



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117203194 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 08

(21) 申请号 202280023908.7

(22) 申请日 2022.03.29

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/083783 2021.03.30 CN

PCT/CN2021/090945 2021.04.29 CN

PCT/CN2021/111479 2021.08.09 CN

PCT/CN2021/128942 2021.11.05 CN

PCT/CN2021/130097 2021.11.11 CN

PCT/CN2021/138806 2021.12.16 CN

PCT/CN2021/143043 2021.12.30 CN

PCT/CN2022/071548 2022.01.12 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/083557 2022.03.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/206725 EN 2022.10.06

(71) 申请人 北京加科思新药研发有限公司

地址 100176 北京市通州区经济技术开发区
经海三路105号院8号楼

(72) 发明人 叶杨 李秀伟 杨贵群 闫法顺

王燕萍 龙伟

(74) 专利代理机构 北京永新同创知识产权代理

有限公司 11376

专利代理师 郭晓永 崔依同

(51) Int.Cl.

C07D 333/56 (2006.01)

权利要求书29页 说明书128页

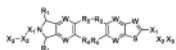
(54) 发明名称

用作STING激动剂的新型化合物及其用途

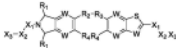
(57) 摘要

本发明提供可用作I型干扰素产生的诱导剂,特别是用作STING活化剂的通式I、II、III、IV、V的化合物及其药学上可接受的盐。还提供了这些化合物的合成方法、包含这些化合物的组合

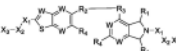
物以及这些化合物的用途。



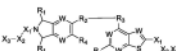
I



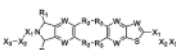
II



III

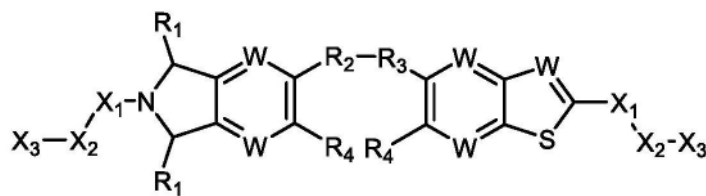


IV



V

1. 式I所示化合物,或其要药上可接受的盐:



I

其中,

每个W独立地选自CR⁶或N;

每个R₁独立地选自H、氘、卤素、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、CN或C₁-C₆烷基;其中C₁-C₆烷基任选地被一个或多个选自氘、卤素、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶或C(O)N(R⁶)₂取代和或不取代;

R₂和R₃独立地选自由以下组成的组:0-(C₁-C₄亚烷基或卤代亚烷基)、C₁-C₅亚烷基或卤代亚烷基、N(R⁶)-(C₁-C₄亚烷基或卤代亚烷基)、-T_a-C₁-C₆烷基-T_b-、-T_a-N(Rs)-T_b-、-T_a-O-T_b-、-T_a-PEG_n-O-T_b-、-T_a-S-S-T_b-、-T_a-S-S-S-T_b-、-T_a-N(R_s)-N(Rs)-T_b-、-T_a-C₂-C₆烯基-T_b-、-T_a-C₂-C₆炔基-T_b-、-T_a-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=CH₂)-T_b-、-T_a-C(=O)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(C₃-C₁₂环烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(3-至12-元杂环烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-C(=S)-T_b-、-T_a-S(=O)₂-T_b-、-T_a-S(=O)-T_b-、-T_a-P(=O)(-ORs)-T_b-、-T_a-(C₃-C₁₂环烷基)-T_b-、-T_a-(C₆-C₁₂芳基)-T_b-、-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b-、或-T_a-(5-至12-元杂芳基)-T_b-;其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₂芳基、3-至12-元杂环烷基或5-至12-元杂芳基任选地被一个或多个氘、卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或-C(=O)ORs取代或不取代;

PEG_n是(-OCH₂CH₂-)_n,n=1-8;

每个T_a和T_b独立地为不存在、-N(Rs)-、-O-、C₁-C₆烷基、-N(Rs)-(C₁-C₆烷基)-、-(C₁-C₆烷基)-N(Rs)-、-N(R_s)-(C₁-C₆烷基)-N(Rs)-、-O-(C₁-C₆烷基)-、-(C₁-C₆烷基)-O-、或-O-(C₁-C₆烷基)-O-;其中所述C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代或不取代;且

每个Rs独立地是H、氘或C₁-C₆烷基,所述C₁-C₆烷基可任选地被一个或多个卤素取代;

每个R₄独立地选自由以下组成的组:H;氘;卤素;CN;OR⁶;N(R⁶)₂;COOR⁶;C(O)N(R⁶)₂;SO₂R⁶;C₁-C₆烷基;C₁-C₆卤代烷基;被OR⁶取代的C₁-C₆烷基;C₂-C₆烯基;C₂-C₆卤代烯基;被OR⁶取代的C₂-C₆烯基;C₂-C₆炔基;C₂-C₆卤代炔基;OR⁶取代的C₂-C₆炔基;C₃-C₆环烷基;和包含1-2个选自O、S和N(R⁶)环成员的3-至6-元的杂环;

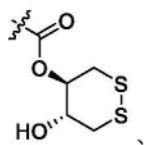
每个R⁶独立地选自-H、氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₆₋₁₀芳基、-C₅₋₁₀杂芳基、C₃₋₁₀杂环基或C₃₋₁₀碳环基;且每个基团可独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、CN、-OH、-NO₂、羧基、=O、氧代、羧基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基取代或不取代;且每个杂芳基和每个杂环基含有至少一个选自N、O或S的杂原子;

每个X₁独立地选自由以下组成的组:C=O、-CH₂-、-CHF-和-CF₂-;

每个X₂独立地选自(C(R⁸))₂₍₁₋₃₎、NR⁸(C(R⁸))₂₍₁₋₃₎、-NH(C(R⁸))₂₍₁₋₃₎、-N(C₁₋₆烷基)(C(R⁸))₂₍₁₋₃₎或-N(C₁₋₆卤代烷基)(C(R⁸))₂₍₁₋₃₎;其中每个R⁸独立地选自由以下组成的组:H、氘、

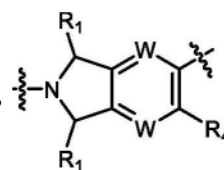
卤素、 C_1-C_6 烷基、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、被 OR^6 取代的 C_1-C_6 烷基、和被 $N(R^6)_2$ 取代的 C_1-C_6 烷基；可选地，位于不同碳原子上的2个 R^8 可以与它们所连接的原子一起形成3-至6-元的稠环；可选地，位于一个碳原子上的2个 R^8 可以与它们所连接的原子一起形成3-至6-元的螺环；

每个 X_3 独立地选自由以下组成的组： $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、

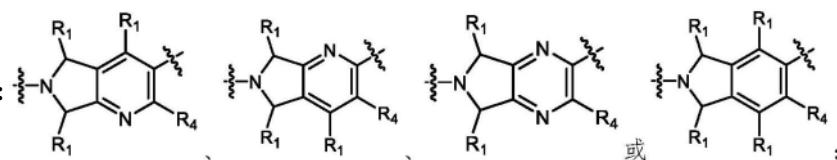


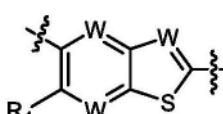
每个 R^9 独立地选自H、氘、 $COOR^6$ 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_{1-3}-C(=O)OR^6$ 、 OR^6 、 SR^6 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $O(C_1-C_6$ 烷基)、 $O(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $O(C_1-C_6$ 烷基)- OR^6 、 $S(C_1-C_6$ 烷基)、 $S(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $S(=O)_2R^6$ 、 $S(=O)_2OR^6$ 、 $P(=O)(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、3-8元杂环烷基、或3-10元杂芳基。

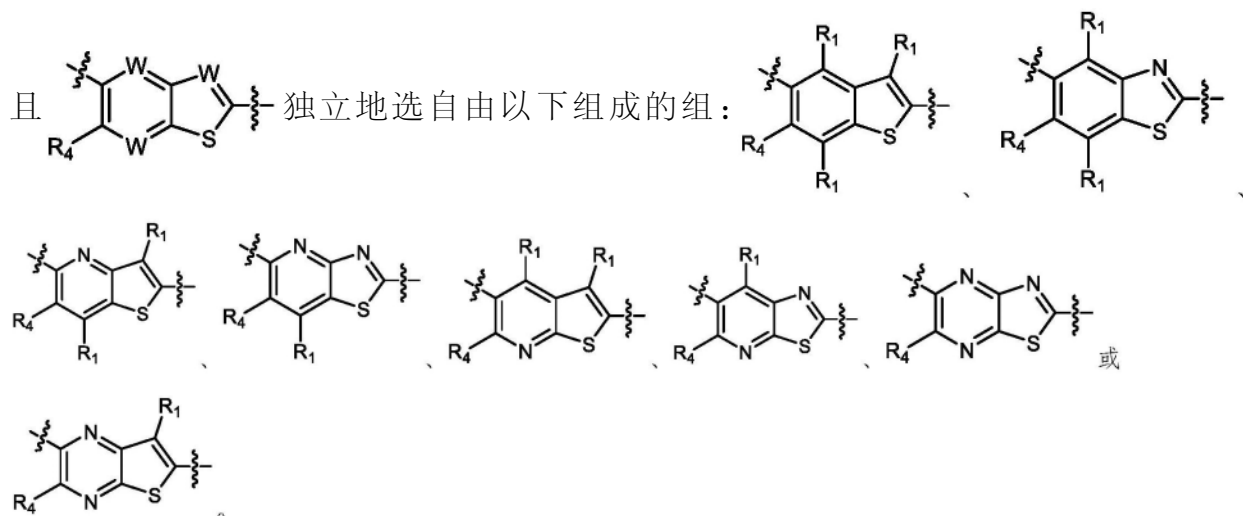
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，



独立地选自由以下组成的组：



且  独立地选自由以下组成的组：



3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 R_1 独立地选自H、氘、卤素、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 CN 或 C_1-C_6 烷基；其中所述 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个氘、卤素、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、或 $C(O)N(R^6)_2$ 取代或不取代。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 R^1 独立地选自由以下组成的组：H、氘、卤素、 C_1-C_3 烷基、 CN 和 C_1-C_3 卤代烷基。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 R_1 独立地选自由以下组成的组：H、氘、F、Cl、Br、 CN 和甲基。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于， R_2 和 R_3 独立地选自 $-T_a-C_1-C_6$ 烷基- T_b -、 $-T_a-N(R_s)-T_b$ -、 $-T_a-O-T_b$ -、 $-T_a-PEG_n-O-T_b$ -、 $-T_a-S-S-T_b$ -、 $-T_a-S-$

S-S-T_b、-T_a-N(R_s)-N(Rs)-T_b、-T_a-C₂-C₆烯基-T_b、-T_a-C₂-C₆炔基-T_b、-T_a-C(=O)-T_b、-T_a-C(=CH₂)-T_b、-T_a-C(=O)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(C₃-C₁₂环烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(3-至12-元杂环烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=S)-T_b、-T_a-S(=O)₂-T_b、-T_a-S(=O)-T_b、-T_a-P(=O)(-ORs)-T_b、-T_a-(C₃-C₁₂环烷基)-T_b、-T_a-(C₆-C₁₂芳基)-T_b、-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b、或-T_a-(5-至12-元杂芳基)-T_b、其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₂芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-至12-元杂芳基任选地被一个或多个氘、卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或-C(=O)ORs取代或不取代。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,R₂和R₃独立地选自-T_a-C₁-C₆烷基-T_b、-T_a-N(Rs)-T_b、-T_a-O-T_b、-T_a-PEG_n-O-T_b、-T_a-S-S-T_b、-T_a-S-S-S-T_b、-T_a-N(R_s)-N(Rs)-T_b、-T_a-C₂-C₆烯基-T_b、-T_a-C₂-C₆炔基-T_b、-T_a-C(=O)-T_b、-T_a-C(=CH₂)-T_b、-T_a-C(=O)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(C₃-C₁₂环烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(3-至12-元杂环烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=S)-T_b、-T_a-S(=O)₂-T_b、-T_a-S(=O)-T_b、-T_a-P(=O)(-ORs)-T_b、-T_a-(C₃-C₁₂环烷基)-T_b、-T_a-(C₆-C₁₂芳基)-T_b、-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b、或-T_a-(5-至12-元杂芳基)-T_b;其中所述的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₂芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-至12-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或-C(=O)ORs取代或不取代;其中在-T_a-(C₃-C₁₂环烷基)-T_b或-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b中,所述的C₃-C₁₂环烷基或3-至12-元杂环烷基通过C₃-C₁₂环烷基或3-至12-元杂环烷基上的不同原子分别与T_a和T_b连接;

PEG_n是(-OCH₂CH₂-)_n, n=1-8;

每个T_a和T_b独立地为不存在、-N(Rs)、-O-、C₁-C₆烷基、-N(Rs)-(C₁-C₆烷基)-、-(C₁-C₆烷基)-N(Rs)-、-N(R_s)-(C₁-C₆烷基)-N(Rs)-、-O-(C₁-C₆烷基)-、-(C₁-C₆烷基)-O-、或-O-(C₁-C₆烷基)-O-;其中所述C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代或不取代;且

每个Rs独立地是H、氘或C₁-C₆烷基,所述的C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代或不取代。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,R₂和R₃独立地选自-T_a-C₁-C₆烷基-T_b、-T_a-N(Rs)-T_b、-T_a-O-T_b、-T_a-PEG_n-O-T_b、-T_a-S-S-T_b、-T_a-S-S-S-T_b、-T_a-N(R_s)-N(Rs)-T_b、-T_a-C₂-C₆烯基-T_b、-T_a-C₂-C₆炔基-T_b、-T_a-C(=O)-T_b、-T_a-C(=CH₂)-T_b、-T_a-C(=O)-C(=O)-T_b、-T_a-C(=S)-T_b、-T_a-S(=O)₂-T_b、-T_a-S(=O)-T_b、-T_a-P(=O)(-ORs)-T_b、-T_a-(C₃-C₁₂环烷基)-T_b、-T_a-(C₆-C₁₂芳基)-T_b、-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b、或-T_a-(5-至12-元杂芳基)-T_b;其中所述的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₂芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-或12-元杂芳基任选地被一个或多个氘、卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或C(=O)ORs取代或不取代。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,R₂和R₃独立地选自-T_a-C₁-C₆烷基-T_b、-T_a-N(Rs)-T_b、-T_a-O-T_b、-T_a-PEG_n-O-T_b、-T_a-S-S-T_b、-T_a-S-S-S-T_b、-T_a-N(R_s)-N(Rs)-T_b、-T_a-C₂-C₆烯基-T_b、-T_a-C₂-C₆炔基-T_b、-T_a-C(=O)-T_b、-T_a-

$C(=CH_2)-T_b-$ 、 $-T_a-C(=O)-C(=O)-T_b-$ 、 $-T_a-C(=S)-T_b-$ 、 $-T_a-S(=O)_2-T_b-$ 、 $-T_a-S(=O)-T_b-$ 、 $-T_a-P(=O)(-ORs)-T_b-$ 、 $-T_a-(C_3-C_{12}环烷基)-T_b-$ 、 $-T_a-(C_6-C_{12}芳基)-T_b-$ 、 $-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b-$ 、或 $-T_a-(5-至12-元杂芳基)-T_b-$ ；其中所述的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-至12-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、 $-ORs$ 、 $-N(Rs)_2$ 、或 $-C(=O)ORs$ ；且所述的 C_3-C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基通过 C_3-C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基上的不同的原子分别与 T_a 和 T_b 连接；

PEG_n是 $(-OCH_2CH_2-)_n$, $n=1-8$ ；

每个 T_a 和 T_b 独立地为不存在、 $-N(Rs)-$ 、 $-O-$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-N(Rs)-(C_1-C_6烷基)-$ 、 $-(C_1-C_6烷基)-N(Rs)-$ 、 $-N(Rs)-(C_1-C_6烷基)-N(Rs)-$ 、 $-O-(C_1-C_6烷基)-$ 、 $-(C_1-C_6烷基)-O-$ 、或 $-O-(C_1-C_6烷基)-O-$ ；其中所述的 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素取代；且每个 Rs 独立地是H、氘或 C_1-C_6 烷基，所述的 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素取代。

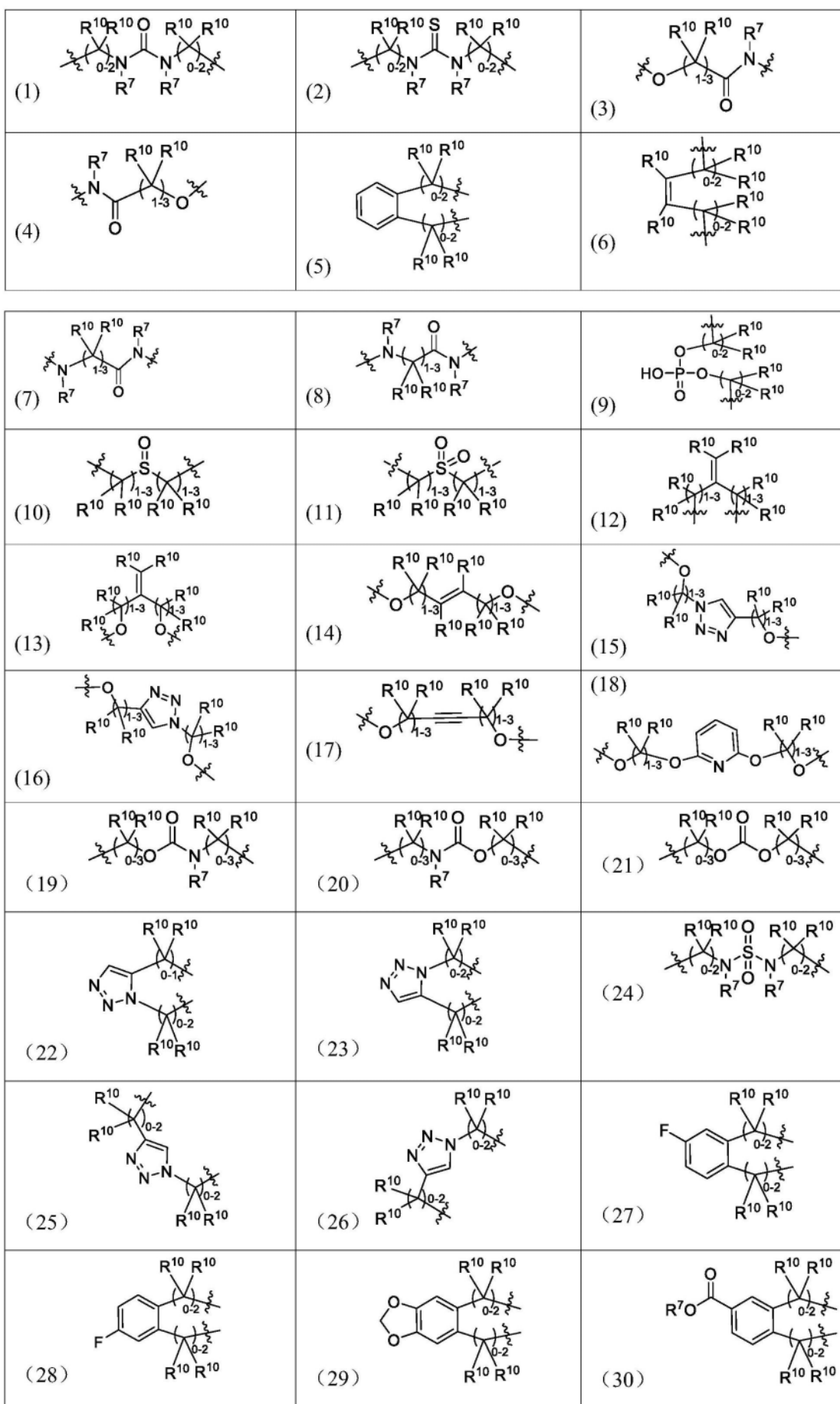
10. 根据权利要求1-9任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于， $O-(C_1-C_4亚烷基或卤代亚烷基)-C_2-C_6$ 烯基、 $C_1-C_5亚烷基或卤代亚烷基$ 、 $(C_1-C_4亚烷基或卤代亚烷基)-N(R^6)$ 、和 $N(R^6)-(C_1-C_4亚烷基或卤代亚烷基)-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_{0-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-O-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-PEG_n-O-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-S-S-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-S-S-S-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-C_2-C_6$ 烯基- $C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-C_2-C_6$ 炔基- $C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-C(=O)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-C(=CH_2)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-C(=O)-C(=O)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-C(=S)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-S(=O)_2-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-S(=O)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-P(=O)(-OH)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-C_3-C_{12}环烷基-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-C_6-C_{12}芳基-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-(3-至12-元杂环基)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-(5-至12-元杂芳基)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-O-(5-至12-元杂芳基)-O-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-O-C(=O)-NH-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-O-C(=O)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-C_{0-6}烷基-NH-C(=O)-C_{0-6}烷基-$ 、 $-OC(=O)-O-$ 、 $-NH-C(=O)-NH-$ 、或 $-NH-C(=S)-NH-$ ；其中所述的 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-至12-元杂芳基，任选地被一个或多个氘、卤素、 $-ORs$ 、 $-N(Rs)_2$ 、或 $-C(=O)ORs$ 取代或不取代。

