物, 并用二氯甲烷(2x10mL)洗涤。将水相通过添加浓盐酸(3mL)酸化, 并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物溶解于最少量的湿(与水一起充分振摇)乙酸乙酯中, 并在搅拌下将该溶液逐滴加入冰冷的正己烷(5mL)中, 导致产物沉淀。通过过滤收集固体, 并用



己烷 (2x5mL) 洗涤, 得到呈无色固体的标题 (3-硼酸基-5-((3-硼酸基苯基) 磺酰基) 苯甲酰基) 甘氨酸 (9)。产量: 221.0mg (54%)。

[1822]  $^1\text{H}$  NMR谱 (300MHz, 丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ; 10:1,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.64-8.50 (m, 3H); 8.46 (s, 1H); 8.15-7.99 (m, 2H); 7.59 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H); 4.22-4.04 (m, 2H)。

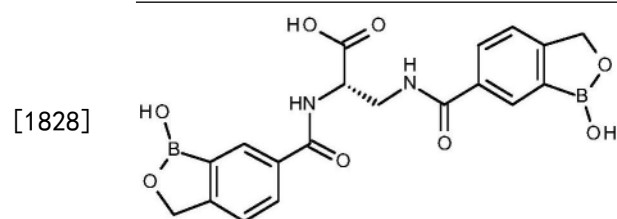
[1823] LC-MS纯度: 100% (ELSD, UV 242nm)。

[1824] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水 20:80 至 100:0+0.1%FA): 2.45min。

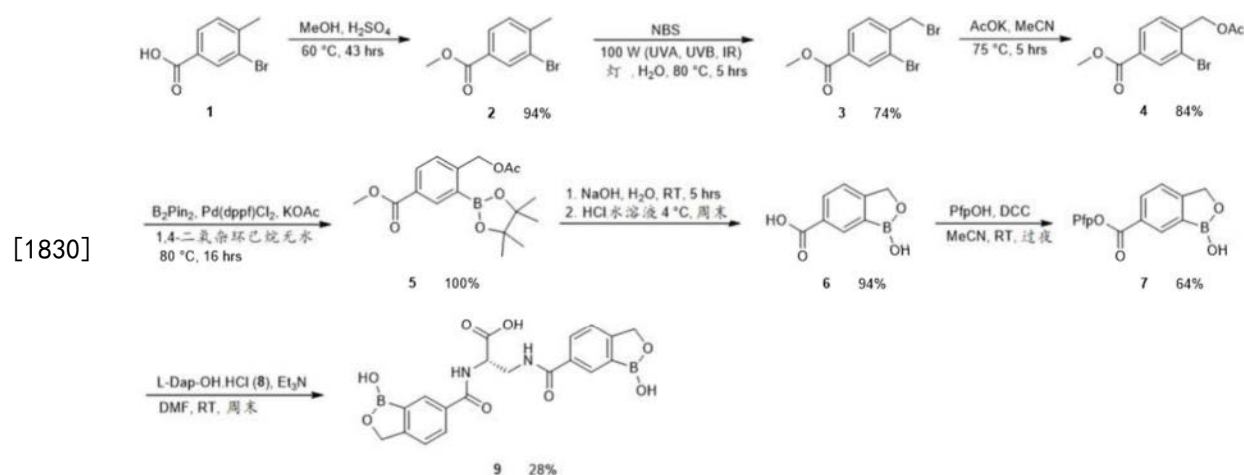
[1825] LC-MS  $m/z$ : 408.4 (M+H) $^+$ 。

[1826] 实施例40

[1827] (S)-2,3-双(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基) 丙酸



[1829] (S)-2,3-双(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基) 丙酸根据化学式45所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1831] 化学式45

[1832] 将浓硫酸 (96%, 1.00mL, 18.0mmol) 添加至 3-溴-4-甲基苯甲酸 (1, 25.0g, 116mmol) 的甲醇 (500mL) 溶液中, 并将反应混合物在 60°C 下搅拌 43 小时。将溶液冷却至室温, 加入碳酸氢钠 (4.39g, 53.3mmol), 并将混合物减压蒸发。将残余物在乙酸乙酯 (600mL) 与水 (250mL) 之间分配。分离有机层; 用 0.5M 氢氧化钠水溶液 (2x250mL)、5% 碳酸钠水溶液 (2x200mL)、0.5M 盐酸水溶液 (200mL)、水 (200mL) 和盐水 (150mL) 洗涤; 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发, 得到呈橙色油的 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯 (2)。产量: 25.16g (94%)。

[1833]  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯 9:1): 0.45。

[1834]  $^1\text{H}$  NMR谱 (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.21 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 7.87 (dd,  $J=7.9$  和  $1.7\text{Hz}$ , 1H); 7.30 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H); 3.92 (s, 3H); 2.46 (s, 3H)。

[1835] 将在广口烧杯中搅拌的 3-溴-4-甲基苯甲酸酯 (2, 24.8g, 108mmol)、1-溴-吡咯烷-2,5-二酮 (NBS, 21.2g, 119mmol) 和水 (360mL) 的混合物置于给爬行动物的 D3 加热灯下

(100W, UVA, UVB, IR), 并加热至70-80℃。4小时后加入另一部分1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS, 3.86g, 21.7mmol), 并将混合物再搅拌一小时。将混合物冷却至室温, 随后用乙酸乙酯(2x250mL)萃取。合并的有机层用水(4x200mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发, 得到呈黄色油的粗品3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(3)。产量: 34.06g (74%)。

[1836]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 环己烷/乙酸乙酯9:1): 0.30。

[1837] <sup>1</sup>H NMR纯度: 72wt%。

[1838] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.25 (d, J=1.7Hz, 1H); 7.96 (dd, J=8.1和1.7Hz, 1H); 7.54 (d, J=8.1Hz, 1H); 4.61 (s, 2H); 3.94 (s, 3H)。

[1839] 将上述粗品3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(3, 72%, 34.1g, 80.1mmol)和乙酸钾(23.6g, 240mmol)在乙腈(800mL)中的混合物在75℃下加热5小时。将混合物冷却至室温, 通过过滤除去固体, 并用乙酸乙酯(3x50mL)洗涤。将滤液蒸发至干, 并将残余物在乙酸乙酯(700mL)与水(200mL)之间分配。分离有机层, 用水(200mL)和盐水(2x200mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel, 0.063-0.200mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯97:3)纯化残余物, 得到呈白色固体的纯4-(乙酰氧基甲基)-3-溴苯甲酸甲酯(4)。产量: 19.39g (84%)。

[1840]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 正己烷/乙酸乙酯4:1): 0.25。

[1841] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.24 (d, J=1.5Hz, 1H); 7.99 (dd, J=8.0和1.6Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.1Hz, 1H); 5.23 (s, 2H); 3.94 (s, 3H); 2.18 (s, 3H)。

[1842] LC-MS纯度: 100% (UV 254nm)。

[1843] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 2.41min。

[1844] LC-MS m/z: 287.2; 289.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1845] 在氩气下, 将[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (2.32g, 3.18mmol)添加至4-(乙酰氧基甲基)-3-溴苯甲酸甲酯(4, 18.2g, 63.5mmol)、双(频哪醇)二硼(17.7g, 69.9mmol)和乙酸钾(18.7g, 191mmol)在无水1,4-二氧杂环己烷(165mL)中的脱气溶液中。将混合物升温至80℃, 并在该温度下搅拌16小时。将混合物冷却至室温; 然后将其用二氯甲烷(165mL)稀释, 并通过覆盖有Celite的短硅胶柱, 随后用二氯甲烷洗脱。合并含有产物的级分并蒸发至干。通过急骤柱色谱法(Silicagel, 0.063-0.200mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯9:1至7:3)纯化残余物, 产生呈黄色固体的4-(乙酰氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(5)。产量: 21.80g (>100%)。

[1846]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 环己烷/乙酸乙酯9:1): 0.15。

[1847] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 8.49 (d, J=1.8Hz, 1H); 8.10 (dd, J=8.1和2.0Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.1Hz, 1H); 5.43 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 2.12 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

[1848] LC-MS纯度: 100% (ELSD), 88% (UV 254nm)。

[1849] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水50:50至100:0+0.1%FA): 3.26min。

[1850] LC-MS m/z: 335.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1851] 将4-(乙酰氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(5, 21.8g, <63.5mmol)添加至氢氧化钠(12.7g, 318mmol)的水(200mL)溶液中, 并将所



得混合物在室温下搅拌5小时。将混合物过滤,用二乙醚(200mL)洗涤,并用35%盐酸(39.6mL,444mmol)酸化。将所得白色悬浮液置于冰箱中一周末。将沉淀物过滤,用水(3x50mL)洗涤,并悬浮于20%乙腈水溶液(100mL)中。将混合物冷冻干燥,得到呈白色粉末的1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(6)。产量:10.63g(94%)。

[1852]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):12.90(s,1H);9.35(s,1H);8.37(s,1H);8.04(dd, $J=8.0$ 和1.6Hz,1H);7.52(d, $J=7.9$ Hz,1H);5.05(s,2H)。

[1853] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1854] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.90min。

[1855] LC-MS  $m/z$ :179.2(M+H) $^+$ 。

[1856] 将N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC,2.50g,12.1mmol)添加至1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(6,2.16g,12.1mmol)和五氟苯酚(PfpOH,2.23g,12.1mmol)在乙腈(150mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌过夜。滤出固体,并用乙酸乙酯(5x20mL)洗涤。合并滤液,并蒸发至干。向残余物添加环己烷(100mL),并将混合物在室温下搅拌15分钟。将混合物倾析,并将沉积物在真空中干燥,得到呈灰白色固体的1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(7)。产量:2.67g(64%)。

[1857]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,CDC1 $_3$ , $\delta_{\text{H}}$ ):8.62(s,1H);8.32(dd, $J=8.1$ 和1.7Hz,1H);7.55(d, $J=8.3$ Hz,1H);5.22(s,2H)。

[1858] LC-MS纯度:98%(ELSD)。

[1859] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA):4.08min。

[1860] LC-MS  $m/z$ :345.3(M+H) $^+$ 。

[1861] 将三乙胺(1.65mL,11.8mmol)添加至1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(7,713mg,2.07mmol)和L-2,3-二氨基丙酸盐盐酸盐(8,L-Dap-OHHC1,139mg,0.99mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的混合物中,并将所得溶液在室温下搅拌一周末。将混合物在真空中蒸发至干,并将残余物在1M盐酸水溶液(25mL)与乙酸乙酯(50mL)之间分配。分离各相,并用乙酸乙酯(2x25mL)萃取有机相。合并所有有机层,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩至大约3mL体积。添加环己烷(100mL),并将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。通过过滤收集沉淀物,并真空干燥。将沉淀物(粗品9,288mg)溶解于50%乙腈水溶液(4.8mL)中,并通过制备型LC/MS(SunFire Prep C18 OBD,5m,19x100mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)进行纯化。合并纯级分并冷冻干燥,得到呈白色粉末的标题化合物(9)。产量:116mg(28%)。

[1862]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,DMSO- $d_6$ , $\delta_{\text{H}}$ ):12.73(bs,1H);9.33(s,1H);9.30(s,1H);8.76(d, $J=7.5$ Hz,1H);8.70(t, $J=5.9$ Hz,1H);8.25(d, $J=0.7$ Hz,1H);8.20(d, $J=0.9$ Hz,1H);7.96(dd, $J=8.1$ 和1.7Hz,1H);7.90(dd, $J=7.9$ 和1.7Hz,1H);7.52(d, $J=8.8$ Hz,1H);7.48(d, $J=8.3$ Hz,1H);5.05(s,2H);5.03(s,2H);4.71-4.62(m,1H);3.81-3.73(m,2H)。

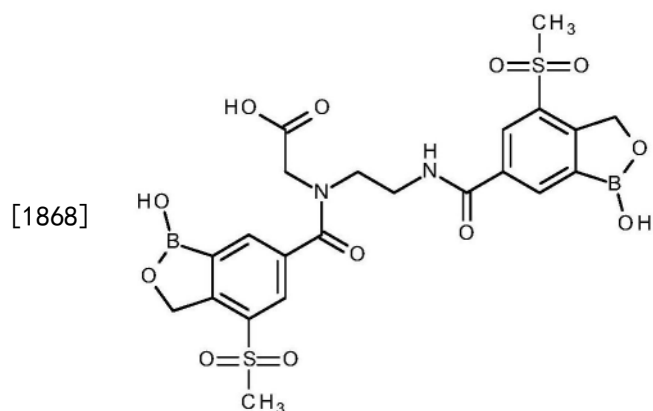
[1863] LC-MS纯度:100%(ELSD,UV 254nm)。

[1864] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):3.56min。

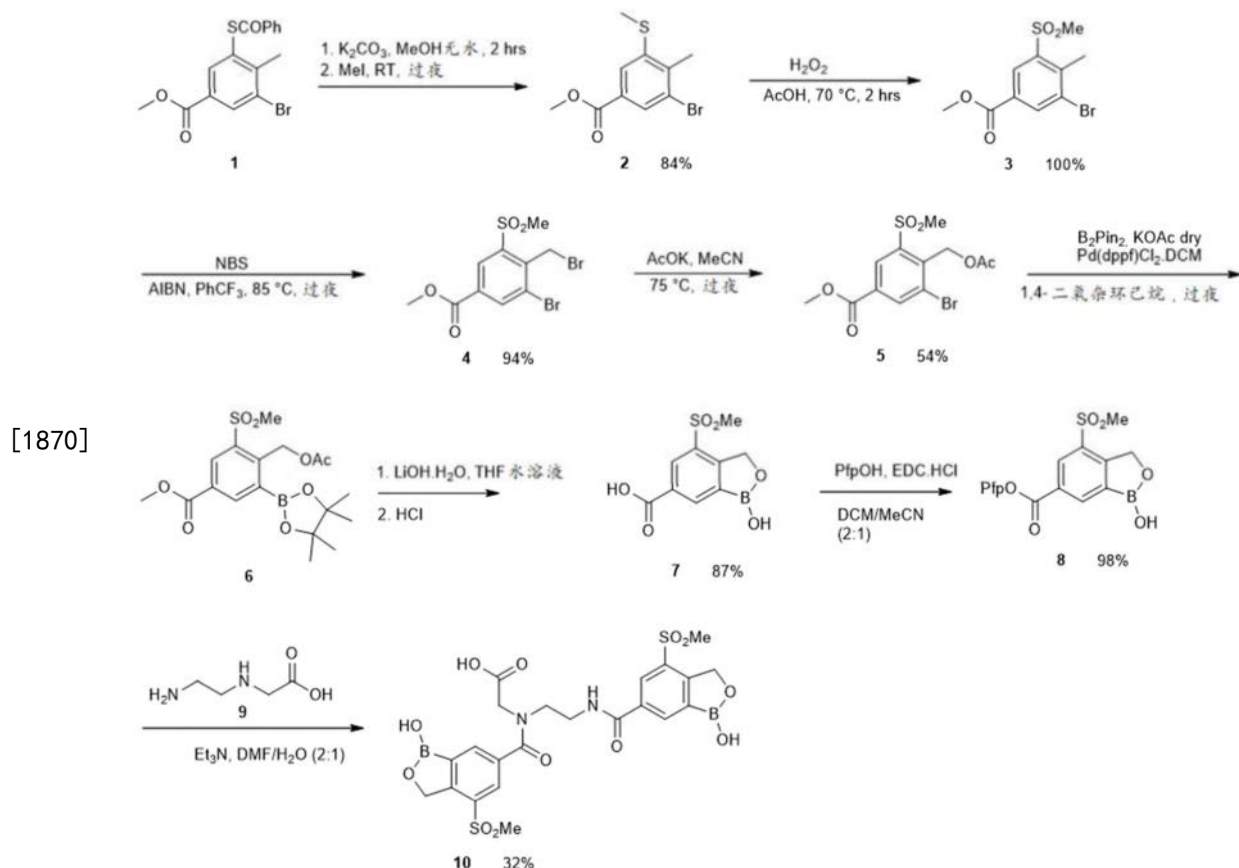
[1865] LC-MS  $m/z$ : 425.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1866] 实施例41

[1867] N-(1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羧基)-N-(2-(1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸



[1869] N-(1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羧基)-N-(2-(1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)-乙基)甘氨酸  
根据化学式46所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1871] 化学式46

[1872] 将3-(苯甲酰基硫基)-5-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(1,2.90g,7.95mmol)和碳酸钾(2.19g,15.9mmol)的混合物在加热下溶解于无水甲醇(100mL)中,然后在氮气氛下于室温搅拌2小时。蒸发溶剂,并与甲苯共蒸发。然后添加碘甲烷(70mL),并将反应混合物在室温下

搅拌过夜。蒸发溶剂,然后与二氯甲烷共蒸发数次。用乙酸乙酯(100mL)和1M盐酸水溶液(50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)萃取粗产物。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过柱色谱法(Silicagel,0.063-0.200mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯9:1)纯化粗产物,得到呈白色固体的3-溴-4-甲基-5-(甲基硫基)苯甲酸甲酯(2)。产量:1.83g(84%)。

[1873]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.01(d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H); 7.75(s, 1H); 3.93(s, 3H); 2.53(s, 3H); 2.50(s, 3H)。

[1874] 将过氧化氢(5mL)添加至3-溴-4-甲基-5-(甲基硫基)苯甲酸甲酯(2, 1.83g, 6.65mmol)的乙酸(70mL)溶液中,并将反应混合物在70℃下搅拌2小时。然后蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的3-溴-4-甲基-5-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯(3)。产量:2.05g(100%)。

[1875]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.46(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 8.40(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H); 3.91(s, 3H); 3.34(s, 3H); 2.79(s, 3H)。

[1876] 将1-溴吡咯烷-2,5-二酮(NBS, 1.31g, 7.35mmol)、3-溴-4-甲基-5-(甲基磺酰基)苯甲酸酯(3, 2.05g, 6.65mmol)和2,2-偶氮双(2-甲基-丙腈)(AIBN, 55.0mg, 0.33mmol)在 $\text{PhCF}_3$ (20mL)中的溶液在85℃下搅拌过夜。将反应混合物蒸发,然后用二乙醚(2x50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤有机层。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈微黄色固体的3-溴-4-(溴甲基)-5-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯(4)。产量:2.43g(94%)。

[1877]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.47(d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 2H); 5.14(bs, 2H); 3.92(s, 3H); 3.44(s, 3H)。

[1878] 将3-溴-4-(溴甲基)-5-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯(4, 2.70g, 7.00mmol)与乙酸钾(1.37g, 14.0mmol)在乙腈(70mL)中于75℃搅拌过夜。将悬浮液通过Celite垫过滤,并真空蒸发。将粗产物溶解于二氯甲烷中,并再次过滤。将滤液蒸发,并通过柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯7:1)纯化,得到呈白色固体的4-(乙酰氧基甲基)-3-溴-5-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯(5)。产量:4.24g(54%)。

[1879]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.74(s, 1H); 8.55(s, 1H); 5.76(s, 2H); 3.99(s, 3H); 3.21(s, 3H); 2.11(s, 3H)。

[1880] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1881] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水30:70至100:0+0.1%FA): 2.46min。

[1882] LC-MS  $m/z$ : 366.9(M+H) $^+$ 。

[1883] 将4-(乙酰氧基甲基)-3-溴-5-((三氟甲基)磺酰基)苯甲酸甲酯(5, 1.97g, 5.38mmol)、双(频哪醇)二硼(1.64g, 6.46mmol)和无水乙酸钾(1.58g, 16.1mmol)的混合物和[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯-二氯甲烷络合物(220mg, 269mol)悬浮于无水、脱气的1,4-二氧杂环己烷(20mL)中。将反应混合物在氮气氛下于90℃搅拌过夜。然后将粗品反应混合物吸收在乙酸乙酯(60mL)中,并通过覆盖有Celite的短硅胶(20g)垫过滤(借助于乙酸乙酯, 3x60mL)。将滤液真空蒸发,得到呈微黄色固体的粗品4-(乙酰氧基甲基)-3-(甲基磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(6)。