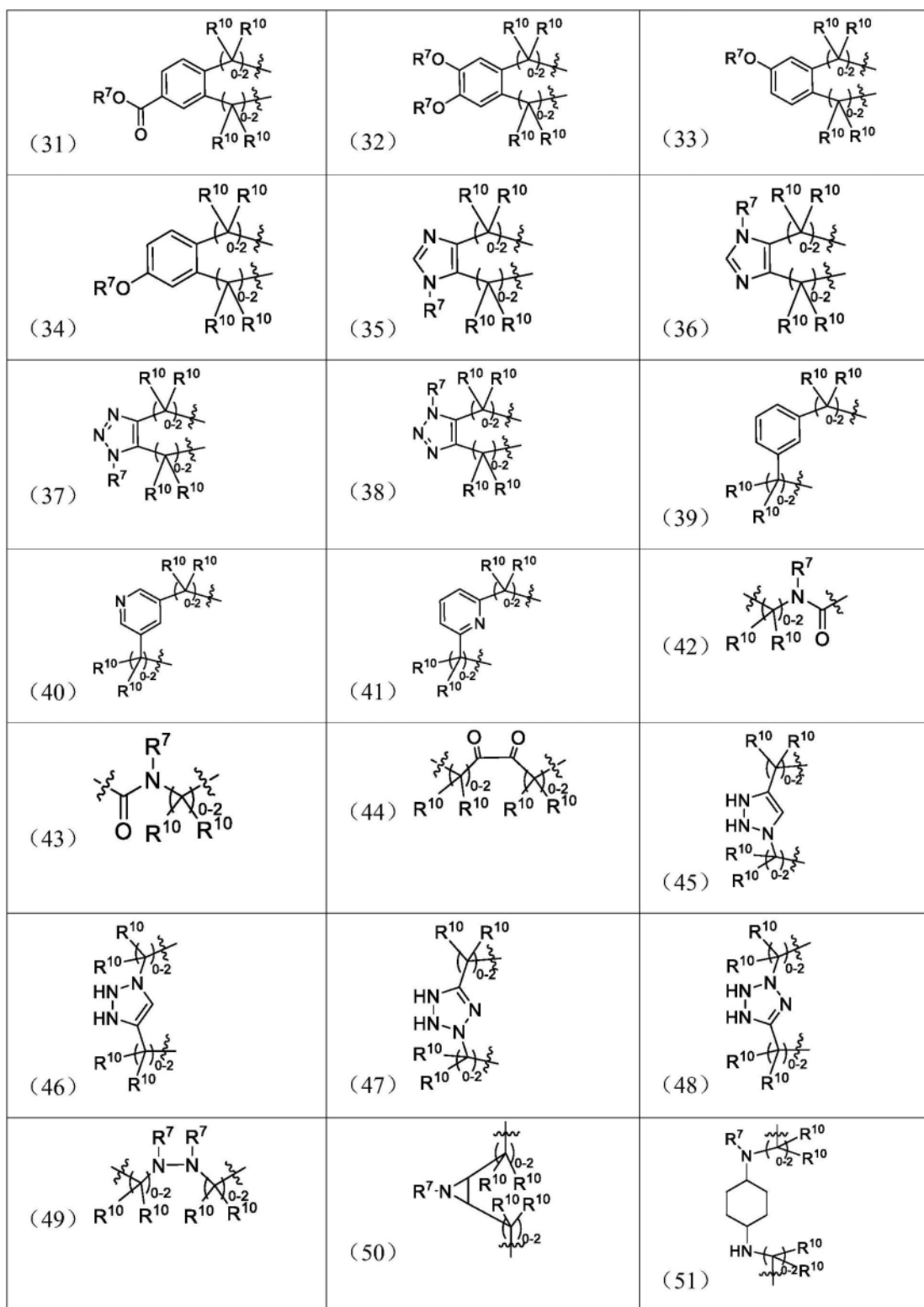
11. 根据权利要求1-10任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于， R_2 和 R_3 独立地选自 $-T_a-C_2-C_6$ 烯基- T_b- 、 $-T_a-C(=O)-T_b-$ 、 $-T_a-PEG_n-O-T_b-$ 、 $-T_a-S-S-T_b-$ 、 $-T_a-S-S-S-T_b-$ 、 $-T_a-C(=CH_2)-T_b-$ 、或 $-T_a-(C_6-C_{12}芳基)-T_b-$ ；其中所述的 C_2-C_6 烯基或 C_6-C_{12} 芳基任选地被一个或多个卤素、 $-ORs$ 、 $-N(Rs)_2$ 、或 $-C(=O)ORs$ 取代或不取代；

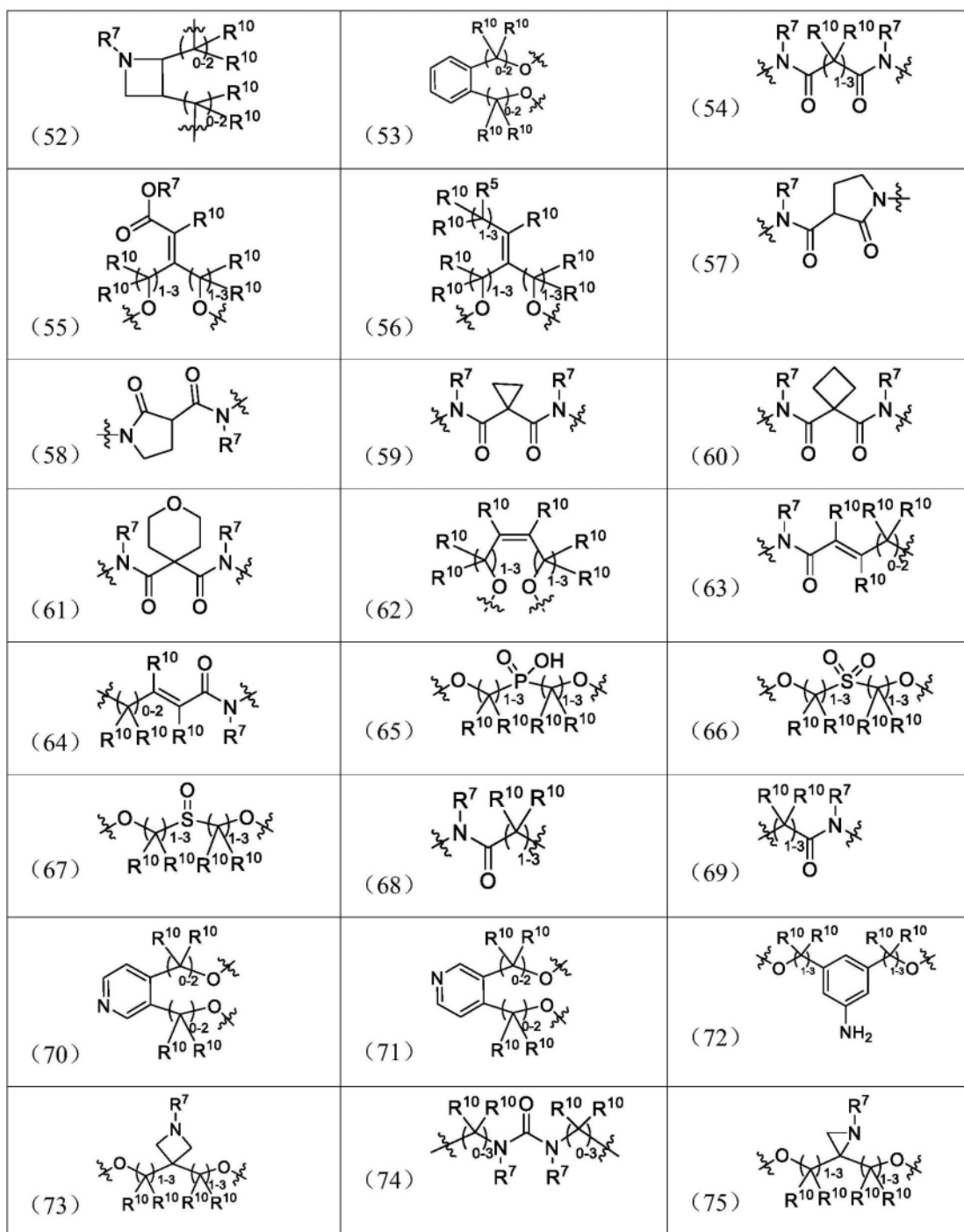
PEG_n是 $(-OCH_2CH_2-)_n$, $n=1-8$ ；

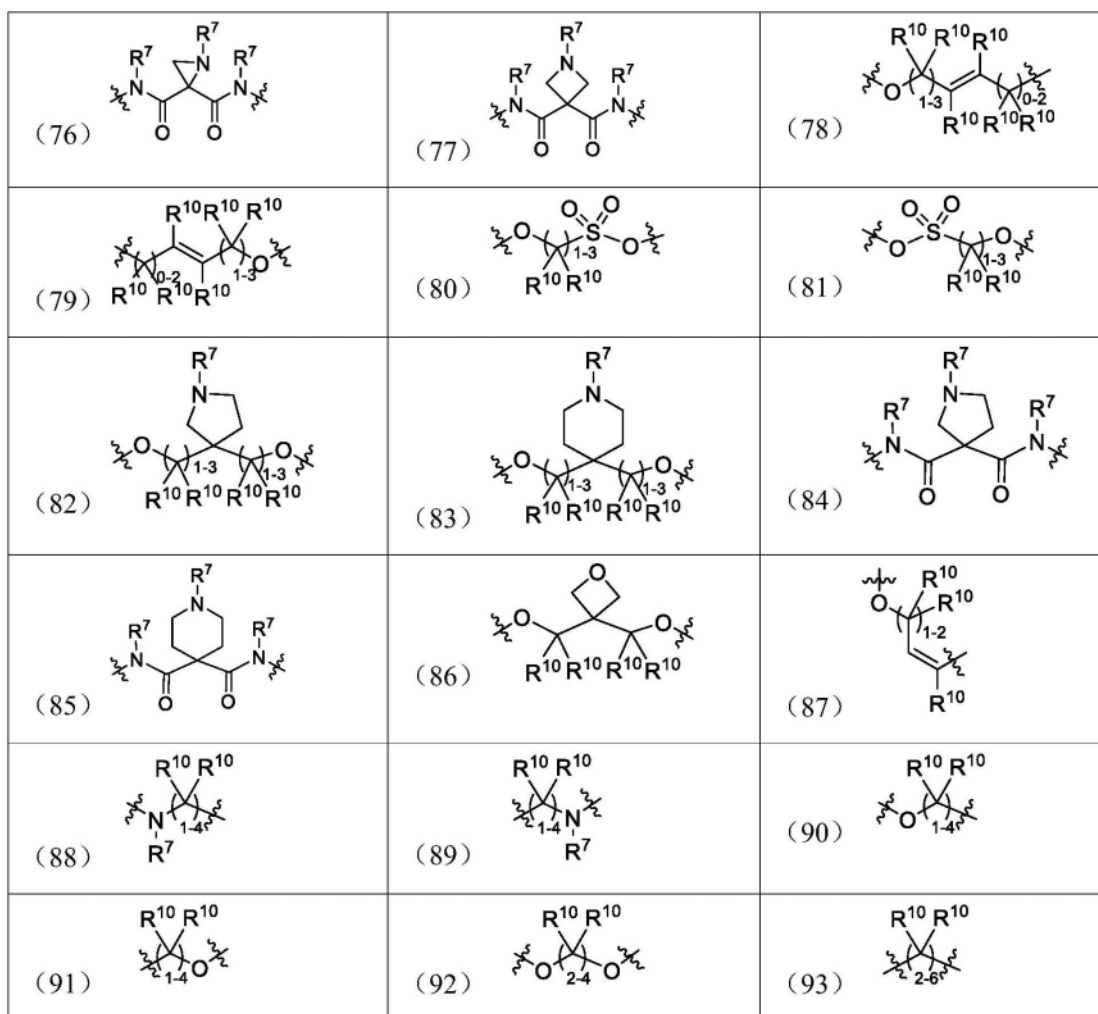
每个 T_a 和 T_b 独立地是 $-N(Rs)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1-C_6烷基)-O-$ 、或 $-O-(C_1-C_6烷基)-O-$ ；其中所述地 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素取代；每个 Rs 独立地是H、氘或 C_1-C_6 烷基，所述的 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素取代或不取代。

12. 根据权利要求1-11任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于， R_2-R_3 选自









其特征在于,

每个 R_5 独立地是 $-OR_7$ 、 NR_7 或 $-C(O)OR_7$;

每个 R_7 独立地是氢、氘或 C_{1-2} 烷基;且

每个 R^{10} 独立地是氢、氘、 C_{1-2} 烷基或卤素。

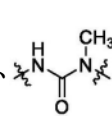
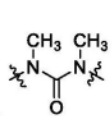
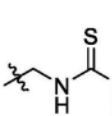
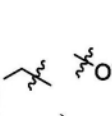
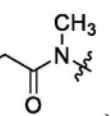
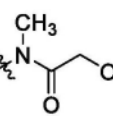
13. 根据权利要求1-12任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 每个 R_7 独立地是氢、氘、或甲基;