[1884] 将其溶解于四氢呋喃(15mL)和水(15mL)中,并添加固体氢氧化锂一水合物(1.13g, 26.9mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用水(60mL)稀释,并转移到分液漏斗中,在其中用二氯甲烷(2x40mL)和二乙醚(40mL)将其萃取。用浓盐酸将水相酸化至pH=

2,并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将沉淀物过滤,用水充分洗涤,并干燥,得到呈灰白色固体的1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7)。产量:1.20g(87%)。

[1885]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.67(s, 1H); 8.54(s, 1H); 5.40(s, 2H); 3.23(s, 3H)。

[1886] LC-MS纯度:100%(ELSD,UV 240nm)。

[1887] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水10:90至100:0+0.1%FA): 2.10min。

[1888] LC-MS m/z:255.2(M-H) $^-$ 。

[1889] 将1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(7, 1.02g, 4.00mmol)、2,3,4,5,6-五氟苯酚(1030mg, 5.60mmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.07g, 5.60mmol)悬浮于二氯甲烷(20mL)和乙腈(10mL)中。将混合物在室温下搅拌过夜。然后蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(70mL)中,并用水(2x40mL)和盐水(1x40mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物溶解于热乙酸乙酯(10mL)中,并缓慢加入环己烷(30mL)。冷却至环境温度后,沉淀出固体。2小时后,将其通过过滤收集,用环己烷洗涤并风干,得到呈灰白色固体的1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(8)。产量:1.65mg(98%)。

[1890]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.88(s, 1H); 8.73(s, 1H); 5.49(s, 2H); 3.30(s, 3H)。

[1891]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,丙酮- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -154.63(d, J=17.0Hz); -159.62(t, J=21.3Hz); 164.43(t, J=19.1Hz)。

[1892] LC-MS纯度:100%(ELSD,UV 240nm)。

[1893] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水10:90至100:0+0.1%FA): 3.44min。

[1894] LC-MS m/z:421.0(M-H) $^-$ 。

[1895] 将1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(8, 422mg, 1.00mmol)和(2-氨基乙基)甘氨酸(9, 59.0mg, 0.50mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺/水混合物(2:1, 3mL)中。然后添加三乙胺(500L),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。之后,将其用1M硫酸氢钾水溶液(15mL)酸化,并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物与甲苯(3x10mL)共蒸馏,并与二乙醚(3mL)一起研磨。将沉淀物过滤,用二乙醚(2x2mL)洗涤并风干。将获得的粉末通过制备型LC/MS(SunFire Prep C18 OBD, 5m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈无色固体的标题N-(1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-羟基-4-(甲基磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸(10)。产量:99.0mg(32%)。

[1896]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{AcOD}-\text{d}_4$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.74-8.46(m, 1H); 8.35(app.d, 1H); 8.06(app.d, 1H); 7.96(bs, 1H); 5.49-5.32(m, 4H); 4.39(app.d, 2H); 4.03-3.61(m, 4H); 3.21-3.03(m, 6H)。

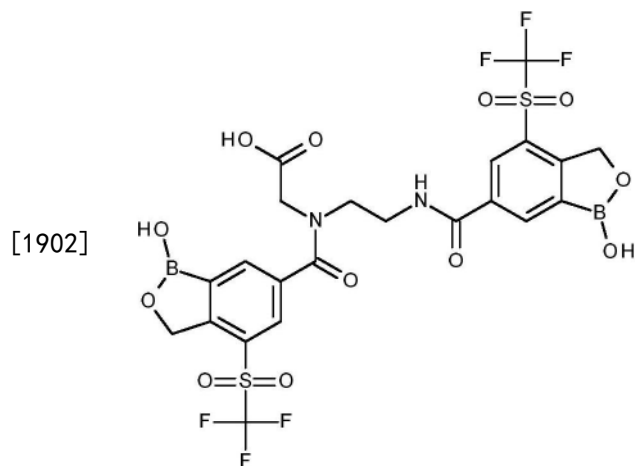
[1897] LC-MS纯度:100%(ELSD,UV 254nm)。

[1898] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA) : 3.14min。

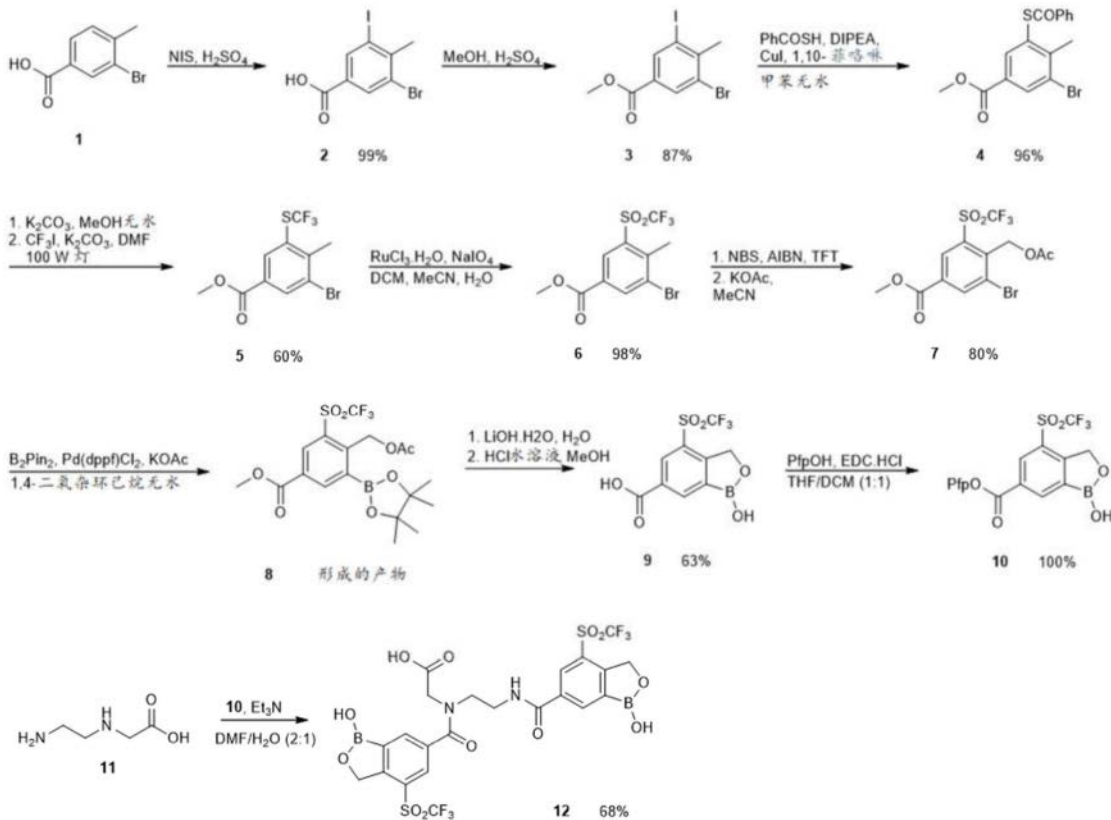
[1899] LC-MS m/z: 595.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1900] 实施例42

[1901] N-(1-(羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-(羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并-[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸



[1903] N-(1-(羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羰基)-N-(2-(1-(羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并-[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸根据化学式47所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。



[1905] 化学式47

[1906] 将N-碘代琥珀酰亚胺(NIS, 61.5g, 274mmol)添加至3-溴-4-甲基苯甲酸(1,56.0g, 260mmol)的浓硫酸(1L)溶液中,并将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物倒入冰-水(2L)中。将所得混合物倒至冰浴(2L)上,将沉淀物过滤,用水洗涤并真空干燥,得到呈灰白色固体的3-溴-5-碘-4-甲基苯甲酸(2)。产量:87.8g(99%)。

[1907]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.30(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 8.06(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 2.64(s, 3H)。

[1908] 将浓硫酸(35mL)添加至3-溴-5-碘-4-甲基苯甲酸(2, 55.4g, 162mmol)的甲醇(1.5L)溶液中,并将反应混合物在回流下搅拌过夜。然后将反应混合物减压蒸发,溶解于二乙醚(1L)中,用水(2x500mL)和饱和碳酸钾水溶液(500mL)洗涤。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈白色固体的3-溴-5-碘-4-甲基苯甲酸甲酯(3)。

[1909] 产量:50.0g(87%)。

[1910]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.32(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 8.09(d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H); 3.86(s, 3H); 2.65(s, 3H)。

[1911] 将3-溴-5-碘-4-甲基苯甲酸甲酯(3, 15.1g, 42.5mmol)、硫代苯甲酸(6.00mL, 51.0mmol)、碘化铜(I)(0.81g, 4.25mmol)、N,N-二异丙基-乙胺(14.8mL, 85.0mmol)和1,10-菲咯啉(1.53g, 8.50mmol)在无水甲苯(120mL)中的混合物在氮气氛下于100℃搅拌过夜。冷却后,将悬浮液通过celite垫过滤,并蒸发溶剂。通过2轮急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/二氯甲烷1:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的3-(苯甲酰基硫基)-5-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(4)。产量:14.9g(96%)。

[1912]  $R_{\text{F}}$ ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/二氯甲烷1:1): 0.30。

[1913]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.33(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); 8.14(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H); 8.08-8.00(m, 2H); 7.69-7.61(m, 1H); 7.56-7.49(m, 2H); 3.93(s, 3H); 2.59(s, 3H)。

[1914] 将3-(苯甲酰基硫基)-5-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(4, 8.81g, 24.1mmol)和碳酸钾(6.66g, 48.2mmol)在无水甲醇(100mL)中的混合物在氮气氛下于室温搅拌1小时。将溶剂蒸发,并与甲苯共蒸发。然后添加碳酸钾(19.9g, 145mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(130mL),并将悬浮液脱气,并添加三氟甲基碘化物(使用充满三氟甲基碘化物的气球)。将混合物在100W灯泡下搅拌1.5小时,然后在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯(400mL),并用水(2x300mL)、1M盐酸水溶液(1x300mL)和盐水(1x300mL)洗涤混合物。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯4:1)纯化残余物,得到呈无色油的3-溴-4-甲基-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸甲酯(5),其在冰箱中结晶。产量:4.78g(60%)。

[1915]  $R_{\text{F}}$ ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯9:1): 0.65。

[1916]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.35(s, 1H); 8.31(s, 1H); 3.95(s, 3H); 2.74(s, 3H)。

[1917]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -42.18(s)。

[1918] 将3-溴-4-甲基-5-((三氟甲基)硫基)苯甲酸甲酯(5, 4.75g, 14.5mmol)溶解于二氯甲烷(20mL)中,随后添加乙腈(20mL)、水(40mL)和过碘酸钠(9.29g, 43.4mmol)。然后在0℃下加入氯化钨(III)水合物(52.0mg)。将混合物在室温下搅拌2小时。加水(40mL),并用二氯甲烷(2x80mL)萃取该混合物。合并有机层,用10%过氧化氢水溶液(1x30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,通过celite垫过滤,并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-

0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯4:1)纯化残余物,得到呈白色晶体的3-溴-4-甲基-5-((三氟甲基)磺酰基)苯甲酸甲酯(6)。产量:5.14g(98%)。

[1919]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 环己烷/乙酸乙酯9:1):0.45。

[1920]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.73(d, J=1.8Hz, 1H); 8.63(d, J=1.7Hz, 1H); 3.99(s, 3H); 2.87(s, 3H)。

[1921]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_F$ ): -77.13(s)。

[1922] 将3-溴-4-甲基-5-((三氟甲基)磺酰基)苯甲酸甲酯(6, 5.13g, 14.2mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(3.28g, 18.5mmol)和2,2-偶氮双(2-甲基-丙腈)(AIBN, 0.23g, 1.42mmol)在三氟甲苯(25mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。未达到完全转化,因此加入N-溴代琥珀酰亚胺(1.09g, 6.17mmol)和2,2-偶氮双(2-甲基丙腈)(AIBN, 0.23g, 1.42mmol),并将混合物在85℃下搅拌过夜。加入二氯甲烷(100mL),并用水(3x100mL)洗涤混合物。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物溶解于乙腈(75mL)中,并加入乙酸钾(1.39g, 14.2mmol)。将混合物在75℃下搅拌过夜。滤出不溶性物质,并蒸发滤液。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/二氯甲烷2:1至1:1)纯化残余物,得到呈白色粉末的4-(乙酰氧基甲基)-3-溴-5-((三氟甲基)磺酰基)苯甲酸甲酯(7)。产量:4.76g(80%)。

[1923]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 环己烷/乙酸乙酯4:1):0.35。

[1924]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.78(d, J=1.7Hz, 1H); 8.70(d, J=1.7Hz, 1H); 5.63(s, 2H); 4.02(s, 3H); 2.11(s, 3H)。

[1925]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_F$ ): -77.08(s)。

[1926] 将4-(乙酰氧基甲基)-3-溴-5-((三氟甲基)磺酰基)苯甲酸甲酯(7, 4.75g, 11.3mmol)、双(频哪醇)二硼(3.74g, 14.7mmol)和无水乙酸钾(5.56g, 56.6mmol)在无水1,4-二氧杂环己烷(60mL)中的混合物脱气;然后添加[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(0.42g, 0.57mmol)。将反应混合物在氮气氛下于80℃搅拌过夜。蒸发溶剂。将残余物在二氯甲烷中通过短硅胶柱过滤,得到呈黄色固体的4-(乙酰氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((三氟甲基)磺酰基)苯甲酸甲酯(8)。产量:6.00g。

[1927]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.85(s, 2H); 5.75(s, 2H); 4.00(s, 3H); 2.05(s, 3H); 1.37(s, 12H)。

[1928]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_F$ ): -77.39(s)。

[1929] 将4-(乙酰氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-((三氟甲基)磺酰基)苯甲酸甲酯(8, 0.47g, 1.00mmol)溶解于甲醇(4mL)中,并添加氢氧化锂一水合物(0.21g, 5.00mmol)的水(2mL)溶液。将混合物在室温下搅拌35分钟,然后将其用二乙醚(2x10mL)萃取。将水相用浓盐酸(434L)酸化,并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将沉淀物过滤,用水洗涤并干燥,得到呈白色固体的1-羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(9)。产量:195mg(63%)。

[1930]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta_H$ ): 9.85(s, 1H); 8.88(s, 1H); 8.49(s, 1H); 5.35(s, 2H)。

[1931]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_F$ ): -78.52(s)。

[1932] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1933] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA):

3.69min。

[1934] LC-MS  $m/z$ : 310.0 (M-H)<sup>-</sup>。

[1935] 将1-羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸(9, 195mg, 0.63mmol)溶解于四氢呋喃/二氯甲烷混合物(1:1, 10mL)中, 随后添加2,3,4,5,6-五氟苯酚(116mg, 0.63mmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(121mg, 0.63mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(70mL)中, 并用水(2x40mL)和盐水(1x40mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发至干, 得到呈淡粉色粉末的1-羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(10)。产量: 300mg (100%)。

[1936] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ<sub>H</sub>): 9.93 (s, 1H); 9.09 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 5.41 (s, 2H)。

[1937] 将1-羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酸全氟苯酯(10, 238mg, 0.50mmol)和(2-氨基乙基)甘氨酸(11, 29.5mg, 0.25mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺/水混合物(2:1, 1.5mL)中。然后加入三乙胺(250L), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。之后, 将其用1M硫酸氢钾水溶液(15mL)酸化, 并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物与甲苯(3x10mL)共蒸馏, 并与二乙醚(3mL)一起研磨。将沉淀物过滤, 用二乙醚(2x1mL)洗涤并风干。将获得的粉末溶解于乙腈/水混合物(2:1, 20mL)中并冷冻干燥, 得到呈无色固体的标题N-(1-羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-羧基)-N-(2-(1-羟基-4-((三氟甲基)磺酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼戊环-6-甲酰胺基)乙基)甘氨酸(12)。产量: 120mg (68%)。

[1938] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, AcOD-d<sub>6</sub>, 80°C, δ<sub>H</sub>): 8.68 (bs, 1H); 8.53 (bs, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 5.46 (s, 2H); 5.42 (s, 2H); 4.44-4.29 (m, 2H); 3.99-3.72 (m, 4H)。

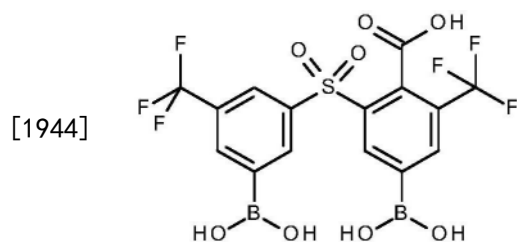
[1939] LC-MS纯度: 100% (ELSD, UV 254nm)。

[1940] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 5.06min。

[1941] LC-MS  $m/z$ : 702.1 (M+H)<sup>+</sup>。

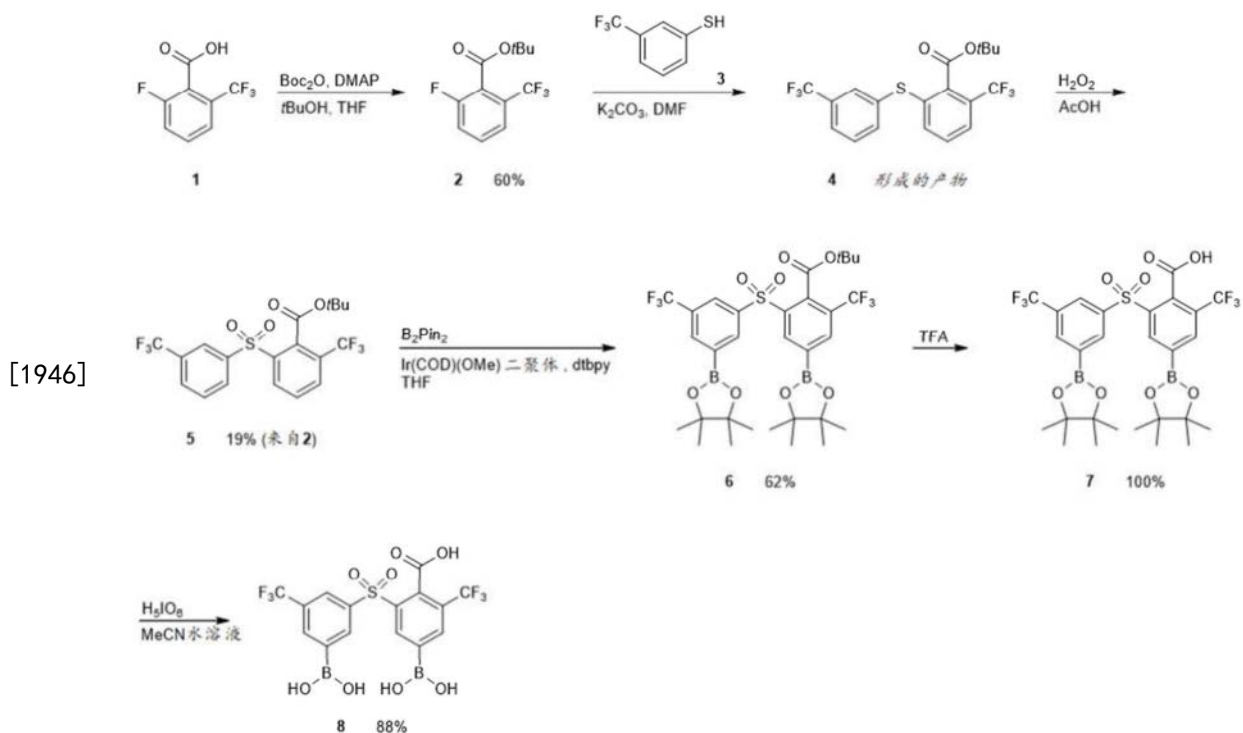
[1942] 实施例43

[1943] 4-硼酸基-2-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-6-(三氟甲基)苯甲酸



[1945] 4-硼酸基-2-((3-硼酸基-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-6-(三氟甲基)苯甲酸根据化学式48所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。