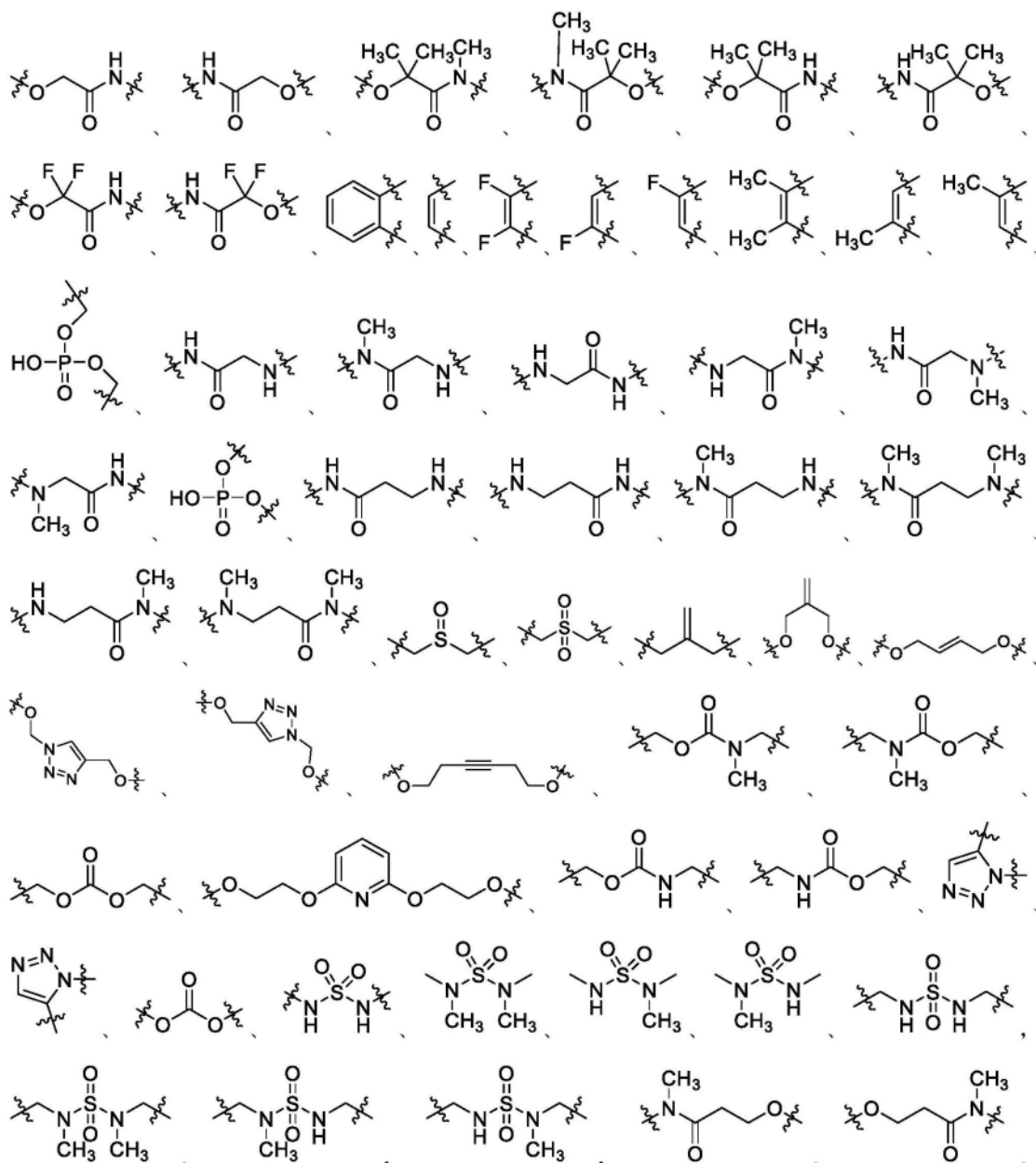
每个 R^{10} 独立地是氢、氘、甲基或氟;或

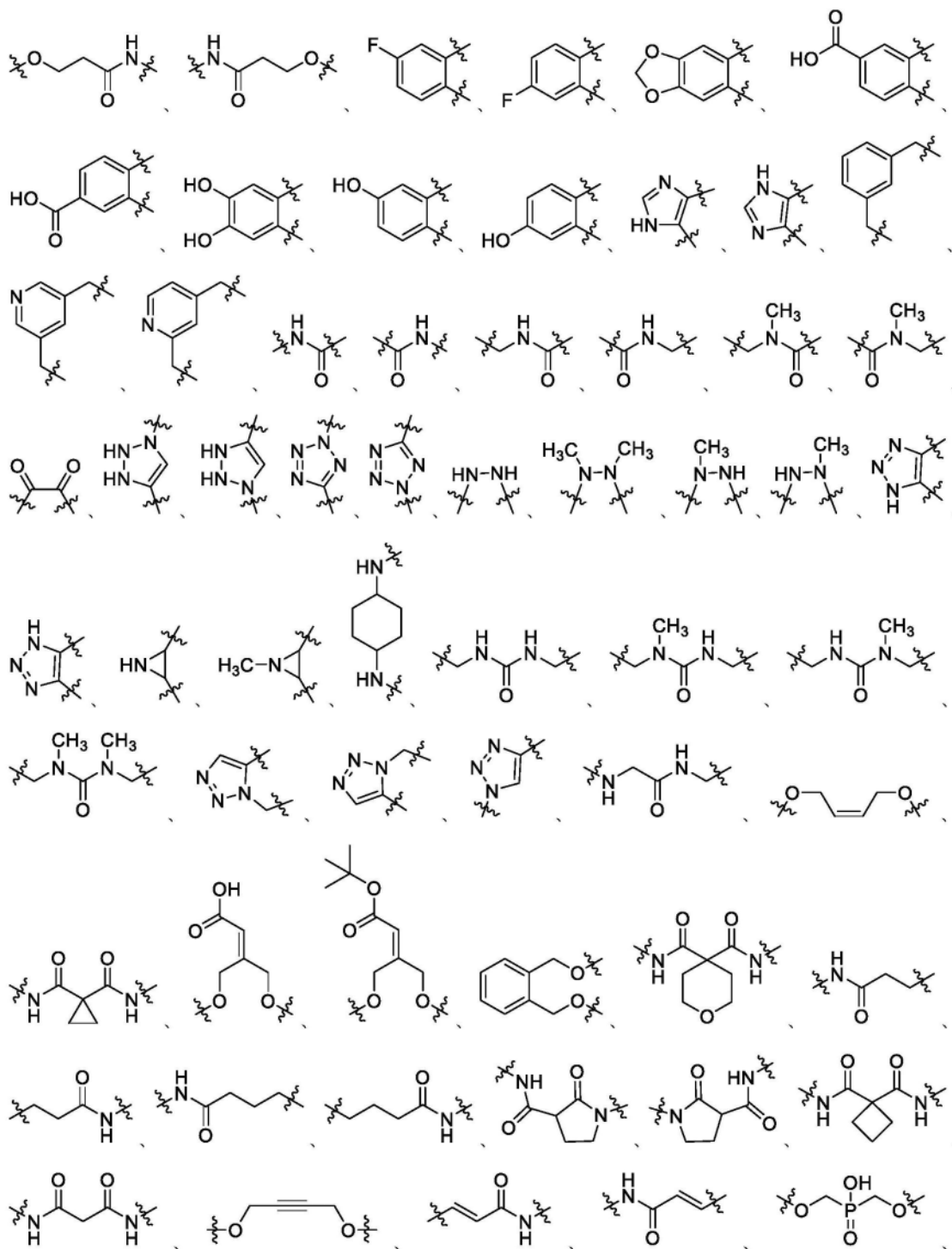
一个 R^{10} 是氢, 且另一个 R^{10} 是甲基或氟。

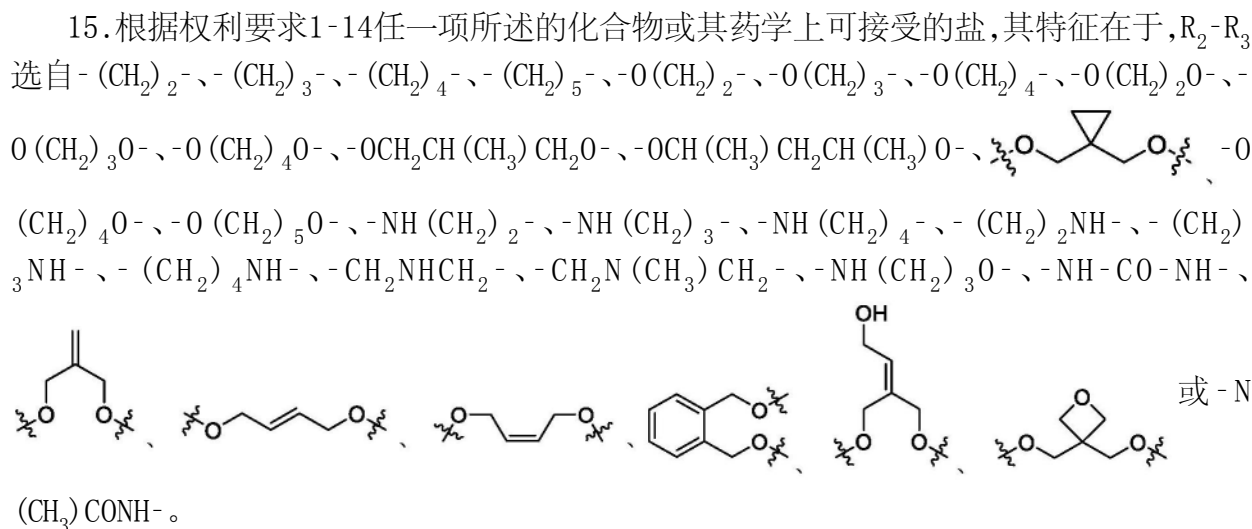
14. 根据权利要求1-13任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R_2-R_3 选自 $-(CH_2)_{2-8}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-7}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-6}O-$ 、 $OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2CH(CH_3)O-$ 、

 $-NH(CH_2)_{1-7}-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-6}-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}N(CH_3)(CH_2)_{1-6}-$ 、 $-NH(CH_2)_{1-6}O-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-N(CH_3)CO-NH-$ 、

、、、、、、



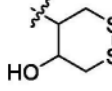




20. 根据权利要求1-19任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 每个

R^6 独立地选自以下组成的组： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、羧基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、6-元芳基、7-元芳基、8-元芳基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、7-元杂芳基、8-元杂芳基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、8-元杂环基、5-元碳环基、6-元碳环基、7-元碳环基、或8-元碳环基；且每个 R^6 可独立地任选地被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、羧基、 $=O$ 、氧代、羧基、 C_1-C_3 烷氧基、或 C_1-C_3 烷基取代或不取代；且每个杂芳基和每个杂环基含有1或2个选自 N 、 O 或 S 的杂原子。

21. 根据权利要求1-20任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 R^6 独立地选自以下组成的组： H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、乙烯基、6-元芳基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元碳环基、或6-元碳环基；且每个 R^6 独立地任选地被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、羧基、 $=O$ 、氧代、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代；且每个杂芳基和每个杂环基含有1或2选自 N 、 O 或 S 的杂原子。

22. 根据权利要求1-21任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 R^6 独立地选自以下组成的组： H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、 CH_2F 、 $-CHF_2$ 、和 $-CF_3$ 。

23. 根据权利要求1-22任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 X_1 独立地选自以下组成的组： $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、和 $-CF_2-$ 。

24. 根据权利要求1-23任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 X_1 选自以下组成的组： $C=O$ 和 $-CH_2-$ 。

25. 根据权利要求1-24任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 X_1 是 $C=O$ 。

26. 根据权利要求1-25任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 X_2 独立地选自 $(C(R^8))_{(1-3)}$ ，其中每个 R^8 独立地选自以下组成的组： H 、 $-F$ 、卤素、 C_1-C_6 烷基、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、被 OR^6 取代的 C_1-C_6 烷基、和被 $N(R^6)_2$ 取代的 C_1-C_6 烷基；任选地，位于一个碳原子上的2个 R^8 可以与它们所连接的原子共同形成3-至6-元稠环；任选地，位于不同碳原子的2个 R^8 可以与它们所连接的原子一起形成3-至6-元螺环。

27. 根据权利要求1-26任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 X_2 是 CH_2CHR^8 ， R^8 选自以下组成的组： H 、 $-F$ 、 C_1-C_3 烷基、被 OH 取代的 C_1-C_3 烷基、被 OC_1-C_3 烷基取代的 C_1-C_3 烷基、和 C_3-C_6 环烷基。

28. 根据权利要求1-27任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 X_2 是 CH_2CHR^8 ， R^8 选自以下组成的组： H 、 $-F$ 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 、和环丙基。

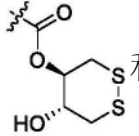
29. 根据权利要求1-28任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 X_2 是 CHR^8CHR^8 ，每个 R^8 独立地选自以下组成的组： H 、 $-F$ 、 C_1-C_3 烷基、被 OH 取代的 C_1-C_3 烷基、被 OC_1-C_3 烷基取代的 C_1-C_3 烷基、和 C_3-C_6 环烷基；任选地，位于不同碳原子上的2个 R^8 与它们所连接的原子共同形成3-至6-元稠环。

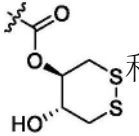
30. 根据权利要求1-29任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个

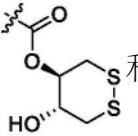
X_2 是 CHR^8CHR^8 ,每个 R^8 独立地选自由以下组成的组:H、氘和 C_1 - C_3 烷基;任选地,位于不同碳原子上的2个 R^8 与它们所连接的原子共同形成3-至6-元稠环。

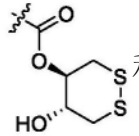
31.根据权利要求1-30任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 X_2 是 $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)_2$,每个 R^8 独立地选自由以下组成的组:H、氘、 C_1 - C_3 烷基、被OH取代的 C_1 - C_3 烷基、被 OC_1 - C_3 烷基取代的 C_1 - C_3 烷基、和 C_3 - C_6 环烷基;任选地,位于一个碳原子上的2个 R^8 与它们所连接的原子共同形成3-至6-元螺环。

32.根据权利要求1-31任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 X_2 是 $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)_2$,每个 R^8 独立地选自由以下组成的组:H、氘和 C_1 - C_3 烷基;和任选地,位于一个碳原子上的2个 R^8 与它们所连接的原子共同形成3-至6-元螺环。

33.根据权利要求1-32任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 X_3 独立地选自由以下组成的组: COOR^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^6$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$ 、 SO_2R^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、和CN。

34.根据权利要求1-33任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 X_3 独立地选自由以下组成的组: COOR^6 、 SO_2R^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、和CN。

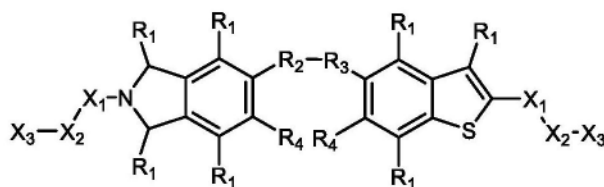
35.根据权利要求1-34任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 X_3 独立地选自由以下组成的组: COOR^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、和CN。

36.根据权利要求1-35任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 X_3 独立地选自由以下组成的组: COOH 、 COOCH_3 、 CONH_2 、和CN。

37.根据权利要求1-36任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 R^9 独立地选自由以下组成的组:H、氘、 COOR^6 、和 SO_2R^6 。

38.根据权利要求1-37任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,每个 R^9 独立地是H或氘。

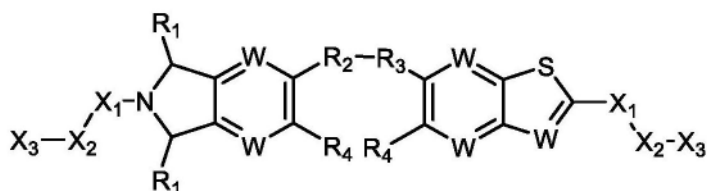
39.式I-1所述化合物或其药学上可以接受的盐,



I-1

其特征在于,每个 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 和 X_3 的定义如权利要求1-38任一项所示。

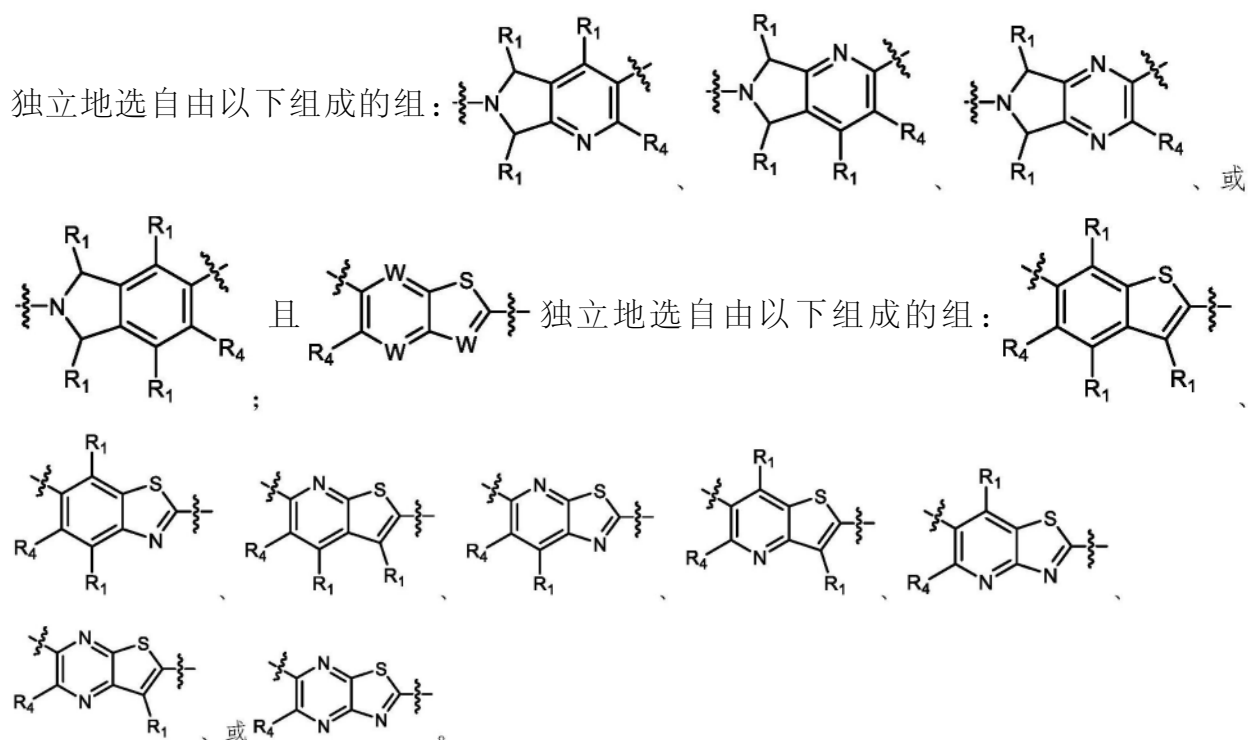
40.式II所述化合物或其药学上可以接受的盐,



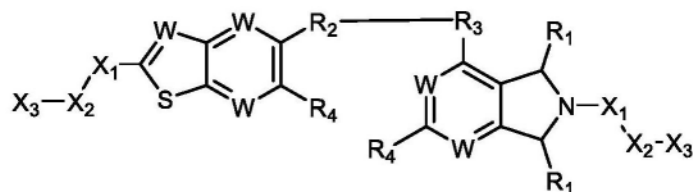
II

其特征在于,每个W、R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₂和X₃的定义如权利要求1-38任一项所示。

41. 根据权利要求40所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,



42. 式III所示的化合物或其药学上可接受的盐,

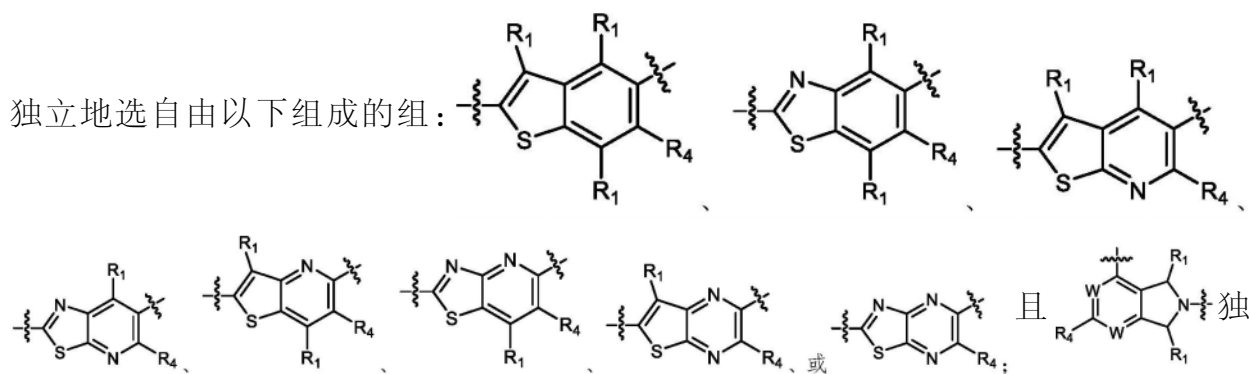


III

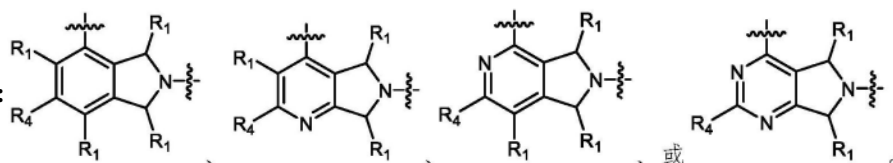
其特征在于,每个W、R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₂和X₃的定义如权利要求1-38任一项所示。

43. 根据权利要求42所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,

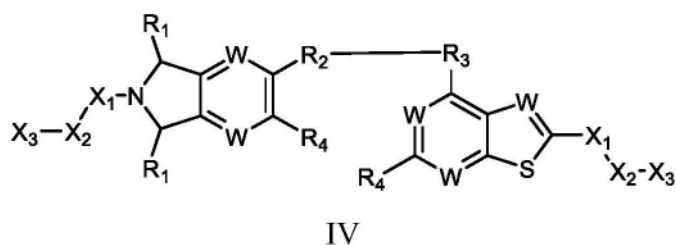
独立地选自由以下组成的组：



立地选自由以下组成的组：

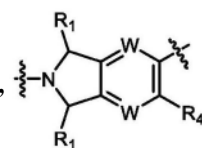


44. 式IV所示的化合物或其药学上可接受的盐，

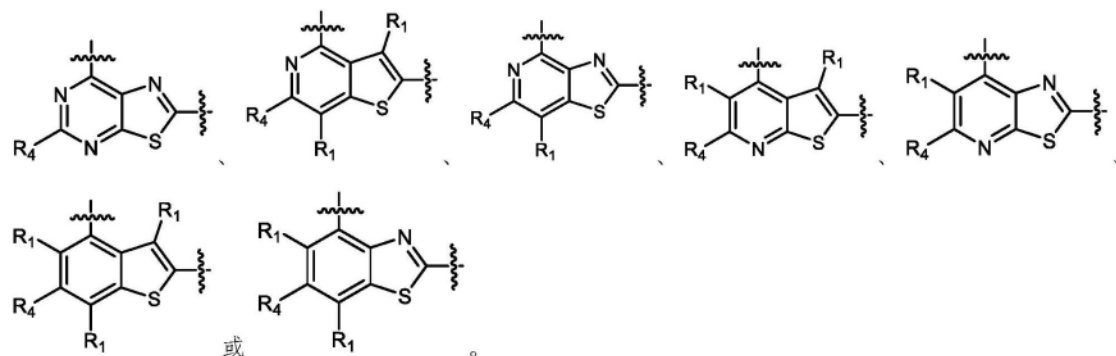
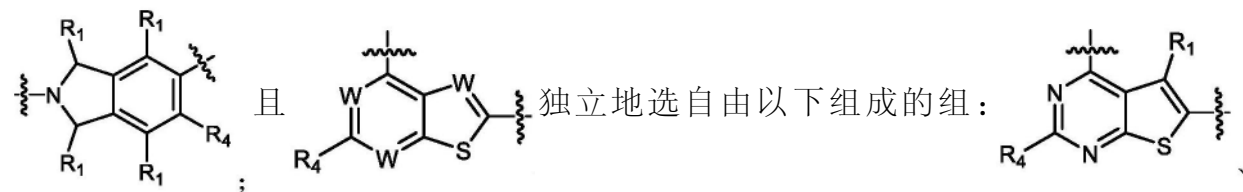
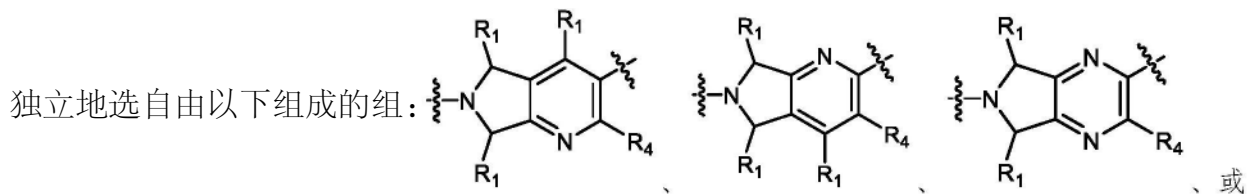