[1947] 化学式48

[1948] 将2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸(1,1.00g,4.81mmol)、二碳酸二叔丁酯(1.47g,6.73mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(0.18g,1.44mmol)和叔丁醇(5mL)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,并用水(1x40mL)、1M盐酸水溶液(1x40mL)、5%碳酸钠水溶液(1x40mL)、水(1x40mL)和盐水(1x40mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干,得到呈无色油的2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸叔丁酯(2)。产量:0.77g(60%)。

[1949]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 7.53-7.44(m, 2H); 7.36-7.29(m, 1H); 1.60(s, 9H)。

[1950] 将酯(2,0.76g,2.87mmol)、3-(三氟甲基)苯磺酰氯(3,0.61g,3.44mmol)和碳酸钾(0.87g,6.31mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物在氮气氛下于100℃搅拌过夜。然后将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并用水(3x30mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到起始酯(2)和2-(三氟甲基)-6-((3-(三氟甲基)苯基)-磺基)苯甲酸叔丁酯(4)的混合物(1:1.8)。将该混合物溶解于乙酸(20mL)中,并加入过氧化氢(2mL)。将所得混合物在70℃下搅拌7小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并用水(3x30mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60,0.040-0.063mm;洗脱液:环己烷/乙酸乙酯4:1)纯化残余物,产生呈白色粉末的2-(三氟甲基)-6-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯甲酸叔丁酯(5)。产量:0.25g(19%)。

[1951]  $R_{\text{F}}$  ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/乙酸乙酯4:1): 0.45。

[1952]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.37(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H); 8.27-8.18(m, 2H); 7.95(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H); 7.86(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H); 7.77-7.64(m, 2H); 1.67(s, 9H)。

[1953] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[1954] LC-MS  $R_{\text{t}}$  (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 3.39min。

[1955] LC-MS  $m/z$ : 477.3 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

[1956] 在氮气下,将砒(5,0.25g,0.55mmol)、双(频哪醇)二硼(350mg,1.38mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(11.0mg,0.02mmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶(dtbpy,10.0mg,0.04mmol)溶解于脱气的四氢呋喃(5mL)中。使所得混合物升温至50℃,并在该温度下加热过夜。将混合物蒸发至干;并且通过快速急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm;洗脱液:二氯甲烷)纯化残余物,得到呈白色泡沫的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-6-(三氟甲基)苯甲酸叔丁酯(6)。产量:240mg(62%)。

[1957] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz,CDCl<sub>3</sub>,δ<sub>H</sub>): 8.75(s,1H); 8.52(s,1H); 8.34(s,1H); 8.31(s,1H); 8.24(s,1H); 1.66(s,9H); 1.38(s,12H); 1.36(s,12H)。

[1958] 将三氟乙酸(5mL)添加至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-6-(三氟甲基)苯甲酸叔丁酯(6,235mg,0.33mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在真空中蒸发至干,并将残余物从二氯甲烷(5x10mL)中蒸发,得到呈白色泡沫的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-6-(三氟甲基)苯甲酸(7)。产量:214mg(100%)。

[1959] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz,CDCl<sub>3</sub>,δ<sub>H</sub>): 8.78(s,1H); 8.60(s,1H); 8.34(s,2H); 8.25(s,1H); 1.39(s,12H); 1.36(s,12H)。

[1960] 将上述酸(7,210mg,0.33mmol)在乙腈(4mL)中的溶液用水(1mL)稀释,随后添加过碘酸(301mg,1.32mmol)。将所得混合物搅拌1小时;然后将其在乙酸乙酯(30mL)与水(30mL)之间分配。分离各相;将有机相用水(1x30mL)和盐水(1x30mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。将残余物溶解于20%氢氧化钠水溶液(10mL)中,并用二氯甲烷(2x40mL)洗涤。将水层用1M盐酸水溶液(30mL)酸化,并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。合并乙酸乙酯萃取物,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩直到产物开始沉淀。将悬浮液用正己烷(50mL)稀释。通过过滤收集沉淀物,用正己烷洗涤,溶解于乙腈(30mL)中并冷冻干燥,得到呈米色粉末的标题化合物(8)。产量:138mg(88%)。

[1961] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>/DCI,δ<sub>H</sub>): 8.86(s,1H); 8.62(s,1H); 8.42(s,1H); 8.37(s,1H); 8.26(s,1H)。

[1962] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,δ<sub>F</sub>): -58.17(s); -61.40(s)。

[1963] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

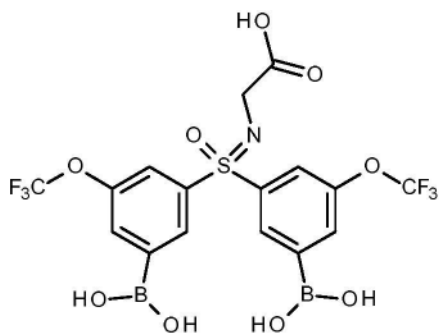
[1964] LC-MS Rt(Kinetex C18,4.6mm x 50mm,乙腈/水20:80至100:0+0.1%FA): 4.05min。

[1965] LC-MS  $m/z$ : 467.9 ( $M-H_2O+H$ )<sup>+</sup>。

[1966] 实施例44

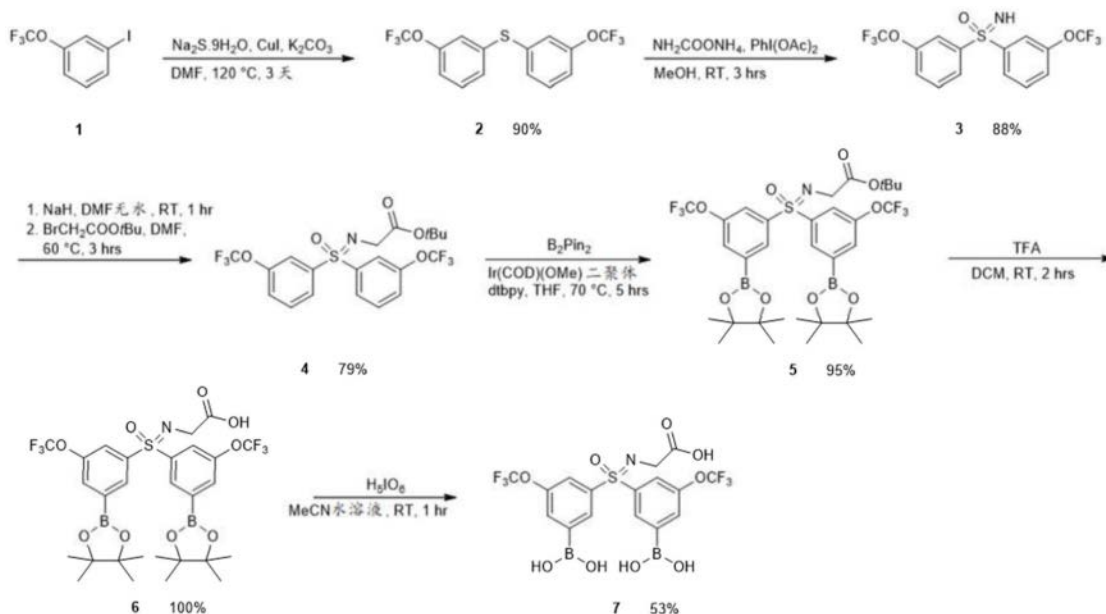
[1967] 2-((双(3-硼酸基-5-(三氟甲氧基)苯基)(氧代)-λ<sup>6</sup>-硫代)氨基)乙酸

[1968]



[1969] 2-((双(3-硼酸基-5-(三氟甲氧基)苯基)(氧代)-λ<sup>6</sup>-硫代)氨基)乙酸根据化学式49所示的反应方案并按照以下所述的程序合成。

[1970]



[1971] 化学式49

[1972] 将1-碘-3-(三氟甲氧基)苯(1.9.08g, 31.5mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(63mL)溶液添加至压力反应器中的硫化钠九水合物(5.30g, 22.1mmol)和碳酸钾(4.36g, 31.5mmol)中。将混合物脱气并用氩气回填。加入碘化亚铜(600mg, 3.15mmol), 将反应器密封并加热至120℃。将混合物在120℃下加热3天, 然后将其冷却至室温并用二乙醚(100mL)稀释。将所得混合物经Celite过滤。用水(150mL)洗涤滤液, 并用二乙醚(2x100mL)再萃取水层。合并所有有机级分, 用1M氢氧化钠水溶液(2x100mL)、水(100mL)和盐水(70mL)洗涤; 经无水硫酸钠干燥, 并真空蒸发至干。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm; 洗脱液: 环己烷)纯化残余物, 得到呈无色液体的双(3-(三氟甲氧基)-苯基)硫烷(2)。产量: 5.04g (90%)。

[1973]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 环己烷/乙酸乙酯95:5): 0.45。

[1974] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>): 7.41-7.33 (m, 2H); 7.30-7.25 (m, 2H); 7.20 (s, 20H); 7.18-7.12 (m, 2H)。

[1975] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ<sub>F</sub>): -57.91 (s)。

[1976] LC-MS纯度: 97% (UV 254nm)。

[1977] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水70:30至100:0+0.1%FA): 3.48min。

[1978] LC-MS m/z: 355.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1979] 将(二乙酰氧基碘)苯(PIDA, 12.8g, 39.7mmol)添加至双(3-(三氟甲氧基)苯基)硫烷(2, 5.63g, 15.9mmol)和粉末状氨基甲酸铵(2.48g, 31.8mmol)在甲醇(32mL)中的混合物中。将所得淡黄色溶液在室温下搅拌3小时, 然后将其在真空中蒸发至干。向残余物添加碳酸钾(12.5g)和硫代硫酸钠(25g)在水(200mL)中的溶液, 随后添加乙酸乙酯(200mL)。分离各相, 用乙酸乙酯(3x100mL)萃取水相。合并有机级分, 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯95:5至70:30)纯化残余物, 得到呈淡黄色液体的亚氨基双(3-(三氟甲氧基)苯基)- $\lambda^6$ -亚砷(3)。产量: 5.38g (88%)。

[1980]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 正己烷/乙酸乙酯1:1): 0.45。

[1981] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.00-7.94(m, 2H); 7.92(s, 2H); 7.56(t, J=8.1Hz, 2H); 7.45-7.38(m, 2H); 3.20(bs, 1H)。

[1982] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_F$ ): -58.00(s)。

[1983] LC-MS纯度: 100% (ELSD, UV 254nm)。

[1984] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 3.78min。

[1985] LC-MS m/z: 386.3(M+H)<sup>+</sup>。

[1986] 将氢化钠(在矿物油中的60%分散液, 614mg, 15.4mmol)添加至亚氨基双(3-(三氟甲氧基)苯基)- $\lambda^6$ -亚砷(3, 5.38g, 14.0mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(42mL)中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌1小时。加入溴乙酸叔丁酯(4.68mL, 21.0mmol); 将混合物加热至60℃, 并在该温度下搅拌3小时。将混合物冷却至室温, 用10%硫酸氢钾水溶液(200mL)稀释, 并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。合并分离的有机层, 用水(4x150mL)和盐水(100mL)洗涤; 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。对残余物进行急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm; 洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯95:5), 得到呈无色油的2-((氧代双(3-(三氟甲氧基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(4)的纯级分。产量: 5.51g (79%)。

[1987]  $R_F$  (SiO<sub>2</sub>, 正己烷/乙酸乙酯1:1): 0.60。

[1988] <sup>1</sup>H NMR谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_H$ ): 8.02-7.96(m, 2H); 7.93(s, 2H); 7.56(d, J=8.0Hz, 2H); 7.44-7.38(m, 2H); 3.77(s, 2H); 1.48(s, 9H)。

[1989] <sup>19</sup>F NMR谱(282MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_F$ ): -57.99(s)。

[1990] LC-MS纯度: 100% (ELSD, UV 254nm)。

[1991] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水35:65至100:0+0.1%FA): 4.88min。

[1992] LC-MS m/z: 500.4(M+H)<sup>+</sup>。

[1993] 在氩气下, 将2-((氧代双(3-(三氟甲氧基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(4, 810mg, 1.62mmol)、双(频哪醇)二硼(906mg, 3.57mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(10.8mg, 16.2μmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶(dtbpv, 10.9mg, 40.5μmol)溶解于脱气的四氢呋喃(3.2mL)中。使所得混合物升温至70℃, 并在该温度下加热5小时。将混合物蒸发至干, 再溶解于二氯甲烷(20mL)中。加入甲醇(40mL); 并将该溶液搅拌30分钟, 然后将其真空蒸发。通过急骤柱色谱法(Silicagel 60, 0.040-0.063mm; 洗脱液: 二氯甲烷/乙酸乙酯10:0至4:1)纯化残余物, 得到呈淡橙色泡沫的2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸叔丁酯(5)。产量:1.15g(95%)。

[1994]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.32(s, 2H); 8.03(s, 2H); 7.79(s, 2H); 3.76(s, 2H); 1.51(s, 9H); 1.34(s, 24H)。

[1995]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -57.87(s)。

[1996] LC-MS纯度:92%(ELSD)。

[1997] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水85:15至100:0+0.1%FA): 4.63min。

[1998] LC-MS m/z:752.9(M+H) $^+$ 。

[1999] 将三氟乙酸(6mL)添加至2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)-氨基)乙酸叔丁酯(5, 1.14g, 1.52mmol)的二氯甲烷(3.00mL)溶液中,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在真空中蒸发至干,并将残余物从甲苯(3x20mL)和二氯甲烷(3x20mL)中蒸发。将残余物溶解于0.5M氢氧化钠水溶液(30mL)中。将所得混浊溶液用二氯甲烷(2x10mL)洗涤,用1M盐酸水溶液(20mL)酸化,并用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。合并的乙酸乙酯萃取物经无水硫酸钠干燥并真空蒸发,得到呈灰白色泡沫的2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(6)。产量:1.06g(100%)。

[2000]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.27(s, 2H); 7.92(s, 2H); 7.85(s, 2H); 3.85(s, 2H); 1.36(s, 12H); 1.35(s, 12H)。

[2001]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -57.92(s)。

[2002] LC-MS纯度:100%(ELSD)。

[2003] LC-MS Rt(Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水85:15至100:0+0.1%FA): 0.89min(M-频哪醇), 2.23min(M)。

[2004] LC-MS m/z:614.6(M-频哪醇+H) $^+$ , 696.8(M+H) $^+$ 。

[2005] 将2-((氧代双(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)- $\lambda^6$ -硫代)氨基)乙酸(6, 1.06g, 1.52mmol)的乙腈(10.7mL)溶液用水(2.1mL)稀释,随后添加过碘酸(1.39g, 6.08mmol)。将所得混合物搅拌1小时;然后将其在乙酸乙酯(240mL)与水(60mL)之间分配。分离各相;有机相用饱和氯化钾水溶液(2x100mL)洗涤;经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将残余物溶解于0.5M氢氧化钠水溶液(60mL)中,并用二氯甲烷(3x60mL)洗涤。将水层用1M盐酸水溶液(60mL)酸化,并用乙酸乙酯(2x120mL)萃取。合并乙酸乙酯萃取物,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩直到产物开始沉淀(大约20mL体积)。将悬浮液用正己烷(50mL)稀释并置于冰箱中1小时。通过过滤收集沉淀物,用正己烷(3x10mL)洗涤并真空干燥,得到623mg粗标题化合物(7)。将一部分沉淀物(210mg)通过制备型HPLC(SunFire Prep C18 OBD, 5m, 19x100mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA)纯化并冷冻干燥,得到呈白色粉末的标题化合物(7)。产量:146mg(53%)。

[2006]  $^1\text{H}$  NMR谱(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{DCl}$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 8.34(dd, J=1.7和0.7Hz, 2H); 7.98(s, 2H); 7.94(s, 2H); 3.68(s, 2H)。

[2007]  $^{19}\text{F}$  NMR谱(282MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{DCl}$ ,  $\delta_{\text{F}}$ ): -56.99(s)。

[2008] LC-MS纯度:100%(ELSD, UV 254nm)。

[2009] LC-MS Rt (Kinetex C18, 4.6mm x 50mm, 乙腈/水5:95至100:0+0.1%FA): 3.26min。

[2010] LC-MS m/z: 532.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[2011] 实施例45: 碳水化合物和二硼酸结合亲和力-茜素测定 (ARS)

[2012] 茜素红结合测定是用来确定硼酸化合物对葡萄糖的抑制亲和力的比色测定。该测定基于茜素红与硼酸化合物结合后的色移, 该色移之后可以是在330-340nm区域的吸光度改变。

[2013] 解离常数(K<sub>d</sub>)的确定

[2014] 为了确定茜素红 (ARS) 与硼酸化合物之间的解离常数 (K<sub>d</sub>), 将200μM ARS溶解在20mM磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中, 并一式三份滴定至含有1、0.5、0.25、0.125、62.5、31.25、15.625、7.812、3.906、1.953、0.9767、0.488和0.244mM硼酸的96孔板中。以4000rpm离心5分钟后, 将板置于多孔光谱仪 (SpectraMax, Molecular Devices) 中以便吸收检测。

[2015] 该分析在室温下进行, 吸收读数分别在330、340和520nm处。然后采用S型函数将获得的吸收相对于硼酸化合物浓度的数据进行拟合 (Prism 7, GraphPad), 以获得硼酸化合物和ARS的K<sub>d</sub>值。

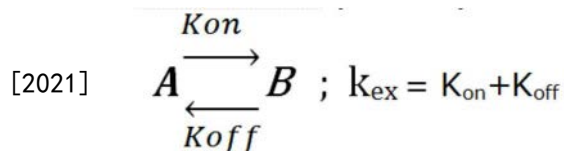
[2016] 位移常数(K<sub>d</sub>)的确定

[2017] 为了确定硼酸化合物与碳水化合物之间的抑制常数 (K<sub>i</sub>), 在轻柔搅拌下将400μM硼酸溶解在20mM磷酸盐缓冲液 (pH 7) 中。化合物完全溶解后, 将200μM茜素红 (ARS) 加入该溶液中。然后将ARS-硼酸化合物溶液与合适的碳水化合物1:1等分至96多孔板 (黑色、平坦且透明的底部) 中。特别是, 在20mM磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中分别以以下浓度制备D-葡萄糖和L-乳酸盐溶液: 1000、500、250、100、50、25、10、5、2.5、1、0.25、0.1mM和2500、1000、500、100、50、10、5、1、0.5、0.1、0.05、0.01mM。将具有与碳水化合物混合的ARS-硼酸化合物的板在室温下孵育20分钟。以4000rpm离心5分钟后, 将板置于多孔光谱仪 (SpectraMax, Molecular Devices) 中以便吸收检测。

[2018] 该分析在室温下进行, 吸收读数分别在330、340和520nm处。然后采用针对ARS-硼酸化合物获得的K<sub>d</sub>值和ARS浓度 (100μM) 约束的单位点K<sub>i</sub>方程, 将获得的吸收相对于碳水化合物浓度的数据进行拟合 (Prism 7, GraphPad), 以获得硼酸化合物对于所选碳水化合物的K<sub>i</sub>值。

[2019] 实施例46: 通过<sup>13</sup>C NMR测定确定的葡萄糖亲和力

[2020] <sup>13</sup>C葡萄糖测定是基于NMR的测定, 其利用了未结合的葡萄糖 (A状态) 和与二硼酸结合的葡萄糖 (B状态) 之间缓慢的化学位移交换。如果



[2022] 并且状态A与状态B之间的化学位移差为  $\Delta \omega$ , 则当  $k_{ex} \ll \Delta \omega$  时, 该过程处于缓慢交换中 (在NMR时间尺度上)。

[2023] 在缓慢交换情形下, 观察到来自两种状态 (A和B) 的NMR信号, 并反映了这两种状态的明显不同化学位移, 因为在NMR实验的时间尺度上没有显著的相互转换。因此, 每个峰的强度直接报告该状态的群体。

[2024] 解离常数 ( $K_d$ ) 可以被定义为  $K_d = ([A][B]) / [AB]$ , 设  $A_t$  为物质 A 的总浓度, 且  $B_t$  为物质 B 的总浓度, 在  $A_t \sim B_t$  的情况下, 平衡时的产物 AB 由以下方程式给出:

$$[2025] \quad AB = \frac{(A_t + B_t + K_d) - \sqrt{(A_t + B_t + K_d)^2 - 4(A_t B_t)}}{2} \quad (1)$$