其特征在于，每个W、R₁、R₂、R₃、R₄、X₁、X₂和X₃的定义如权利要求1-38任一项所示。

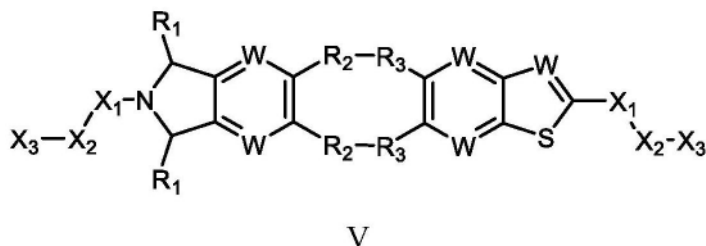
45. 根据权利要求44所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，



独立地选自由以下组成的组：

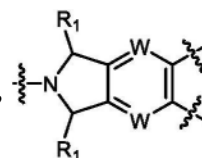


46. 式V所示的化合物或其药学上可接受的盐，

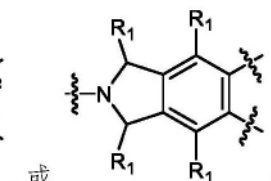
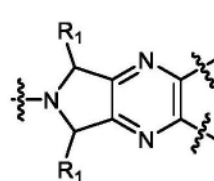
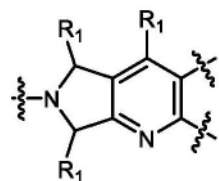


其特征在于，每个W、R₁、R₂、R₃、X₁、X₂和X₃的定义如权利要求1-38任一项所示。

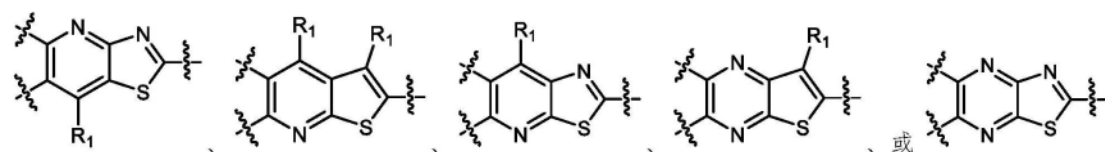
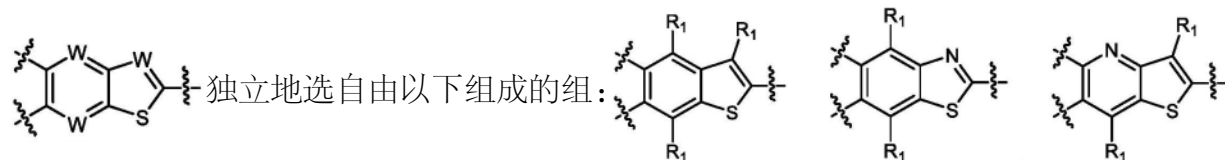
47. 根据权利要求46所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，



独立地选自由以下组成的组：



且



48. 根据权利要求1-47任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个杂环(基)和每个碳环(基)包含单环、螺环、桥环、稠环，以及螺环、桥环和/或稠环的各种组合所形成的杂环或碳环。

49. 根据权利要求1-48任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物选自

1.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
2.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
3.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
4.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
5.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸钠
6.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸钠
7.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸钠
8.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸钠
9.	4-(5-(3-((6-溴-2-(3-羧基丙酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
10.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
11.	4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸
12.	4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
13.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸钠
14.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
15.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

16.	4-(5-((2-(((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
17.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
18.	4-(5-(3-((2-((2-羧乙基)氨基甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
19.	4-(5-((2-(((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
20.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
21.	反式-2-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧基)环丙烷-1-羧酸
22.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
23.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
24.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
25.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
26.	(S)-4-(5-(2-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)乙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
27.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
28.	(S)-4-(5-((5-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)戊基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
29.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
30.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氨基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
31.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氨基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

32.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
33.	(S)-4-(5-(5-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)戊基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
34.	(2S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)戊烷-2-基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
35.	(S)-4-(5-(3-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
36.	(S)-4-(5-(1-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
37.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸
38.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸
39.	4-(5-(3-((2-(3-羧基-3-甲基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸
40.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁基)氨基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
41.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙基)氨基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
42.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
43.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
44.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
45.	(S)-4-(5-(3-((4-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
46.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

47.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
48.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
49.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
50.	(2S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基-3-甲基异吲啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
51.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
52.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
53.	(S)-4-(5-(3-((4-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
54.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基异吲啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
55.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
56.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-甲氧基异吲啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
57.	(S)-4-(5-(3-((7-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
58.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
59.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
60.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
61.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

62.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
63.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
64.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
65.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
66.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
67.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
68.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
69.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
70.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
71.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
72.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
73.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
74.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
75.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
76.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

77.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
78.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
79.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
80.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
81.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
82.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
83.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
84.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
85.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
86.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
87.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
88.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
89.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
90.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
91.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

92.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
93.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
94.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
95.	(2S,2'S)-4,4'-(7,8,11,13,17,18-六氢-6H,12H,16H-噻吩并[2",3":4',5']苯并[1',2':9,10][1,4,8,11]四氧酰基四氮杂[2,3-f]异吲哚啉-2,12-二酰基)双(2-甲基-4-氧代丁酸)
96.	(S)-4-(6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
97.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨基磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
98.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-氟基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
99.	4-(5-(3-((2-(3-氟基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁腈
100.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-氟基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
101.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧基)环丁烷-1-羧酸
102.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((1R,2R)-2-羧基环丁烷-1-羧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧基)环丁烷-1-羧酸
103.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧基)环丁烷-1-羧酸
104.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧基)环丙烷-1-羧酸
105.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((1R,2R)-2-羧基环丙烷-1-羧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧基)环丙烷-1-羧酸

106.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羰基)环丙烷-1-羧酸
107.	(S)-N-(N,N-二甲基氨磺酰)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁胺
108.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
109.	(S)-4-(6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-N-(甲基磺酰基)-4-氧代丁胺
110.	(S)-4-(5-甲氧基-6-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
111.	(S)-4-(4-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
112.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
113.	(S)-4-(4-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
114.	(S)-4-(4-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
115.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
116.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
117.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
118.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
119.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-乙烯基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

120.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙炔基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
121.	(S)-4-(5-(3-((6-氨基-2-((S)-3-羧基丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
122.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-(甲基氨基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
123.	(S)-4-(5-(3-((6-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
124.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
125.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
126.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-乙炔基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
127.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙炔基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
128.	(S)-4-(5-(3-((6-氨基-2-((S)-3-羧基丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
129.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-(甲基氨基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
130.	(S)-4-(5-(3-((6-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
131.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
132.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
133.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
134.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

135.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-羟基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
136.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
137.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
138.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
139.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
140.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
141.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
142.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
143.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
144.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
145.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
146.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
147.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
148.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
149.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

150.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
151.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
152.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
153.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
154.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
155.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
156.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
157.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
158.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
159.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
160.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
161.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸
162.	4-(5-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
163.	4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
164.	4-(2-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸

165.	4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-2-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
166.	4-(3-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-2-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸
167.	4-(2-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸
168.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
169.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
170.	(S)-4-(6-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
171.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
172.	4-(5-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸。

50. 一种药物组合物,其包含至少一种治疗有效量的权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的辅料。

51. 根据权利要求50所述的药物组合物,其特征在于,所述化合物或其药学上可接受的盐与所述辅料的重量比在约0.0001至约10的范围。

52. 根据权利要求50或51所述的药物组合物,进一步包含至少一种其他的活性剂,所述活性剂可选自STING激动剂化合物、抗病毒化合物、抗原、佐剂、CTLA-4和PD-1通路拮抗剂以及其他免疫调节剂、脂质、脂质体的附加活性剂,肽、抗癌剂和化疗剂。

53. 至少一种权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物,用于制备药物的用途。

54. 根据权利要求53所述的用途,其特征在于,所述药物用于在受试者中诱导免疫应答。

55. 根据权利要求53所述的用途,其特征在于,所述药物用于在受试者中诱导STING依赖性I型干扰素产生。

56. 根据权利要求53所述的用途,其特征在于,所述药物用于在受试者中诱导STING依赖性细胞因子产生。

57. 根据权利要求53所述的用途,其特征在于,所述药物用于在受试者中治疗细胞增殖性疾病。

58. 根据权利要求57所述的用途,其特征在于,所述细胞增殖性疾病是癌症。

59. 至少一种权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物,其用于治疗。

60. 至少一种权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物,其用于在受试者中诱导免疫应答。

61. 至少一种权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物,其用于在受试者中诱导STING依赖性I型干扰素产生。

62. 至少一种权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物,其用于在受试者中诱导STING依赖性细胞因子的产生。

63. 至少一种权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物,其用于在受试者中治疗细胞增殖性疾病。

64. 根据权利要求63所述的用途,其特征在於,所述细胞增殖性疾病是癌症。

65. 至少一种权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物可用作STING激动剂。

66. 至少一种权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物,可作为药物使用。

67. 一种在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物。

68. 一种在受试者中诱导STING依赖性I型干扰素产生的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物。

69. 一种在受试者中诱导STING依赖性细胞因子产生的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物。

70. 一种在受试者中治疗细胞增殖性疾病的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的权利要求1-49任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和/或权利要求50-52任一项所述的药物组合物。

71. 根据权利要求70所述的方法,其特征在於,所述细胞增殖性疾病是癌症。

用作STING激动剂的新型化合物及其用途

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求享有于2021年3月30日提交的PCT申请号PCT/CN2021/083783、2021年4月29日提交的PCT申请号PCT/CN2021/090945、2021年8月9日提交的PCT申请号PCT/CN2021/111479、2021年11月5日提交的PCT申请号PCT/CN2021/128942、2021年11月11日提交的PCT申请号PCT/CN2021/130097、2021年12月16日提交的PCT申请号PCT/CN2021/138806、2021年12月30日提交的PCT申请号PCT/CN2021/143043、以及2022年1月12日提交的PCT申请号PCT/CN2022/071548的权益。以上申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及可用作激活STING途径的STING(干扰素基因刺激物)激动剂的化合物及其衍生物。本发明还涉及包含此类化合物的组合物、此类化合物的合成方法以及此类化合物在诱导免疫反应、诱导STING依赖性I型干扰素产生和/或治疗细胞增殖障碍作为癌症中的用途。

技术背景

[0004] 免疫系统已经发展为能够识别和消除不同类型的威胁,以维持宿主的体内平衡,它通常分为两大类:适应性和先天性。适应性免疫系统专门用于识别宿主中非天然表达的那些外来抗原,并通过许多白细胞亚群的协同作用产生抗抗原反应。适应性免疫反应的特点是它们能针对遇到的抗原提供“记忆”或持久免疫的能力。尽管这种具体而持久的作用对宿主的健康和生存至关重要,但适应性免疫反应需要时间才能产生全面的反应。

[0005] 先天性免疫系统弥补了这一时间延迟,专门针对各种侮辱或危险信号迅速采取行动。它提供了抵御细菌、病毒、寄生虫和其他传染性威胁的第一道防线,但也对某些与细胞或组织损伤相关的危险信号作出了强烈反应。先天性免疫系统没有抗原特异性,但确实对多种效应机制有反应。调理作用、吞噬作用、补体系统激活和诸如细胞因子或趋化因子之类的可溶性生物活性物质的产生都是先天性免疫系统通过介导其反应的机制。通过响应上述的这些损伤相关分子模式(DAMP)或病原体相关分子模式(PAMP),先天免疫系统能够针对对宿主的各种威胁提供广泛的保护。

[0006] 这些PAMP和DAMP中包括游离的胞质DNA和RNA。最近已经证明,胞质DNA的主要传感器是cGAS(环状GMP-AMP合酶)。识别胞质DNA后,cGAS催化环状二核苷酸2'3'-cGAMP的生成,这是一种非典型的第二信使,可与ER跨膜衔接蛋白STING紧密结合。cGAMP结合的STING发生构象变化,该蛋白转位至核周区室并诱导关键转录因子IRF-3和NF- κ B的激活。这导致强烈诱导I型干扰素并产生促炎性细胞因子,例如IL-6、TNF- α 和IFN- γ 。

[0007] I型干扰素和促炎性细胞因子对免疫系统各种细胞的重要性已得到很好的证实。特别地,这些分子通过增强树突状细胞和巨噬细胞对T细胞摄取、加工、呈递和交叉呈递抗原的能力来强烈增强T细胞活化。这些抗原呈递细胞的T细胞刺激能力通过关键共刺激分子(例如CD80或CD86)的上调而增强。最后,I型干扰素可以迅速与它们的同源受体结合,并触

发干扰素反应性基因的激活,从而大大有助于适应性免疫细胞的激活。

[0008] 从治疗角度看,I型干扰素可通过直接抑制人类乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒复制,并刺激对病毒感染细胞的免疫反应而具有抗病毒活性。可以诱导I型干扰素产生的化合物可用在疫苗中,其中可用作佐剂,通过减少剂量和扩大免疫反应来增强对抗原的特异性免疫反应并且最大程度地减少副作用。

[0009] 此外,干扰素和可诱导干扰素产生的化合物在治疗人类癌症中具有潜在用途。这样的分子潜在地可用作具有多种活性途径的抗癌剂。干扰素可以直接抑制人肿瘤细胞的增殖,并且可以与各种批准的化学治疗剂协同作用。I型干扰素可通过诱导激活适应性和先天性免疫细胞来显著增强抗肿瘤免疫反应。最后,干扰素可通过调节与组织重塑有关的酶表达来抑制肿瘤的侵袭。

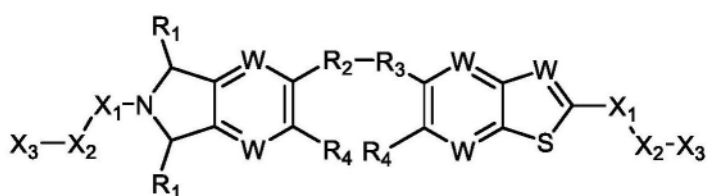
[0010] 鉴于I型干扰素和诱导I型干扰素的化合物作为抗病毒剂和抗癌剂的潜力,仍然需要可以诱导有效的I型干扰素产生的新药剂。越来越多的数据表明cGAS-STING胞质DNA传感途径具有诱导I型干扰素的显著能力,STING活化剂的开发在当今的抗肿瘤治疗领域迅速占据重要地位。

[0011] 因此,本领域仍然需要开发具有新结构、良好生物活性和高成药性的化合物,以及用于预防或治疗疾病和病症例如癌症的方法。本发明的化合物满足了这种需要。

发明内容

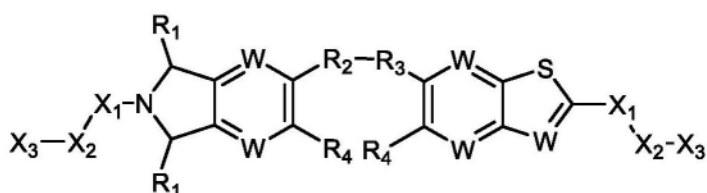
[0012] 本发明涉及用作STING激动剂和用于治疗细胞增殖疾病的新型化合物。本发明包括如通式(I)所示的化合物、通式(II)所示的化合物、通式(III)所示的化合物、通式(IV)所示的化合物、通式(V)所示的化合物,及其药学上可接受的盐。这些化合物及其药学上可接受的盐可用作诱导免疫反应、诱导STING依赖性I型干扰素产生、和/或治疗细胞增殖障碍的药剂。

[0013] 本发明涉及如通式I、II、III、IV、V所示的化合物,或其药学上可接受的盐:

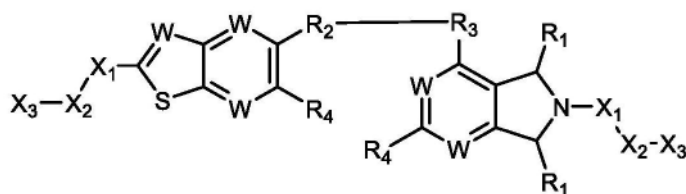


I

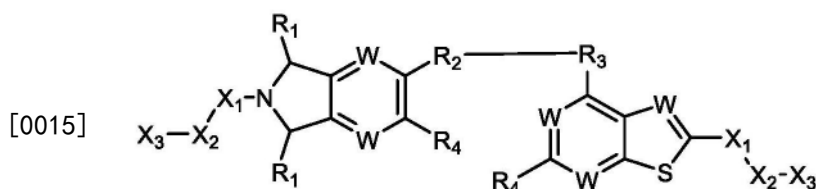
[0014]



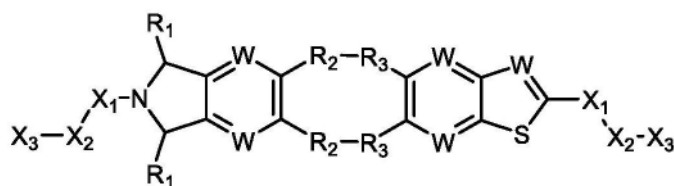
II



III



IV



V

[0016] 其中,

[0017] 每个W独立地选自CR₁或N;

[0018] 每个R₁独立地选自H、氘、卤素、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、CN或C₁-C₆烷基;其中C₁-C₆烷基任选地被一个或多个选自氘、卤素、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶或C(O)N(R⁶)₂取代或不取代;

[0019] R₂和R₃独立地选自由以下组成的组:0-(C₁-C₄亚烷基或卤代亚烷基)、C₁-C₅亚烷基或卤代亚烷基、N(R⁶)-(C₁-C₄亚烷基或卤代亚烷基)、-T_a-C₁-C₆烷基-T_b-、-T_a-N(Rs)-T_b-、-T_a-O-T_b-、-T_a-PEG_n-O-T_b-、-T_a-S-S-T_b-、-T_a-S-S-S-T_b-、-T_a-N(R_s)-N(R_s)-T_b-、-T_a-C₂-C₆烯基-T_b-、-T_a-C₂-C₆炔基-T_b-、-T_a-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=CH₂)-T_b-、-T_a-C(=O)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(C₃-C₁₂环烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(3-至12-元杂环烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)-(C₁-C₆烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=O)-(3-至12-元杂环烷基)-C(=O)-T_b-、-T_a-S(=O)₂-T_b-、-T_a-S(=O)-T_b-、-T_a-P(=O)(-ORs)-T_b-、-T_a-(C₃-C₁₂环烷基)-T_b-、-T_a-(C₆-C₁₂芳基)-T_b-、-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b-、或-T_a-(5-至12-元杂芳基)-T_b-;其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₂芳基、3-至12-元杂环烷基或5-至12-元杂芳基任选地被一个或多个氘、卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或-C(=O)ORs取代或不取代;

[0020] PEG_n是(-OCH₂CH₂-)_n, n=1-8;

[0021] 每个T_a和T_b独立地为不存在、-N(Rs)-、-O-、C₁-C₆烷基、-N(Rs)-(C₁-C₆烷基)-、-(C₁-C₆烷基)-N(Rs)-、-N(R_s)-(C₁-C₆烷基)-N(Rs)-、-O-(C₁-C₆烷基)-、-(C₁-C₆烷基)-O-、或-O-(C₁-C₆烷基)-O-;其中所述C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代或不取代;且

[0022] 每个Rs独立地是H、氘或C₁-C₆烷基,所述C₁-C₆烷基可任选地被一个或多个卤素取代;

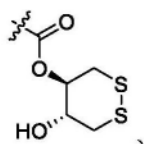
[0023] 每个 R_4 独立地选自由以下组成的组:H;氘;卤素;CN; OR^6 ;N(R^6)₂;COOR⁶;C(O)N(R^6)₂;SO₂R⁶;C₁-C₆烷基;C₁-C₆卤代烷基;被 OR^6 取代的C₁-C₆烷基;C₂-C₆烯基;C₂-C₆卤代烯基;被 OR^6 取代的C₂-C₆烯基;C₂-C₆炔基;C₂-C₆卤代炔基;被 OR^6 取代的C₂-C₆炔基;C₃-C₆环烷基;和包含1-2个选自O、S和N(R^6)环成员的3-至6-元的杂环;