[2026] 因此若知道平衡时的  $A_t$ 、 $B_t$  和 AB, 即可能确定  $K_d$ 。葡萄糖与硼酸化物的结合是在 NMR 缓慢交换情形下发生的, 因此可以通过研究在二硼酸结合之前和之后  $C_{13}$  葡萄糖峰的强度来确定 AB 的浓度。

[2027] 解离常数 ( $K_d$ ) 的确定

[2028] 为了确定葡萄糖与硼酸化合物之间的解离常数 ( $K_d$ ), 在 10mM 磷酸盐缓冲液和 5% D<sub>2</sub>O 中制备了含有和不含 1mM 硼酸化物的 1mM 葡萄糖  $C_{13}$  的 pH 7.4 样品。然后在 Bruker NMR 仪器中用标准 Carbon HSQC 研究样品 (RT, 32 次扫描)。通过使用 TOPSPIN 程序 (Bruker) 确定游离葡萄糖和与硼酸化合物结合的葡萄糖的峰强度。游离葡萄糖与葡萄糖结合峰的强度之间的差异给出了平衡时产物 AB 的浓度, 因此可以使用方程式 1 计算  $K_d$ 。

[2029] 表 1 中的数据表明, 本发明的二硼化合物以低毫摩尔范围 (0.2 至 4.5mM) 内的  $K_d$  值结合葡萄糖, 并且本发明的二硼化合物对葡萄糖的亲合力高于对乳酸的亲合力。

[2030] 表 1. 通过实施例 45 中描述的茜素测定对本发明的代表性二硼化合物确定的葡萄糖和乳酸  $K_d$  值。

[2031]

实施例编号的 化合物	式	结合亲合力 [ $K_d$ 葡萄糖(mM)]	结合亲合力 [ $K_d$ 乳酸(mM)]
实施例 1	Ia+IIa	3.1	8.6
实施例 2	Ia+IIa	3.4	5.4
实施例 3	Ib+IIa	2.7	16.0
实施例 4	Ic+IIa	2.6	6.5
实施例 5	Ib+IIb	0.8	40.0
实施例 6	Ia+IIb	1.1	N.D.



[2032]

实施例 7	Ib+IIb	1.5	24.1
实施例 8	Ib+IIb	2.7	34.0
实施例 9	Ib+IIb	2.6	67.9
实施例 10	Ic+IIb	3.2	352.0
实施例 11	Ig+IIa	1.8	17.0
实施例 12	Ie+IIa	1.1	18.0
实施例 13	Ie+IIa	0.3	4.0
实施例 14	Ic+IIb	3.2	16.0
实施例 15	Ic+IIb	0.5	10.0
实施例 16	Ic+IIb	4.2	37.0
实施例 17	Ic+IIb	1.6	107.0
实施例 18	Ih+IIa	0.4	13.0
实施例 19	Ie+IIa	1.5	17.0
实施例 20	Ig+IIa	1.7	31.0
实施例 21	Id+IIb	2.6	N.D.
实施例 22	Ie+IIa	2.0	20.0
实施例 24	Ig+IIa	1.2	34.0
实施例 25	Ib+IIb	1.3	11.0
实施例 26	Ic+IIb	0.2	10.0
实施例 27	Id+IIb	1.1	41.0
实施例 28	Ig+IIa	0.3	N.D.
实施例 29	Id+IIb	2.3	230
实施例 30	Ii+IIa	0.06*	N.D.
实施例 31	Ib+IIb	0.8	100.0
实施例 32	Ib+IIb	3.2	60.6
实施例 33	Ic+IIb	4.5	152.7
实施例 34	Ii+IIa	2.1	24.9
实施例 35	Ii+IIa	0.6	20.0



[2033]

实施例 36	Ii+IIa	2.3	20.0
实施例 37	Ib+IIb	4.2	13.0
实施例 38	Ii+IIb	3.7	N.D.
实施例 39	Ig+IIa	2.4	27.0
实施例 40	Ic+IIb	2.0	N.D.
实施例 41	Ib+IIb	1.4	4.4
实施例 42	Ib+IIb	1.1	N.D.
实施例 43	Ig+IIa	0.7	22.0
实施例 44	Ii+IIa	0.8	41.0

[2034] N.D. = 不可检测。\*通过实施例46中描述的<sup>13</sup>C-NMR所测定的

[2035] 实施例47: 氟NMR试验

[2036] 该试验描述了如何确定<sup>19</sup>F NMR谱, 该波谱显示了二硼化合物与白蛋白的结合, 以及二硼化合物的葡萄糖敏感性白蛋白结合。

[2037] 将二硼化合物以0.1mM的浓度溶解在50mM磷酸盐缓冲液(pH 7.4)、10%氘化水(D<sub>2</sub>O)中, 并与0、0.1、0.2、0.5、1和2mM人血清白蛋白(HSA)混合。制备了存在1mM HSA和50mM葡萄糖的另一份含有二硼化合物的样品。

[2038] 然后将样品置于3mm标准NMR管(Bruker)中, 并转移到配备有适合于氟检测的冷冻探头的400Mhz Bruker波谱仪中进行分析。该实验在室温下使用标准Bruker zgpg30脉冲序列进行, 采用足够的扫描, 以使得对于0mM HSA样品的S/N比超过50。通过TopSpin程序(Bruker)对波谱进行加工、可视化和比较。

[2039] 根据二硼化合物在与HSA结合时氟信号的降低来定性地评估二硼化合物与HSA的结合。加入葡萄糖后二硼化合物从HSA上的释放通过波谱中氟信号的重新出现/增加来评估。

[2040] <sup>19</sup>F-NMR信号在图3、4、5、6中描绘, 并且显示了二硼化合物(以实施例3、22、25和26的二硼化合物为例)以葡萄糖依赖性方式与白蛋白结合。

[2041] 尽管已经在本文中说明并描述了本发明的某些特征, 但是本领域普通技术人员现在将会想到许多修改、替换、改变和等同物。因此, 应当理解, 所附权利要求书旨在涵盖落入本发明的真实精神内的所有此类修改和改变。