[0024] 每个 R^6 独立地选自-H、氘、卤素、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₆₋₁₀芳基、-C₅₋₁₀杂芳基、C₃₋₁₀杂环基或C₃₋₁₀碳环基;且每个基团可独立地任选地被氘、卤素、-NH₂、CN、-OH、-NO₂、羰基、=O、氧代、羰基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基取代或不取代;且每个杂芳基和每个杂环基含有至少一个选自N、O或S的杂原子;

[0025] 每个 X_1 独立地选自由以下组成的组:C=O、-CH₂-、-CHF-和-CF₂-;

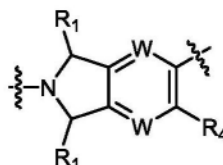
[0026] 每个 X_2 独立地选自(C(R^8)₂)₍₁₋₃₎、NR⁸(C(R^8)₂)₍₁₋₃₎、-NH(C(R^8)₂)₍₁₋₃₎、-N(C₁₋₆烷基)(C(R^8)₂)₍₁₋₃₎或-N(C₁₋₆卤代烷基)(C(R^8)₂)₍₁₋₃₎;其中每个 R^8 独立地选自由以下组成的组:H、氘、卤素、C₁-C₆烷基、CN、 OR^6 、N(R^6)₂、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、被 OR^6 取代的C₁-C₆烷基、和被N(R^6)₂取代的C₁-C₆烷基;可选地,位于不同碳原子上的2个 R^8 可以与它们所连接的原子一起形成3-至6-元的稠环;可选地,位于一个碳原子上的2个 R^8 可以与它们所连接的原子一起形成3-至6-元的螺环;

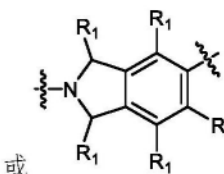
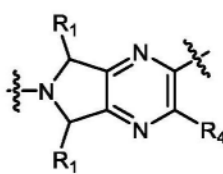
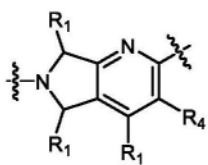
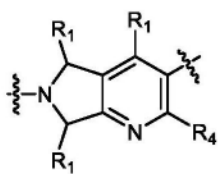
[0027] 每个 X_3 独立地选自由以下组成的组:COOR⁶、C(O)SR⁶、C(S)OR⁶、SO₂R⁶、C(O)N(R^9)₂、



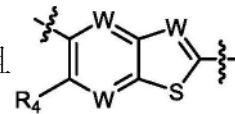
CN;每个 R^9 独立地选自H、氘、COOR⁶、SO₂R⁶、(CH₂)₁₋₃-C(=O)OR⁶、OR⁶、SR⁶、NH₂、NH

(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、O(C₁-C₆烷基)、O(C₆-C₁₀芳基)、O(C₁-C₆烷基)-OR⁶、S(C₁-C₆烷基)、S(C₆-C₁₀芳基)、S(=O)₂R⁶、S(=O)₂OR⁶、P(=O)(R^6)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、3-8元杂环烷基、或3-10元杂芳基。

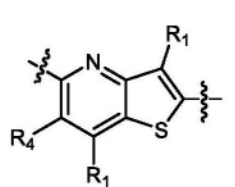
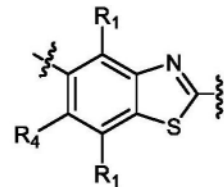
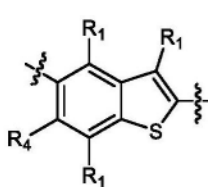
[0028] 在式I的一些实施方式中,  独立地选自由以下组成的组:

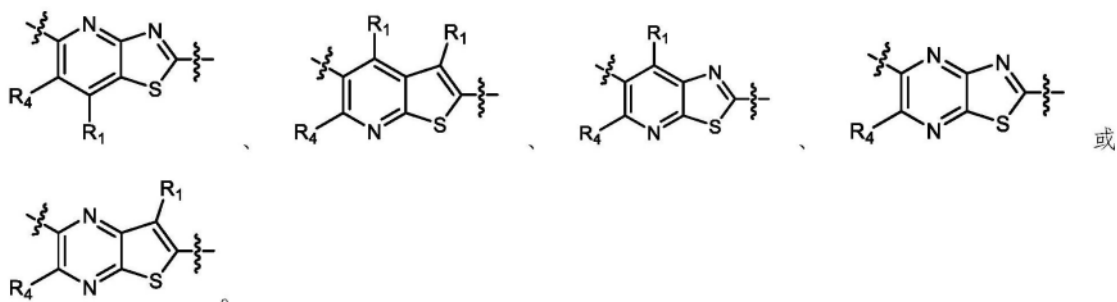


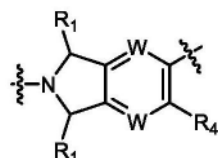
且

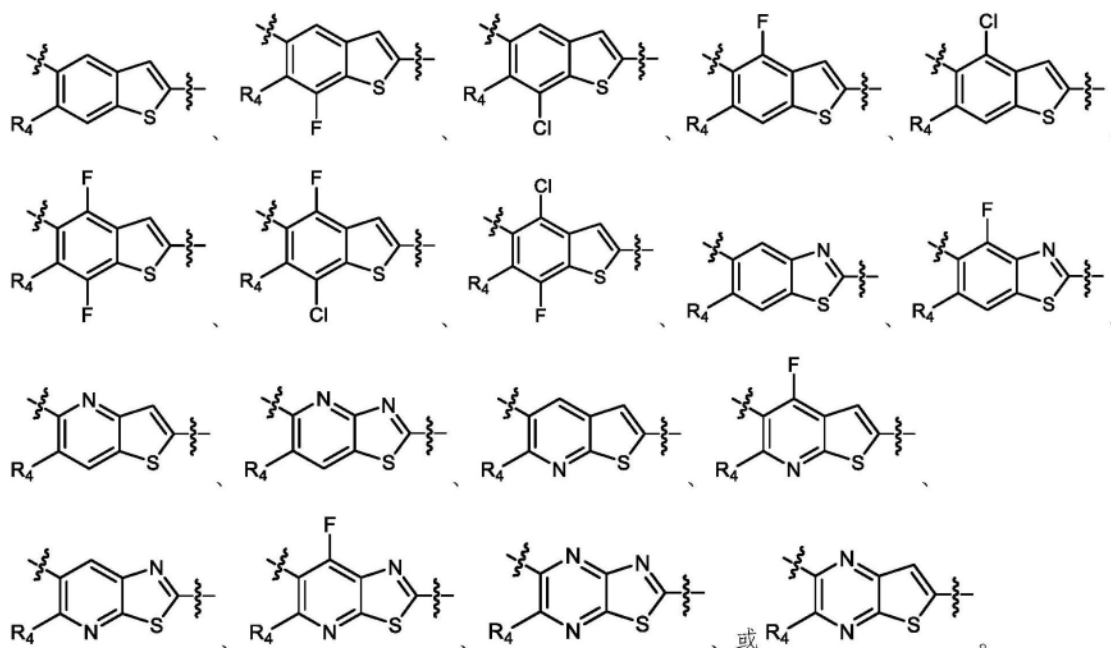
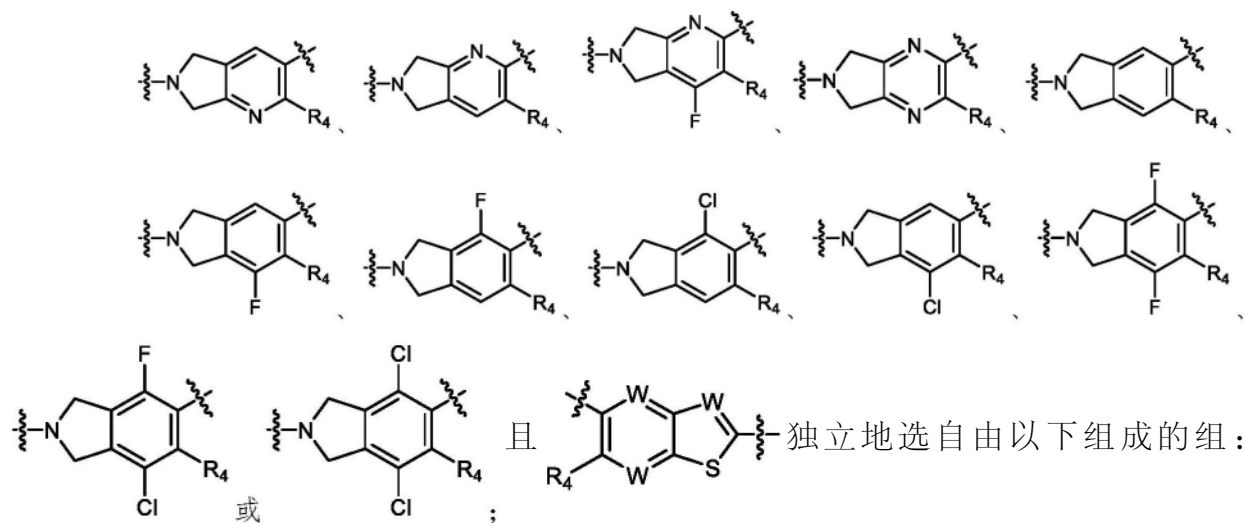


独立地选自由以下组成的组:





[0029] 在式I的一些实施方式中,  独立地选自由以下组成的组:

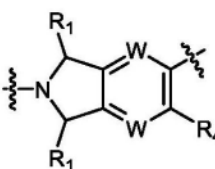
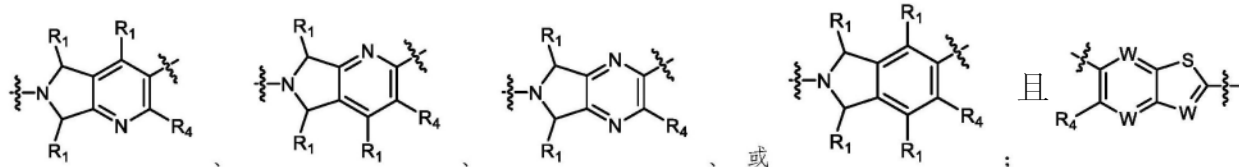


[0030] 在式I的一些实施方式中,所述化合物如式I-1所示的化合物:

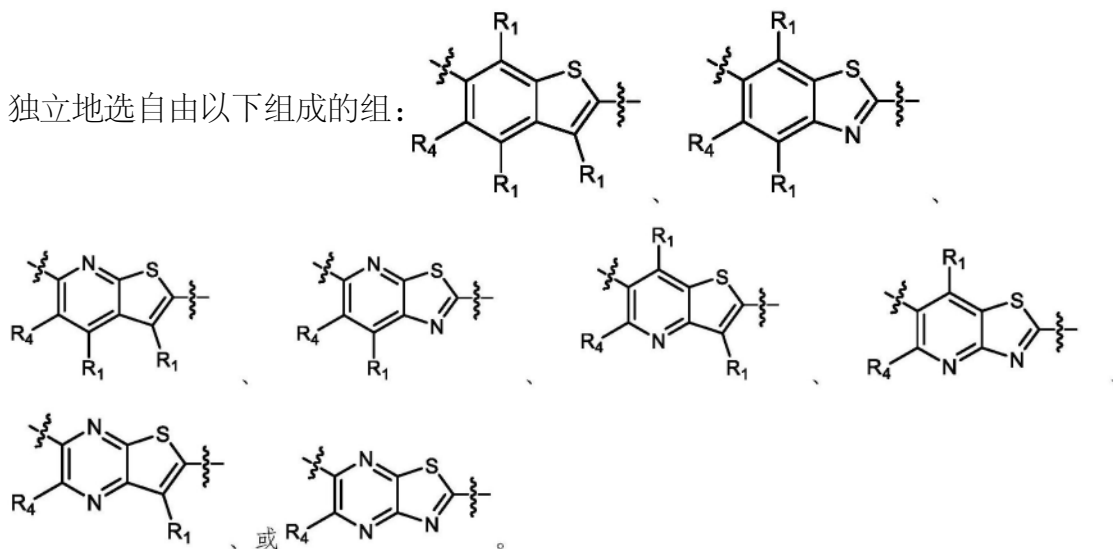
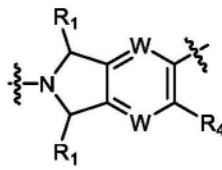
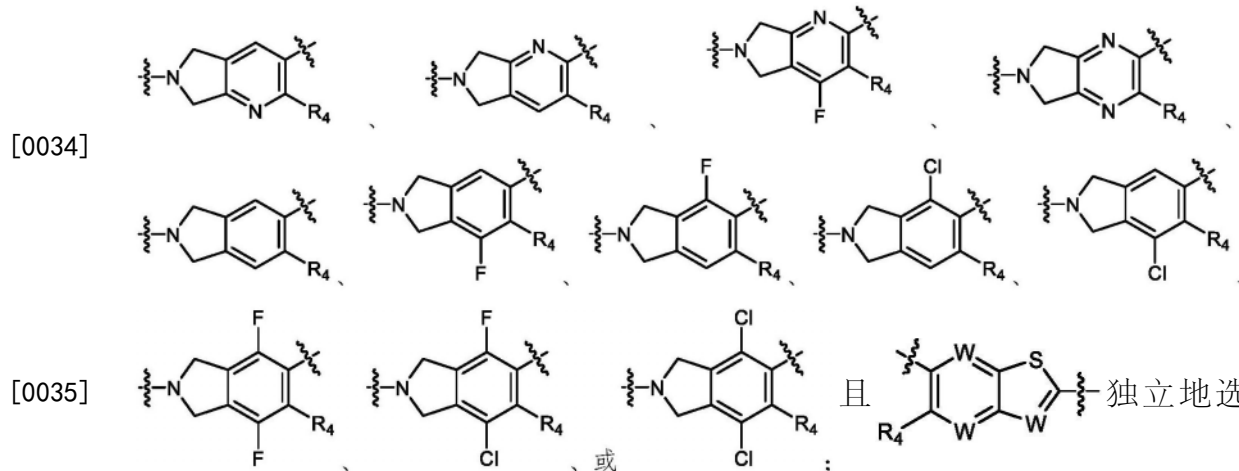
[0031]



I-1.

[0032] 在式II的一些实施方式中， 独立地选自由以下组成的组：

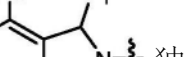
独立地选自由以下组成的组：

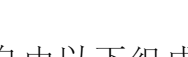
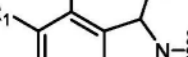
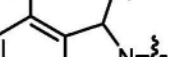
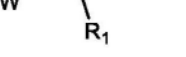
[0033] 在式II的一些实施方式中， 独立地选自由以下组成的组：

自由以下组成的组：

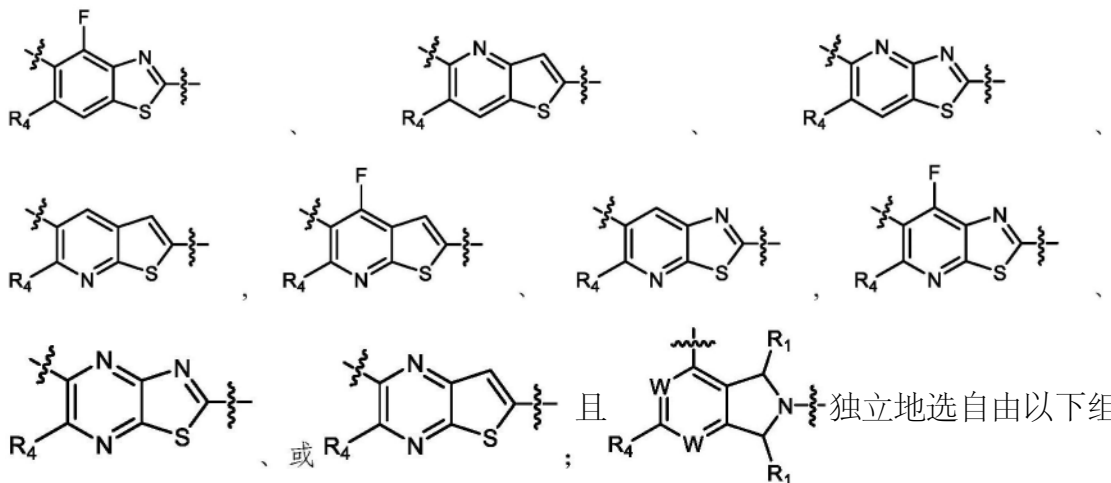
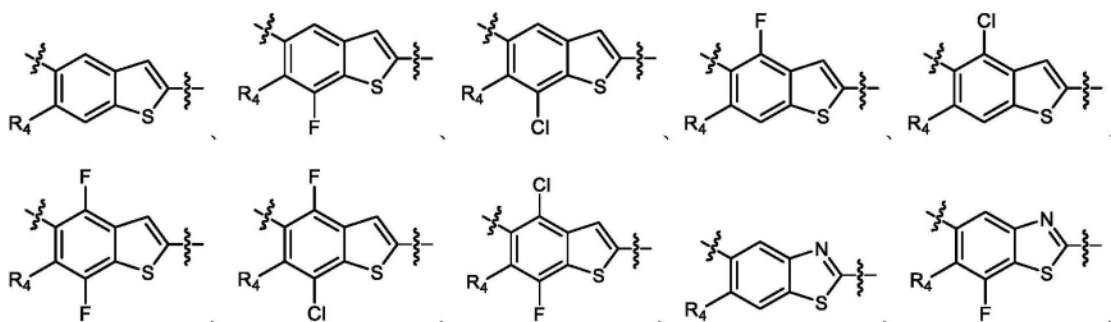
或

[0037]

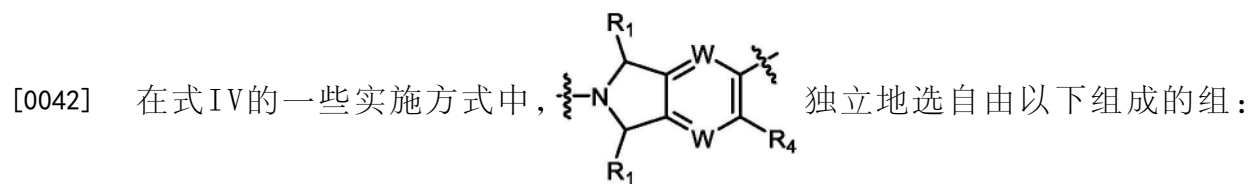
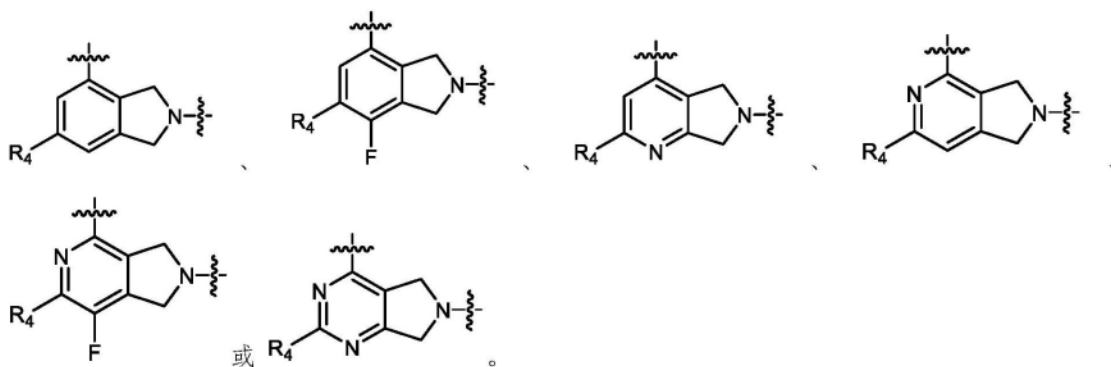
且  独立地选自由以下组成的组：

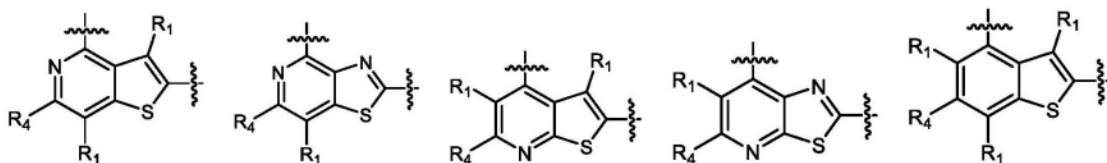
 、  、  、 或  。

37

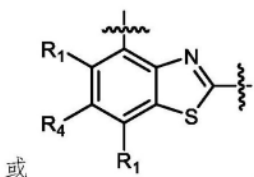


成的组:



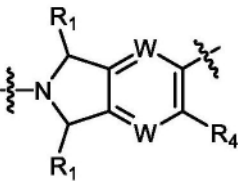
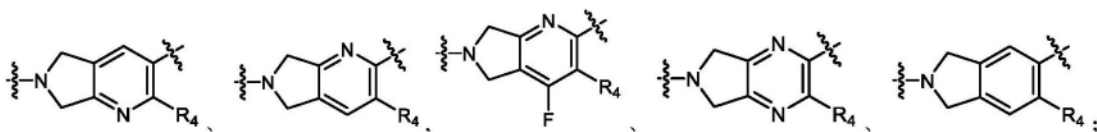


[0043]

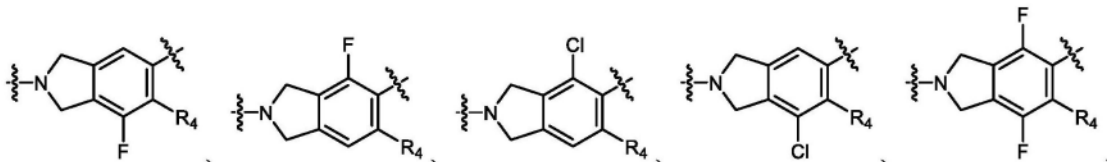
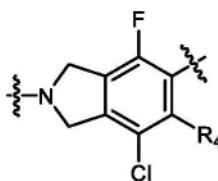
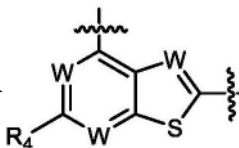
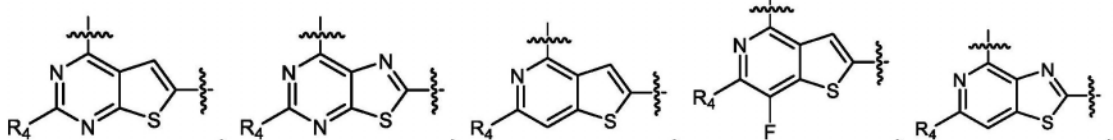


或

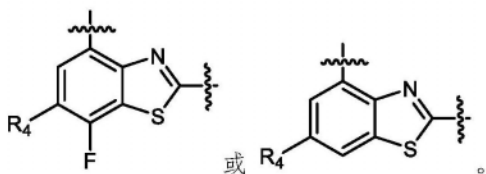
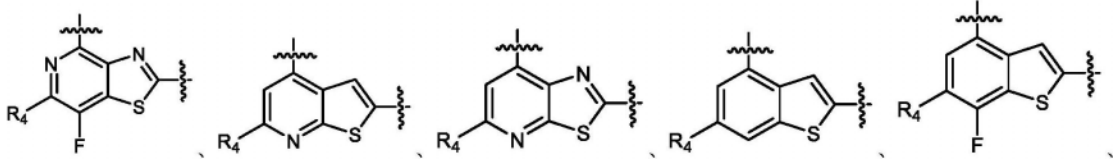
。

[0044] 在式IV的一些实施方式中， 独立地选自由以下组成的组：

[0045]

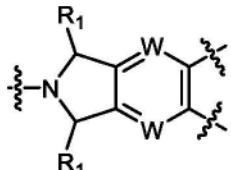
[0046]  且  独立地选自由以下组

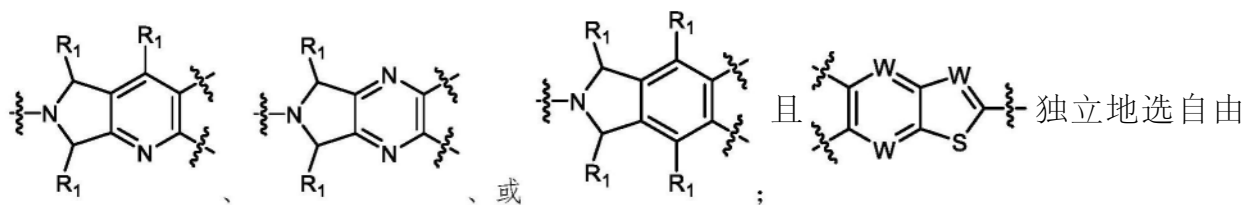
成的组：



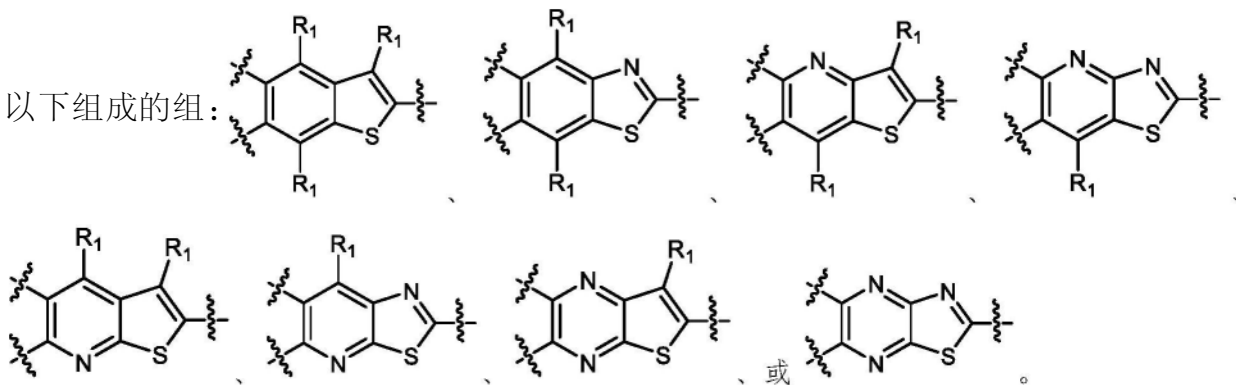
或

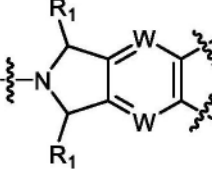
。

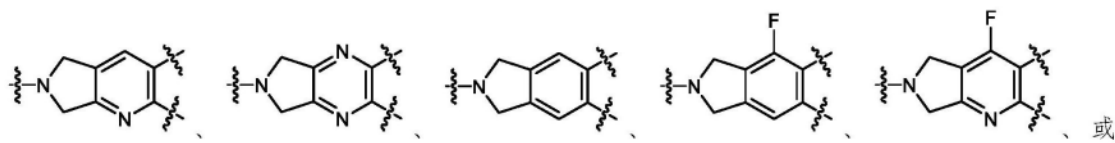
[0047] 在式V的一些实施方式中， 独立地选自由以下组成的组：

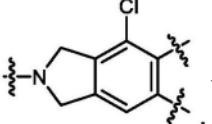
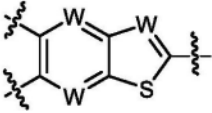


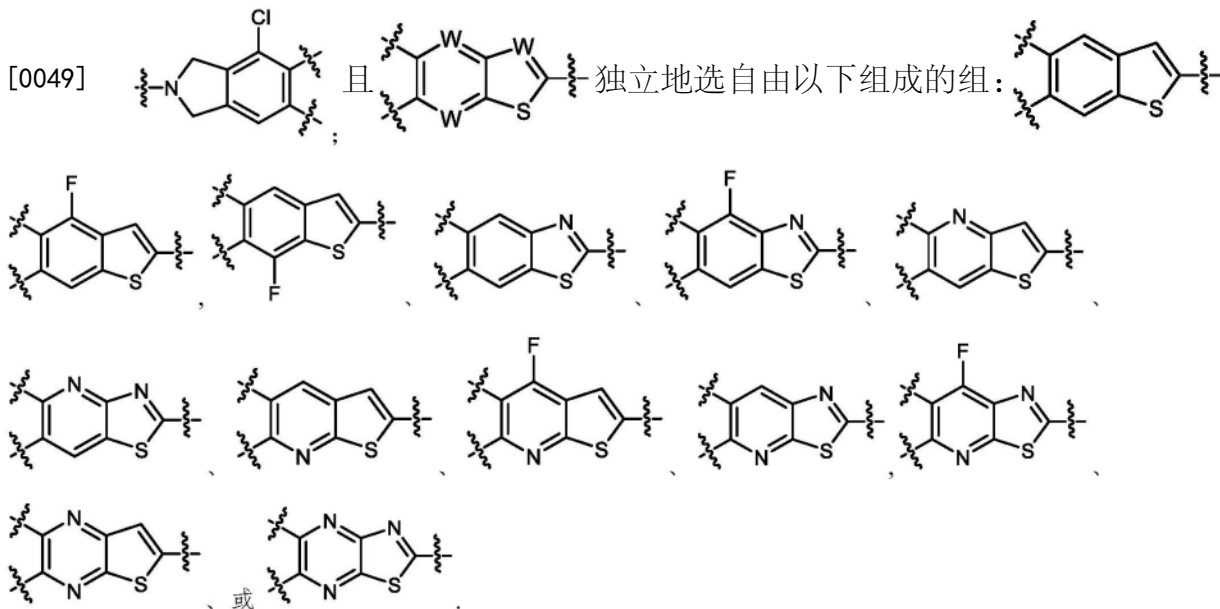
以下组成的组：



[0048] 在式V的一些实施方式中， 独立地选自由以下组成的组：



[0049]  且  独立地选自由以下组成的组：



[0050] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中，每个W独立地为CR₁。

[0051] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中，每个W独立地为CH或CF。

[0052] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中，每个W独立地为N。

[0053] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中，每个R₁独立地选自H、氘、卤素、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、CN或C₁-C₆烷基；其中所述C₁-C₆烷基任选地被一个或多个氘、卤素、

OR^6 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 COOR^6 、或 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ 取代或不取代。

[0054] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个 R^1 独立地选自由以下组成的组:H、氘、卤素、 C_1 - C_3 烷基、CN和 C_1 - C_3 卤代烷基。

[0055] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个 R_1 独立地选自由以下组成的组:H、氘、卤素、CN和 C_1 - C_3 烷基。

[0056] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个 R_1 独立地选自由以下组成的组:H、氘、F、Cl、Br、CN和甲基。

[0057] 在一些实施方式中,每个 R_1 独立地是氢或卤素。

[0058] 在一些实施方式中,每个 R_1 独立地是氢或F。

[0059] 在一些实施方式中,每个 R_1 独立地是氢或CN。

[0060] 在一些实施方式中,每个 R_1 独立地是氘。

[0061] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, R_2 和 R_3 独立地选自 $-\text{T}_a$ - C_1 - C_6 烷基- T_b -、 $-\text{T}_a$ -N(Rs)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -O- T_b -、 $-\text{T}_a$ -PEG_n-O- T_b -、 $-\text{T}_a$ -S-S- T_b -、 $-\text{T}_a$ -S-S-S- T_b -、 $-\text{T}_a$ -N(R_s)-N(Rs)- T_b -、 $-\text{T}_a$ - C_2 - C_6 烯基- T_b -、 $-\text{T}_a$ - C_2 - C_6 炔基- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=CH₂)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(C₁- C_6 烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(C₃- C_{12} 环烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(C₁- C_6 烷基)-(C₃- C_{12} 环烷基)-(C₁- C_6 烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(3-至12-元杂环烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(C₁- C_6 烷基)-(3-至12-元杂环烷基)-(C₁- C_6 烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=S)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -S(=O)₂- T_b -、 $-\text{T}_a$ -S(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -P(=O)(-ORs)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -(C₃- C_{12} 环烷基)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -(C₆- C_{12} 芳基)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -(3-至12-元杂环烷基)- T_b -、或 $-\text{T}_a$ -(5-至12-元杂芳基)- T_b -、其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-至12-元杂芳基任选地被一个或多个氘、卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或-C(=O)ORs取代或不取代。

[0062] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, R_2 和 R_3 独立地选自 $-\text{T}_a$ - C_1 - C_6 烷基- T_b -、 $-\text{T}_a$ -N(Rs)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -O- T_b -、 $-\text{T}_a$ -PEG_n-O- T_b -、 $-\text{T}_a$ -S-S- T_b -、 $-\text{T}_a$ -S-S-S- T_b -、 $-\text{T}_a$ -N(R_s)-N(Rs)- T_b -、 $-\text{T}_a$ - C_2 - C_6 烯基- T_b -、 $-\text{T}_a$ - C_2 - C_6 炔基- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=CH₂)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(C₁- C_6 烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(C₃- C_{12} 环烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(C₁- C_6 烷基)-(C₃- C_{12} 环烷基)-(C₁- C_6 烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(3-至12-元杂环烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=O)-(C₁- C_6 烷基)-(3-至12-元杂环烷基)-(C₁- C_6 烷基)-C(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -C(=S)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -S(=O)₂- T_b -、 $-\text{T}_a$ -S(=O)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -P(=O)(-ORs)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -(C₃- C_{12} 环烷基)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -(C₆- C_{12} 芳基)- T_b -、 $-\text{T}_a$ -(3-至12-元杂环烷基)- T_b -、或 $-\text{T}_a$ -(5-至12-元杂芳基)- T_b -;其中所述的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-至12-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或-C(=O)ORs取代或不取代。其中在 $-\text{T}_a$ -(C₃- C_{12} 环烷基)- T_b -或 $-\text{T}_a$ -(3-至12-元杂环烷基)- T_b -中,所述的 C_3 - C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基通过 C_3 - C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基上的不同原子分别与 T_a 和 T_b 连接;

[0063] PEG_n是 $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2-)_n$, n=1-8;

[0064] 每个 T_a 和 T_b 独立地为不存在、-N(Rs)-、-O-、 C_1 - C_6 烷基、-N(Rs)-(C₁- C_6 烷基)-、-(C₁- C_6 烷基)-N(Rs)-、-N(R_s)-(C₁- C_6 烷基)-N(Rs)-、-O-(C₁- C_6 烷基)-、-(C₁- C_6 烷基)-O-、或-O-(C₁- C_6 烷基)-O-,其中所述 C_1 - C_6 烷基任选地被一个或多个卤素取代或不取代;且

[0065] 每个Rs独立地是H、氘或C₁-C₆烷基,所述的C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代或不取代。

[0066] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,R₂和R₃独立地选自-T_a-C₁-C₆烷基-T_b-、-T_a-N(Rs)-T_b-、-T_a-O-T_b-、-T_a-PEG_n-O-T_b-、-T_a-S-S-T_b-、-T_a-S-S-S-T_b-、-T_a-N(R_s)-N(Rs)-T_b-、-T_a-C₂-C₆烯基-T_b-、-T_a-C₂-C₆炔基-T_b-、-T_a-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=CH₂)-T_b-、-T_a-C(=O)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=S)-T_b-、-T_a-S(=O)₂-T_b-、-T_a-S(=O)-T_b-、-T_a-P(=O)(-ORs)-T_b-、-T_a-(C₃-C₁₂环烷基)-T_b-、-T_a-(C₆-C₁₂芳基)-T_b-、-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b-、或-T_a-(5-至12-元杂芳基)-T_b-;其中所述的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₂芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-或12-元杂芳基任选地被一个或多个氘、卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或C(=O)ORs取代或不取代。

[0067] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,R₂和R₃独立地选自-T_a-C₁-C₆烷基-T_b-、-T_a-N(Rs)-T_b-、-T_a-O-T_b-、-T_a-PEG_n-O-T_b-、-T_a-S-S-T_b-、-T_a-S-S-S-T_b-、-T_a-N(R_s)-N(Rs)-T_b-、-T_a-C₂-C₆烯基-T_b-、-T_a-C₂-C₆炔基-T_b-、-T_a-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=CH₂)-T_b-、-T_a-C(=O)-C(=O)-T_b-、-T_a-C(=S)-T_b-、-T_a-S(=O)₂-T_b-、-T_a-S(=O)-T_b-、-T_a-P(=O)(-ORs)-T_b-、-T_a-(C₃-C₁₂环烷基)-T_b-、-T_a-(C₆-C₁₂芳基)-T_b-、-T_a-(3-至12-元杂环烷基)-T_b-、或-T_a-(5-至12-元杂芳基)-T_b-;其中所述的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₂芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-至12-元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或-C(=O)ORs;且所述的C₃-C₁₂环烷基或3-至12-元杂环烷基通过C₃-C₁₂环烷基或3-至12-元杂环烷基上的不同的原子分别与T_a和T_b连接;

[0068] PEG_n是(-OCH₂CH₂)_n,n=1-8;

[0069] 每个T_a和T_b独立地为不存在、-N(Rs)-、-O-、C₁-C₆烷基、-N(Rs)-(C₁-C₆烷基)-、-(C₁-C₆烷基)-N(Rs)-、-N(R_s)-(C₁-C₆烷基)-N(Rs)-、-O-(C₁-C₆烷基)-、-(C₁-C₆烷基)-O-、或-O-(C₁-C₆烷基)-O-,其中所述的C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代;且每个Rs独立地是H、氘或C₁-C₆烷基,所述的C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0070] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,R₂和R₃独立地选自O-(C₁-C₄亚烷基或卤代亚烷基)-C₂-C₆烯基、C₁-C₅亚烷基或卤代亚烷基、(C₁-C₄亚烷基或卤代亚烷基)-N(R⁶)、和N(R⁶)-(C₁-C₄亚烷基或卤代亚烷基)-C₂-C₆烯基、-C₀₋₆烷基-NH-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-O-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-PEG_n-O-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-S-S-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-S-S-S-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C₂-C₆烯基-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C₂-C₆炔基-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C(=O)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C(=CH₂)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C(=O)-C(=O)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C(=S)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-S(=O)₂-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-S(=O)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-P(=O)(-OH)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C₃-C₁₂环烷基-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C₆-C₁₂芳基-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-(3-至12-元杂环基)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-(5-至12-元杂芳基)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-O-(5-至12-元杂芳基)-O-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-O-C(=O)-NH-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-O-C(=O)-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-NH-C(=O)-C₀₋₆烷基-、-OC(=O)-O-、-NH-C(=O)-NH-、或-NH-C(=S)-NH-;其中所述的C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₂芳基、3-至12-元杂环烷基、或5-至12-元杂芳基,任选地被一个或多个氘、卤素、-ORs、-N(Rs)₂、或-C(=O)ORs取代或不取代。

[0071] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,R₂和R₃独立地选自-T_a-C₂-C₆烯基-

T_b- 、 $-T_a-C(=O)-T_b-$ 、 $-T_a-PEG_n-O-T_b-$ 、 $-T_a-S-S-T_b-$ 、 $-T_a-S-S-S-T_b-$ 、 $-T_a-C(=CH_2)-T_b-$ 、或 $-T_a-(C_6-C_{12}芳基)-T_b-$ ；其中所述的 C_2-C_6 烯基或 C_6-C_{12} 芳基任选地被一个或多个卤素、 $-ORs$ 、 $-N(Rs)_2$ 、或 $-C(=O)ORs$ 取代或不取代；