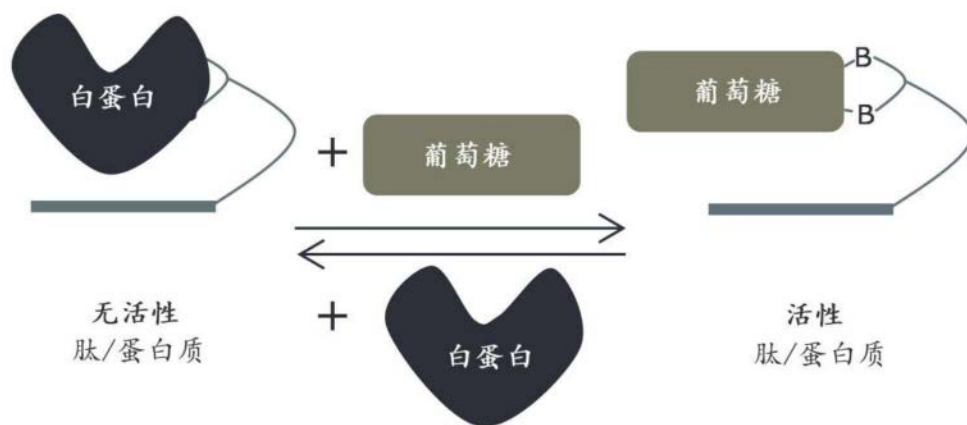


图1

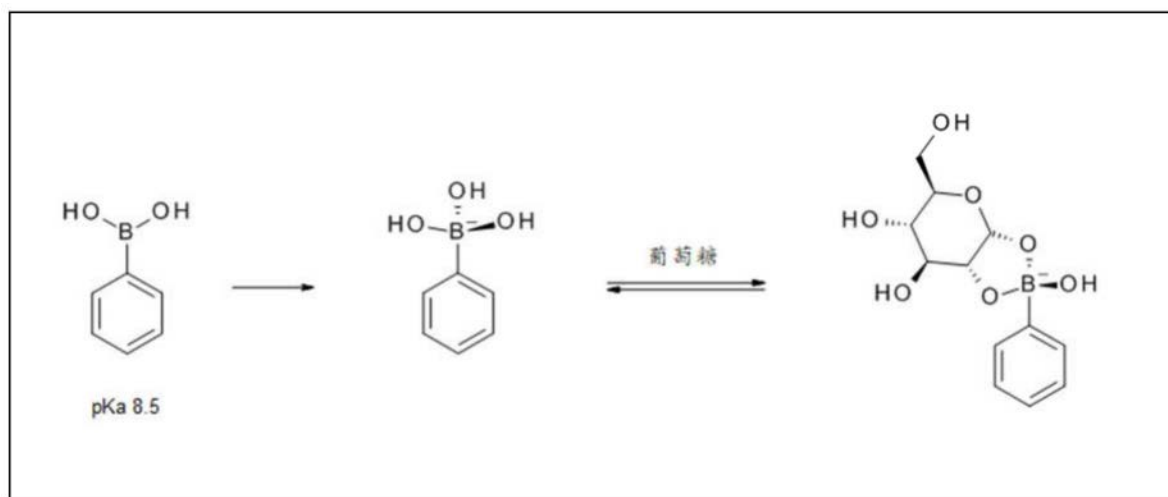


图2

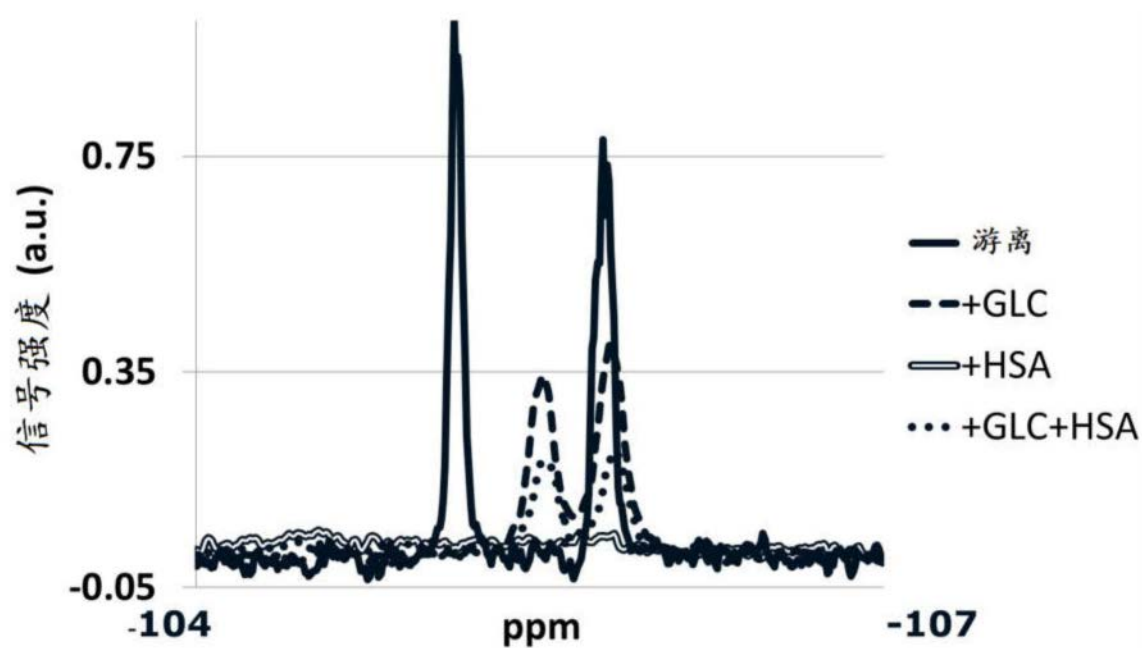
$^{19}\text{F}$ -NMR, 实施例 3 的化合物

图3

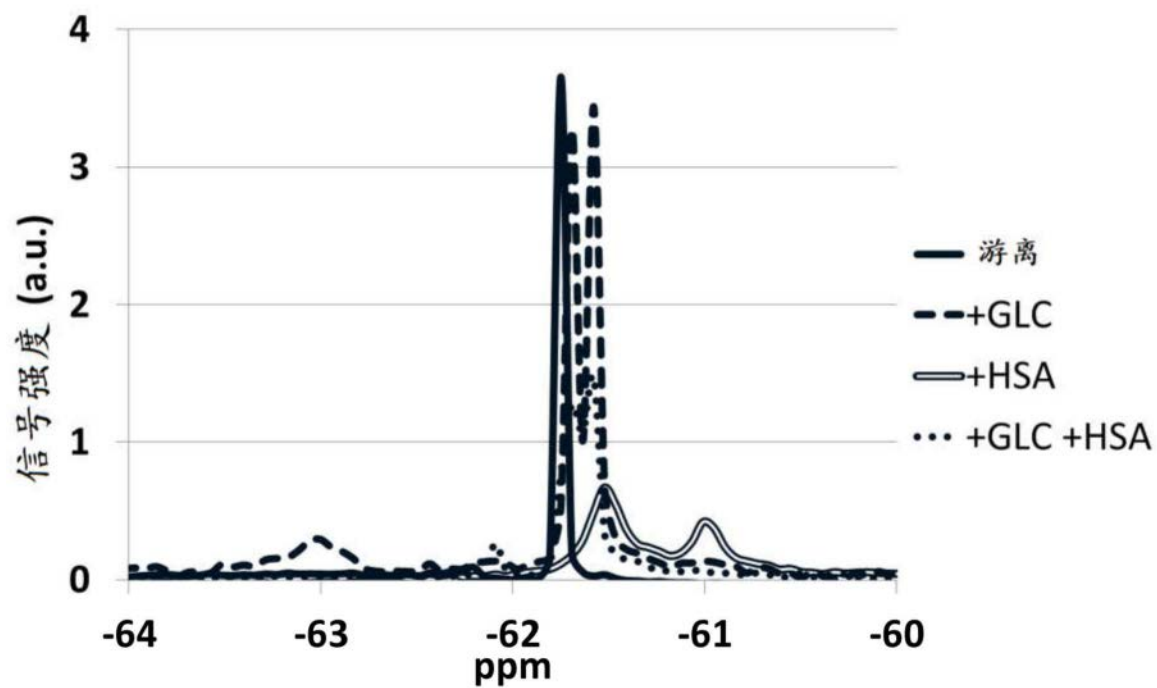
$^{19}\text{F}$ -NMR, 实施例 20 的化合物

图4

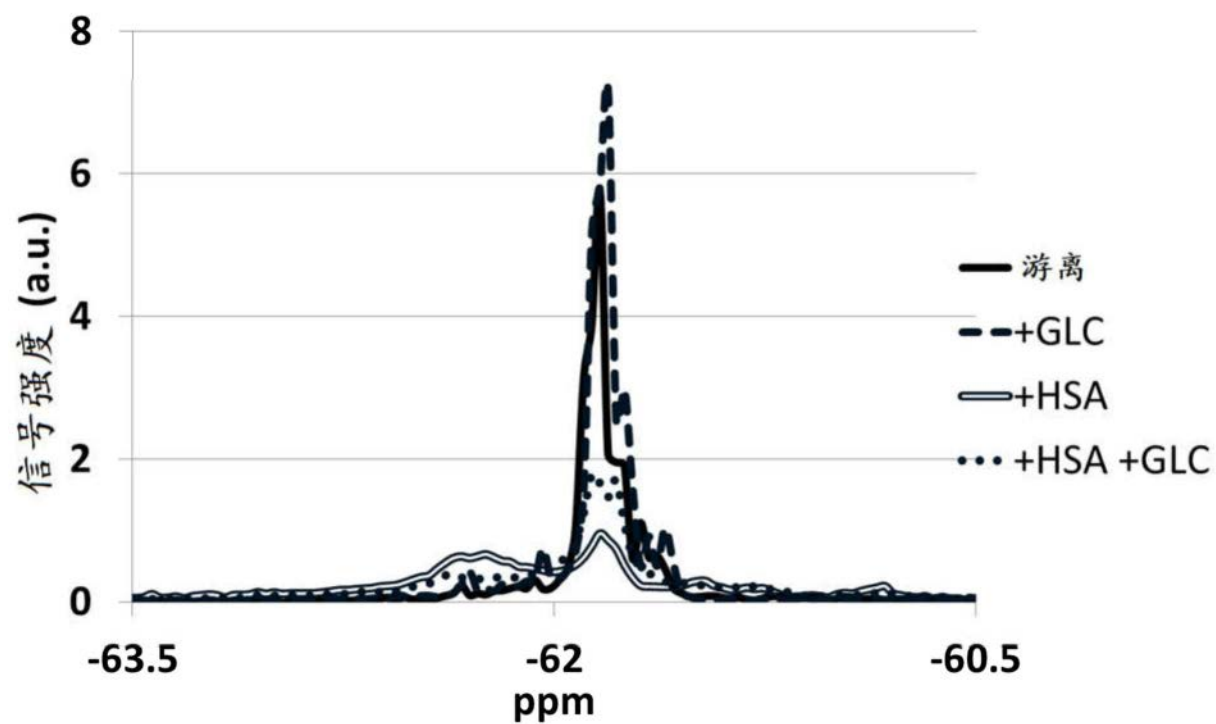
$^{19}\text{F}$ -NMR, 实施例 25 的化合物

图5

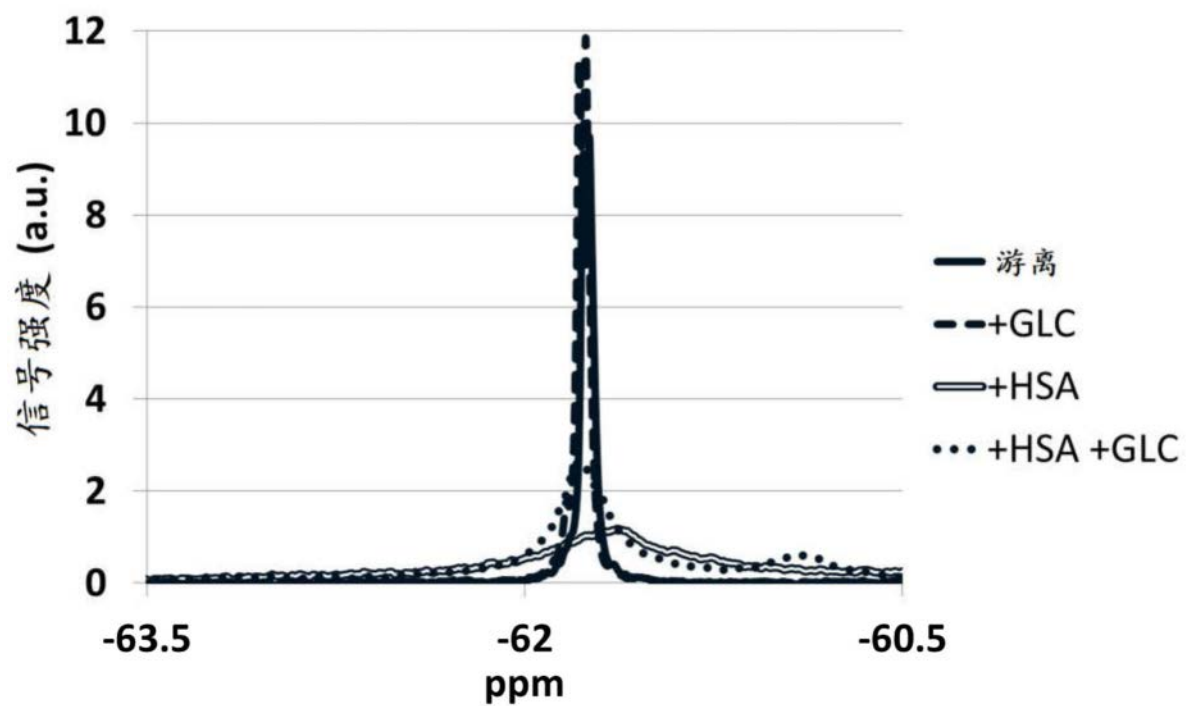
$^{19}\text{F}$ -NMR, 实施例 26 的化合物

图6