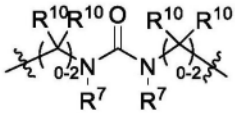
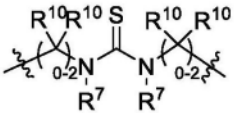
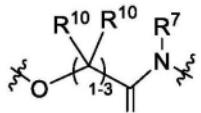
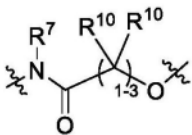
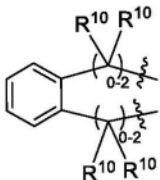
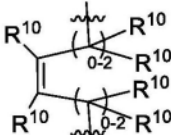
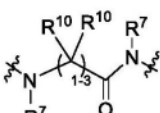
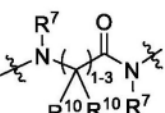
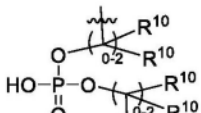
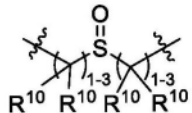
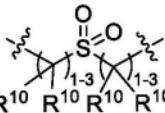
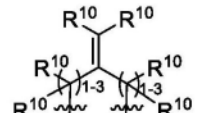
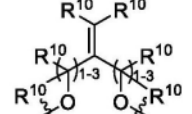
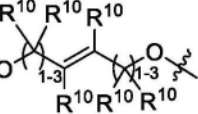
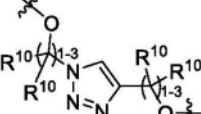
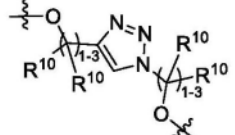
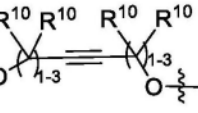
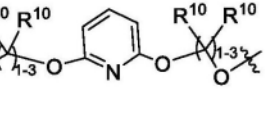
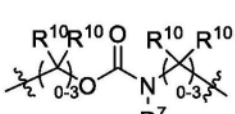
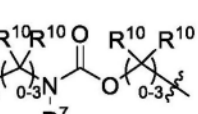
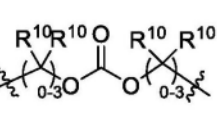
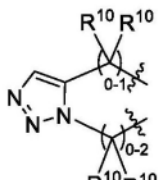
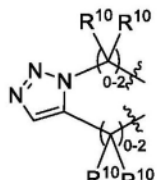
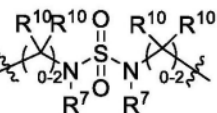
[0072] PEG_n 是 $(-OCH_2CH_2-)_n$, $n=1-8$ ；

[0073] 每个 T_a 和 T_b 独立地是 $-N(Rs)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1-C_6烷基)-O-$ 、或 $-O-(C_1-C_6烷基)-O-$ ；其中所述地 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素取代；每个 Rs 独立地是 H 、氘或 C_1-C_6 烷基，所述的 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个卤素取代或不取代。

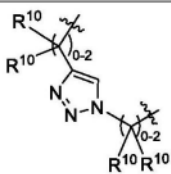
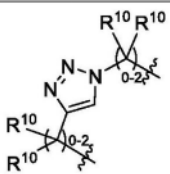
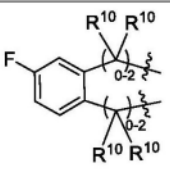
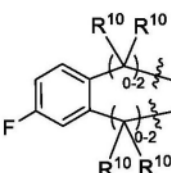
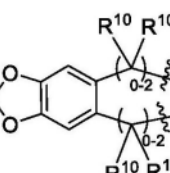
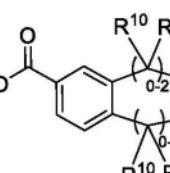
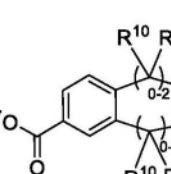
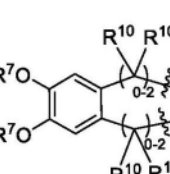
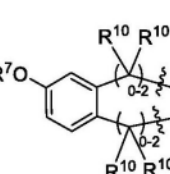
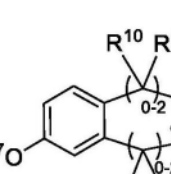
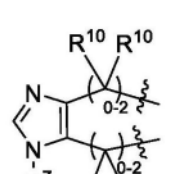
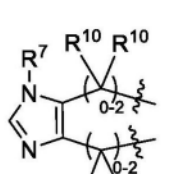
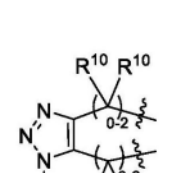
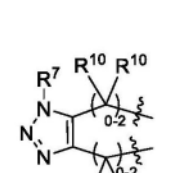
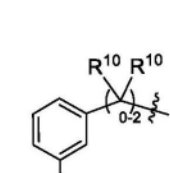
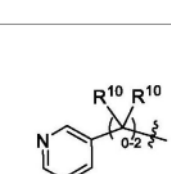
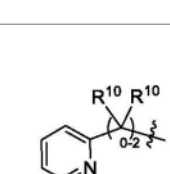
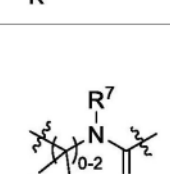
[0074] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中，其中 R_2-R_3 选自：

[0075]	(1)	(2)	(3)
--------	-----	-----	-----

[0076]

		
(4)	(5)	(6)
		
(7)	(8)	(9)
		
(10)	(11)	(12)
		
(13)	(14)	(15)
		
(16)	(17)	(18)
		
(19)	(20)	(21)
		
(22)	(23)	(24)
		
(25)	(26)	(27)

[0077]

		
(28)	(29)	(30)
		
(31)	(32)	(33)
		
(34)	(35)	(36)
		
(37)	(38)	(39)
		
(40)	(41)	(42)
		
(43)	(44)	(45)

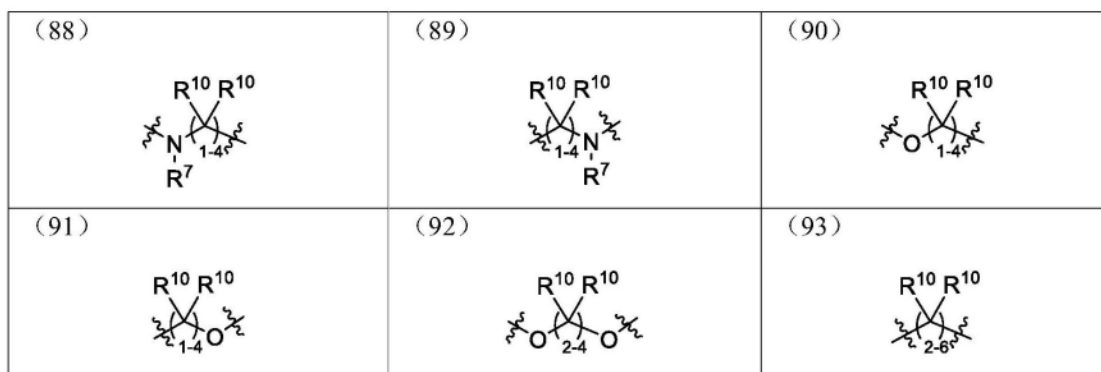
[0078]

(46)	(47)	(48)
(49)	(50)	(51)
(52)	(53)	(54)
(55)	(56)	(57)
(58)	(59)	(60)
(61)	(62)	(63)
(64)	(65)	(66)

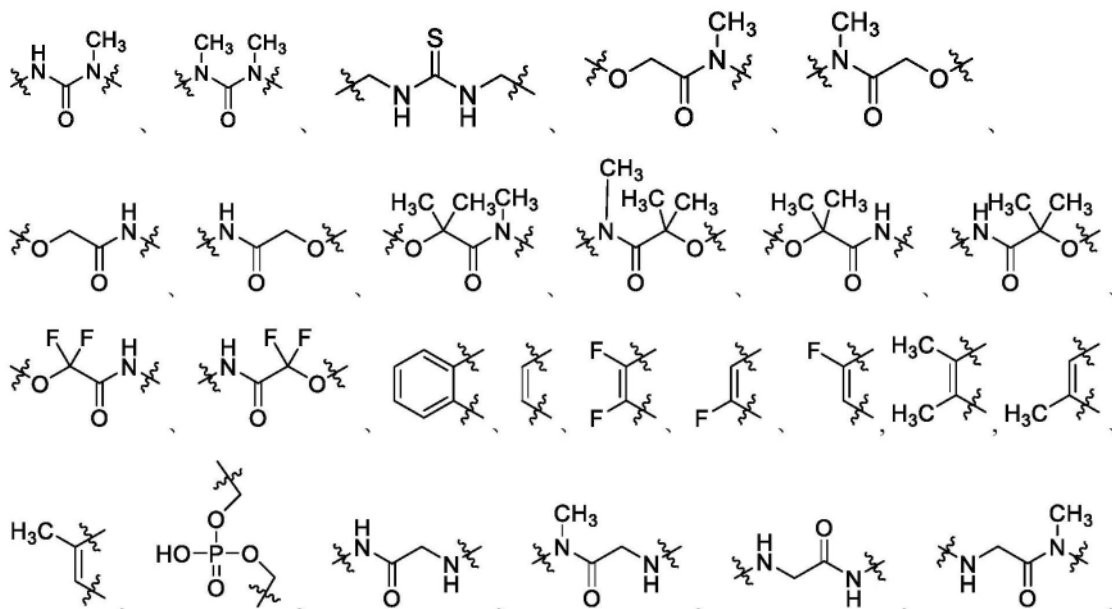
[0079]

(67)	(68)	(69)
(70)	(71)	(72)
(73)	(74)	(75)
(76)	(77)	(78)
(79)	(80)	(81)
(82)	(83)	(84)
(85)	(86)	(87)

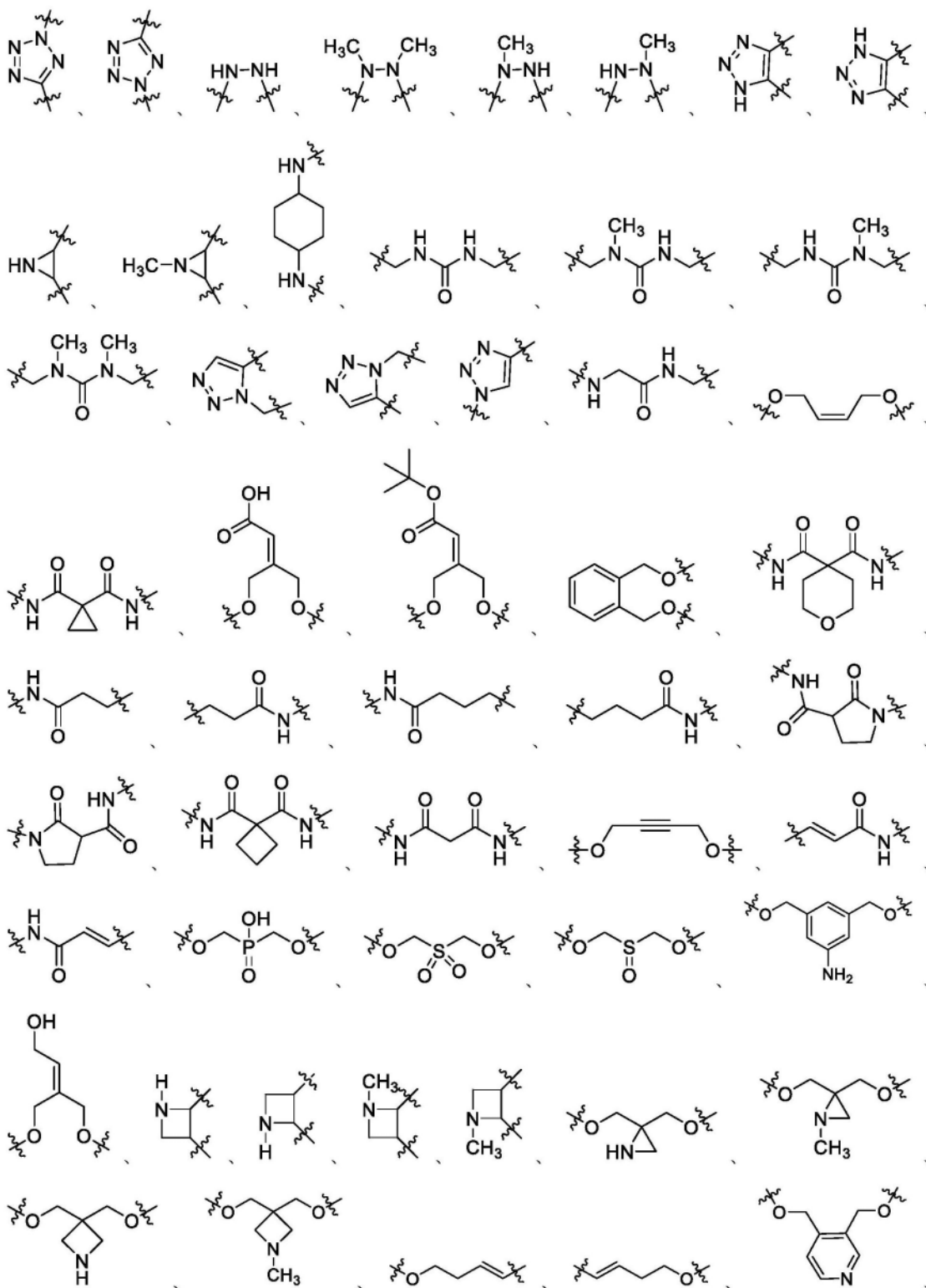
[0080]

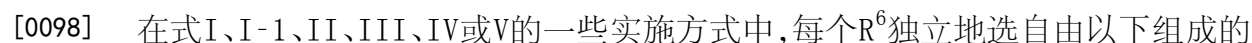


[0081] 其中:

[0082] 每个 R_5 独立地是 $-OR^7$ 、 NR^7 或 $-C(O)OR^7$;[0083] 每个 R^7 独立地是氢、氘或 C_{1-2} 烷基;且[0084] 每个 R^{10} 独立地是氢、氘、 C_{1-2} 烷基或卤素。[0085] 在一些实施方式中,每个 R^7 独立地是氢、氘、或甲基。[0086] 在一些实施方式中,每个 R^{10} 独立地是氢、氘、甲基或氟。[0087] 在一些实施方式中,一个 R^{10} 是氢,且另一个 R^{10} 是甲基或氟。[0088] 在一些实施方式中,一个 R^{10} 是氘,且另一个 R^{10} 是甲基或氟。[0089] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, R_2-R_3 选自 $-(CH_2)_{2-8}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-7}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-6}-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2CH(CH_3)O-$ 、 $-NH(CH_2)_{1-7}-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-6}-$ 、 $-(CH_2)_{1-6}N(CH_3)(CH_2)_{1-6}-$ 、 $-NH(CH_2)_{1-6}O-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-N(CH_3)CO-NH-$ 、

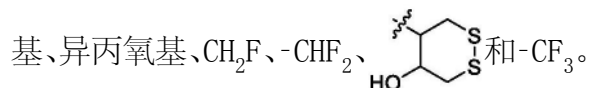
[0091]





组: H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-N₃、-NO₂、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、乙烯基、6-元芳基、5-元杂芳基、6-元杂芳基、5-元杂环基、6-元杂环基、5-元碳环基、或6-元碳环基; 且每个R⁶独立地任选地被氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂、羧基、=O、氧代、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基取代或不取代; 且每个杂芳基和每个杂环基含有1或2选自N、O或S的杂原子。

[0099] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, 每个R⁶独立地选自由以下组成的组: H、氘、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-CN、-OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、CH₂F、-CHF₂、



和-CF₃。

[0100] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, 每个X₁独立地选自由以下组成的组: C=O、-CH₂-、-CHF-、和-CF₂-。

[0101] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, 每个X₁选自由以下组成的组: C=O和-CH₂-。

[0102] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, 每个X₁是C=O。

[0103] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, 每个X₂独立地选自(C(R⁸))₂(₁₋₃), 其中每个R⁸独立地选自由以下组成的组: H、氘、卤素、C₁-C₆烷基、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、被OR⁶取代的C₁-C₆烷基、和被N(R⁶)₂取代的C₁-C₆烷基; 任选地, 位于一个碳原子上的2个R⁸可以与它们所连接的原子共同形成3-至6-元稠环; 任选地, 位于不同碳原子的2个R⁸可以与它们所连接的原子一起形成3-至6-元螺环。

[0104] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-(C(R⁸))₂(₁₋₃)-, 其中每个R⁸独立地选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、或C₃-C₆环烷基; 所述的C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素、OR⁶、或N(R⁶)₂取代或不取代。

[0105] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-(C(R⁸))₂(₁₋₃)-, 其中至少两个R⁸与它们所连接的原子共同形成C₃-C₆环烷基或3-至6-元杂环烷基。

[0106] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-C(R⁸)₁₋₃-。

[0107] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-(CH₂)₁₋₃-。

[0108] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-C(R⁸)₂-。

[0109] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-CH₂-。

[0110] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-C(R⁸)₂C(R⁸)₂-。

[0111] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-CH₂CH₂-。

[0112] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-C(R⁸)₂C(R⁸)₂C(R⁸)₂-。

[0113] 在一些实施方式中, 每个X₂独立地是-CH₂CH₂CH₂-。

[0114] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, 每个X₂是CH₂CHR⁸, R⁸选自由以下组成的组: H、氘、C₁-C₃烷基、被OH取代的C₁-C₃烷基、被OC₁-C₃烷基取代的C₁-C₃烷基、和C₃-C₆环烷基。

[0115] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, 每个X₂是CH₂CHR⁸, R⁸选自由以下组成的组: H、氘、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂OCH₃、和环丙基。

[0116] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中, 每个X₂是CHR⁸CHR⁸, 每个R⁸独立地选自由以下组成的组: H、氘、C₁-C₃烷基、被OH取代的C₁-C₃烷基、被OC₁-C₃烷基取代的C₁-C₃烷基、

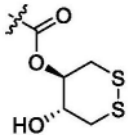
和C₃-C₆环烷基;任选地,位于不同碳原子上的2个R⁸与它们所连接的原子共同形成3-至6-元稠环。

[0117] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个X₂是CHR⁸CHR⁸,每个R⁸独立地选自由以下组成的组:H、氘和C₁-C₃烷基;任选地,位于不同碳原子上的2个R⁸与它们所连接的原子共同形成3-至6-元稠环。

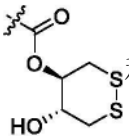
[0118] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个X₂是CH₂C(R⁸)₂,每个R⁸独立地选自由以下组成的组:H、氘、C₁-C₃烷基、被OH取代的C₁-C₃烷基、被OC₁-C₃烷基取代的C₁-C₃烷基、和C₃-C₆环烷基;任选地,位于一个碳原子上的2个R⁸与它们所连接的原子共同形成3-至6-元螺环。

[0119] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个X₂是CH₂C(R⁸)₂,每个R⁸独立地选自由以下组成的组:H、氘和C₁-C₃烷基;和任选地,位于一个碳原子上的2个R⁸与它们所连接的原子共同形成3-至6-元螺环。

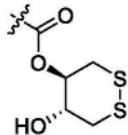
[0120] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个X₃独立地选自由以下组成的

组:COOR⁶、C(O)SR⁶、C(S)OR⁶、SO₂R⁶、C(O)N(R⁹)₂、和CN。

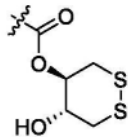
[0121] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个X₃独立地选自由以下组成的

组:COOR⁶、SO₂R⁶、C(O)N(R⁹)₂、和CN。

[0122] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个X₃独立地选自由以下组成的

组:COOR⁶、C(O)N(R⁹)₂、和CN。

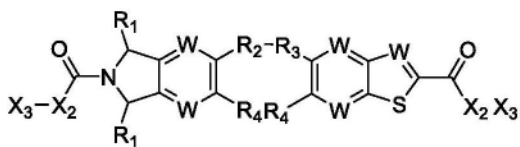
[0123] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个X₃独立地选自由以下组成的

组:COOH、COOCH₃、CONH₂、CONH-SO₂-N(CH₃)₂、CONH-SO₂-CH₃、和CN。

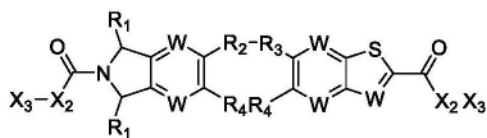
[0124] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个R⁹独立地选自由以下组成的组:H、氘、COOR⁶和SO₂R⁶。

[0125] 在式I、I-1、II、III、IV或V的一些实施方式中,每个R⁹独立地是H或氘,优选H。

[0126] 在一些实施方式中,式I-V的化合物如通式Ia、IIa、IIIa、IVa或Va所示的化合物:

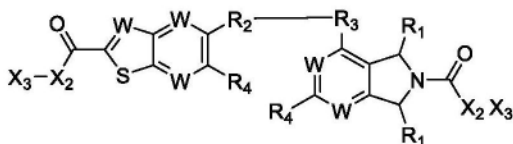


Ia

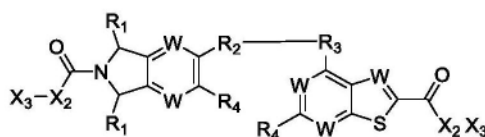


IIa

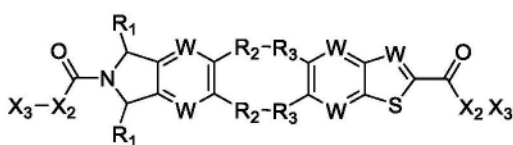
[0127]



IIIa



IVa

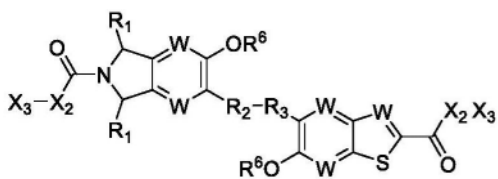


Va

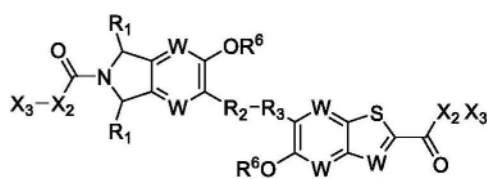
[0128] 或其药学上可接受的盐。

[0129] 在一些实施方式中,式I-V的化合物如通式Ib、IIb、IIIb、或IVb所示的化合物:

[0130]

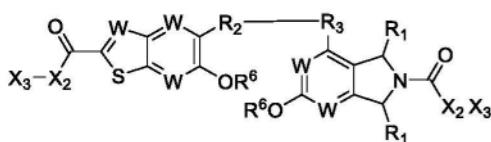


Ib

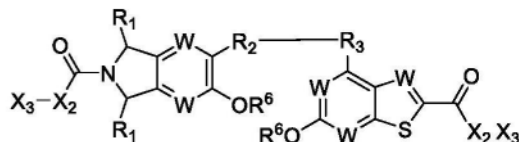


IIb

[0131]



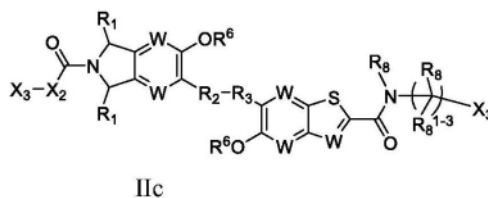
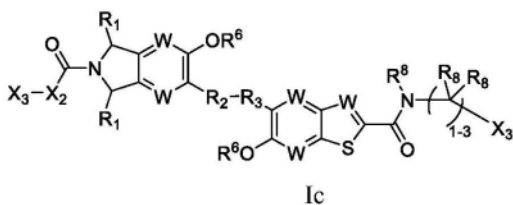
IIIb



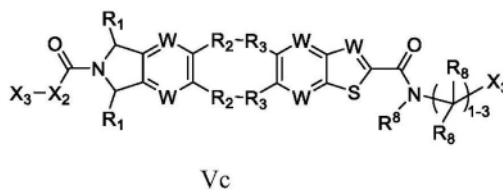
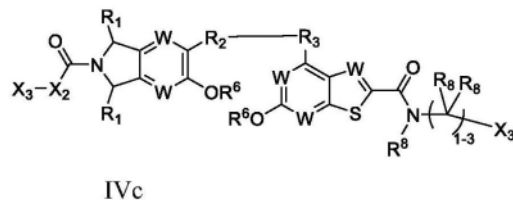
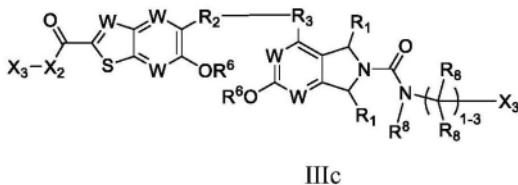
IVb

[0132] 或其药学上可接受的盐。

[0133] 在一些实施方式中,式I-V的化合物如通式Ic、IIc、IIIc、IVc或Vc所示的化合物:



[0134]



[0135] 或其药学上可接受的盐。

[0136] 在一些实施方式中,本文定义的前述通式中,每个杂环(基)和每个碳环(基)包含单环、螺环、桥环、稠环,以及螺环、桥环和/或稠环的各种组合所形成的杂环或碳环。

[0137] 在本文定义的前述通式的一些实施方式中,所述化合物选自表1中所示的化合物及其药学上可接受的盐。

[0138] 在本文定义的前述通式的一些实施方式中,所述化合物选自表1中所示的化合物。

[0139] 表1

[0140]

1.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
2.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸

[0141]

3.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
4.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
5.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸钠
6.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸钠
7.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸钠
8.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸钠
9.	4-(5-(3-((6-溴-2-(3-羧基丙酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
10.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
11.	4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸
12.	4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
13.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸钠
14.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
15.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
16.	4-(5-((2-(((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
17.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
18.	4-(5-(3-((2-((2-羧乙基)氨基甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
19.	4-(5-((2-(((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
20.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
21.	反式-2-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-羧酸

[0142]

22.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
23.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
24.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
25.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
26.	(S)-4-(5-(2-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)乙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
27.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
28.	(S)-4-(5-((5-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)戊基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
29.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
30.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氨基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
31.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氨基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
32.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
33.	(S)-4-(5-(5-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)戊基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
34.	(2S)-4-(5-((4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)戊烷-2-基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
35.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
36.	(S)-4-(5-((1-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
37.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸

[0143]

38.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸
39.	4-(5-(3-((2-(3-羧基-3-甲基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸
40.	(S)-4-(5-((4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁基)氨基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
41.	(S)-4-(5-((3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙基)氨基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
42.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
43.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
44.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
45.	(S)-4-(5-(3-((4-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
46.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
47.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
48.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
49.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
50.	(2S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基-3-甲基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
51.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
52.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
53.	(S)-4-(5-(3-((4-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

[0144]

54.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
55.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
56.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
57.	(S)-4-(5-(3-((7-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
58.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
59.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
60.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
61.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
62.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
63.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
64.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
65.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
66.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
67.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
68.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
69.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

[0145]

70.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
71.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
72.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
73.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
74.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
75.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
76.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
77.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
78.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
79.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
80.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
81.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
82.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
83.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
84.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
85.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

[0146]

86.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
87.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
88.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
89.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
90.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
91.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
92.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
93.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
94.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
95.	(2S,2'S)-4,4'-(7,8,11,13,17,18-六氢-6H,12H,16H-噻吩并[2",3":4',5']苯并[1',2':9,10][1,4,8,11]四氧酰基四氮杂[2,3-f]异吲哚啉-2,12-二酰基)双(2-甲基-4-氧代丁酸)
96.	(S)-4-(6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
97.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨基磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
98.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-氟基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
99.	4-(5-(3-((2-(3-氟基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁腈
100.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-氟基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

[0147]

101.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丁烷-1-羧酸
102.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((1R,2R)-2-羧基环丁烷-1-羰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羰基)环丁烷-1-羧酸
103.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羰基)环丁烷-1-羧酸
104.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-羧酸
105.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((1R,2R)-2-羧基环丙烷-1-羰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羰基)环丙烷-1-羧酸
106.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羰基)环丙烷-1-羧酸
107.	(S)-N-(N,N-二甲基氨磺酰)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁胺
108.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
109.	(S)-4-(6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-N-(甲基磺酰基)-4-氧代丁胺
110.	(S)-4-(5-甲氧基-6-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
111.	(S)-4-(4-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
112.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
113.	(S)-4-(4-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
114.	(S)-4-(4-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
115.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

[0148]

116.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
117.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
118.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
119.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-乙烯基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
120.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙炔基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
121.	(S)-4-(5-(3-((6-氨基-2-((S)-3-羧基丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
122.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-(甲基氨基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
123.	(S)-4-(5-(3-((6-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
124.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
125.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
126.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-乙烯基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
127.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙炔基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
128.	(S)-4-(5-(3-((6-氨基-2-((S)-3-羧基丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
129.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-(甲基氨基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
130.	(S)-4-(5-(3-((6-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
131.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

[0149]

132.	(S)-4-(5-(3-(((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
133.	(S)-4-(5-(3-(((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
134.	(S)-4-(5-(3-(((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
135.	(S)-4-(5-(3-(((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-羟基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
136.	(S)-4-(5-(3-(((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
137.	(S)-4-(5-(3-(((6-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
138.	(S)-4-(5-(3-(((6-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
139.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
140.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
141.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
142.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
143.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
144.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
145.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
146.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
147.	(S)-4-(5-(3-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

[0150]

148.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
149.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
150.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
151.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
152.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
153.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
154.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
155.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
156.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
157.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
158.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
159.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
160.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
161.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸
162.	4-(5-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸
163.	4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸

[0151]	164.	4-(2-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸
	165.	4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-2-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸
	166.	4-(3-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-2-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸
	167.	4-(2-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸
	168.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异喹啉啉-2-基)-4-氧代丁酸
	169.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异喹啉啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
	170.	(S)-4-(6-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异喹啉啉-5-基)氧基)丙氧基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
	171.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异喹啉啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸
	172.	4-(5-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异喹啉啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0152] 在一些实施方式中,所述化合物是本文所公开的通式中的任一化合物的同位素衍生物(例如,同位素标记的化合物)。

[0153] 在一些实施方式中,所述化合物是表1中描述的任何一种化合物及其前药和药学上可接受的盐的同位素衍生物。

[0154] 在一些实施方式中,所述化合物是表1中描述的任何一种化合物及其药学上可接受的盐的同位素衍生物。

[0155] 在一些实施方式中,所述化合物是表1中所述的化合物的前药及其药学上可接受的盐的同位素衍生物。

[0156] 在一些实施方式中,同位素衍生物是氘标记的化合物。

[0157] 在一些实施方式中,所述化合物为表1中描述的任何一种化合物及其前药和药学上可接受的盐的氘标记的化合物。

[0158] 在一些实施方式中,所述化合物为表1中描述的任何一种化合物及其药学上可接受的盐的氘标记的化合物。

[0159] 在一些实施方式中,所述化合物为表1中描述的任何一种化合物前药及其药学上可接受的盐的氘标记的化合物。

[0160] 制备方法

[0161] 使用下面所描述的方法或本领域技术人员所理解的有关方法的变型,本发明的化合物可以用有机合成技术领域技术人员所熟知的多种方法制备。本文中引用的参考文献

在此通过引用全部并入本文。

[0162] 下文所述的合成方法旨在作为本发明的例证,而不是将本发明的主题和所要求保护的化合物的范围限于这些实施例。如未描述起始化合物的制备,则可从商业上获得该化合物,或可按照本文描述的已知化合物或方法进行类似的制备。本文所述任何一种通式化合物均可参照下列方案所示的方法合成。如本文所示,最终化合物是一种产物,其结构式与本文任一结构通式所描述的结构式相同。可以理解的是,通式中的任一化合物均可以通过适当选择具有合适替代的试剂而制备。溶剂、温度、压力和其他反应条件可以很容易地由本领域技术人员进行选择。保护基根据有机合成的标准方法进行操作(T.W.Green和P.G.M.Wuts (1999)《有机合成中的保护基》,第3版,John Wiley&Sons)。这些基团在化合物合成的特定阶段被去除,使用的方法对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0163] 例如,适合氨基或烷基氨基的保护基团是,例如酰基,烷酰基,如乙酰基;烷氧羰基,例如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基;芳基甲氧羰基,例如苄氧羰基,或芳酰基,例如苯甲酰基。上述保护基的脱保护条件必然随着保护基的选择而变化。因此,例如,用合适的碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)可以通过如水解来除去酰基,例如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基。或者,可以通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理除去酰基,例如叔丁氧基羰基,并且可以除去芳基甲氧基羰基,例如苄氧基羰基,例如,通过在如钯碳等催化剂上加氢,或通过用路易斯酸处理,如三氟乙酸硼处理。适合伯氨基的替代保护基团是例如邻苯二甲酰基,其可以通过用烷基胺(例如二甲氨基丙胺)或用肼处理除去。

[0164] 适合羟基的保护基团例如是酰基,例如烷酰基,例如乙酰基;芳酰基,例如苯甲酰基;或芳基甲基,例如苄基。上述保护基的脱保护条件必然随保护基的选择而变化。因此,例如,可以通过用合适的碱例如碱金属氢氧化物(例如锂、氢氧化钠或氨)水解来除去酰基,例如烷酰基或芳酰基。或者,例如可以通过在如钯碳等催化剂上加氢来除去芳基甲基(例如苄基)。

[0165] 适合羧基的保护基团例如是酯化基团,例如甲基或乙基基团,例如其可以通过用碱(例如氢氧化钠)或例如叔丁基水解除去;或者例如叔丁基,可以通过用酸处理除去该基团,例如有机酸(如三氟乙酸),或例如可以通过例如钯/碳等催化剂加氢除去苄基。

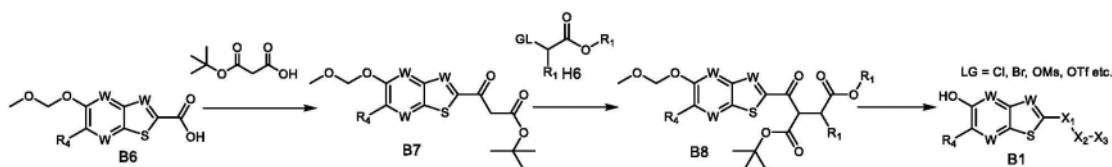
[0166] 一旦通过本文定义的任何一种方法合成了本公开的化合物,则该方法可以进一步包括以下附加步骤:(i) 去除存在的任何保护基;(ii) 将本发明的化合物转化为本发明的另一种化合物;(iii) 形成其药学上可接受的盐及其水合物;和/或(iv) 形成其前药。

[0167] 为了便于说明,合成路线1和2给出了制备本文所述化合物的一般合成方法。关于各反应步骤的更详细的描述,参见下述的实施例。本领域技术人员理解,可以使用其他的合成途径来合成化合物。此外,根据本发明,以下述方法制得的许多化合物可使用本领域技术人员熟知的常规化学法进行进一步修饰。

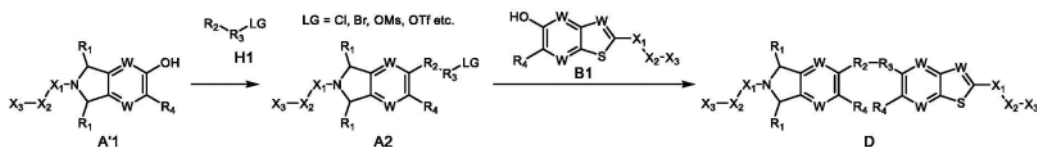
[0168] 合成路线1和2中描述了本发明化合物的一般路线,其中本文前述定义的W、R₁、X₁、X₂、X₃、R₂、R₃和R₄等基团或官能团可以转化为所需的最终取代基。

[0169] 在以下方法和方案中,LG表示离去基团,它可以是卤化物或三氟甲磺酸酯基团。方法和方案中包含的变量具有所提供的含义;示例性催化剂在缩写(下文)中定义。

[0170] 合成路线1:



[0171]

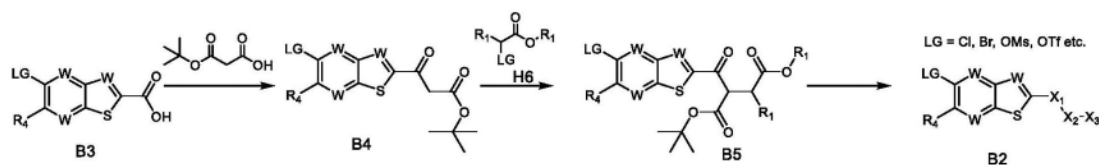


[0172] 在CDI、MgCl₂和碱性条件下,B6与丙二酸单叔丁酯反应生成B7。在LDA或K₂CO₃存在时,B7与H6反应生成B8。B8与TFA反应得到B1。

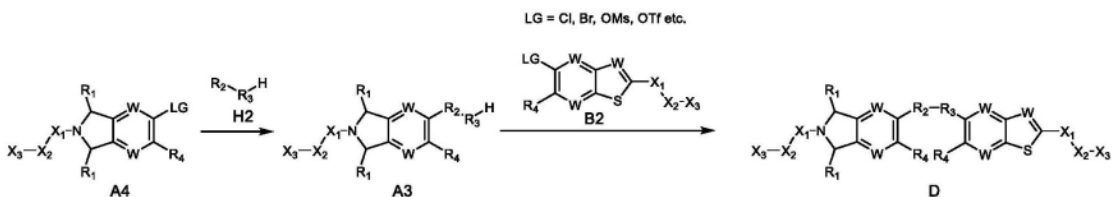
[0173] A'1和H1在碱性条件下发生取代反应得到A2。

[0174] A2与B1在碱性条件下发生取代反应得到D。

[0175] 合成路线2:



[0176]



[0177] B3在CDI、MgCl₂和碱性条件下与丙二酸单叔丁酯反应生成B4。B4在碱性条件下与H6反应生成B5。B5与TFA反应,去除叔丁酯得到B2。

[0178] A4在NaH存在下与H2反应生成A3。

[0179] A3在钯催化剂存在下与B2反应生成D。

[0180] 本发明还提供一种药物组合物,其包含至少一种治疗有效量的本发明式I、II、III、IV或V的通式化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的辅料。此外,在药物组合物中,式I、II、III、IV或V所示的所述化合物或其药学上可接受的盐与所述辅料的重量比在约0.0001至约10的范围内。

[0181] 本发明的药物组合物可以包含至少一种其他的活性剂,所述活性剂可选自STING激动剂化合物、抗病毒化合物、抗原、佐剂、CTLA-4和PD-1通路拮抗剂以及其他免疫调节剂、脂质、脂质体的附加活性剂,肽、抗癌剂和化疗剂等。

[0182] 本发明还提供了使用至少一种上述式I、II、III、IV或V所示的通式化合物或其药学上可接受的盐,或上述药物组合物,用于制备药物的用途。

[0183] 在一些实施方式中,所述药物用于在受试者中诱导免疫应答、诱导STING依赖性I型干扰素产生、诱导STING依赖性细胞因子产生或治疗细胞增殖性疾病。

[0184] 在一些实施方式中,细胞增殖性疾病是癌症、癌症转移、心脑血管疾病、免疫性疾病、纤维化或眼部疾病。

[0185] 本发明提供了至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受

的盐,和/或上述药物组合物,其用于治疗。

[0186] 本发明提供了至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物,其用于受试者中诱导免疫应答、诱导STING依赖性I型干扰素产生、诱导STING依赖性细胞因子的产生,或治疗细胞增殖性疾病。

[0187] 在一些实施方式中,细胞增殖性疾病是癌症、癌症转移、心脑血管疾病、免疫性疾病、纤维化或眼部疾病。

[0188] 本发明提供了至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物,其用于治疗。

[0189] 本发明提供了至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物,其用于受试者中诱导免疫应答、诱导STING依赖性I型干扰素产生、诱导STING依赖性细胞因子的产生,或治疗细胞增殖性疾病。

[0190] 在一些实施方式中,细胞增殖性疾病是癌症、癌症转移、心脑血管疾病、免疫性疾病、纤维化或眼部疾病。

[0191] 本发明提供了至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物可用作STING激动剂。

[0192] 本发明提供了至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物,其可作为药物使用。

[0193] 本发明还提供了一种在受试者中诱导免疫应答的方法,其包括向患者施用治疗有效量的上述至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物。

[0194] 本发明还提供了一种在受试者中诱导STING依赖性I型干扰素产生的方法,其包括向患者施用治疗有效量的上述至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物。

[0195] 本发明还提供了一种在受试者中诱导STING依赖性细胞因子产生的方法,其包括向患者施用治疗有效量的上述至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物。

[0196] 本发明还提供了一种在受试者中治疗细胞增殖性疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效量的上述至少一种式I、II、III、IV或V所述的通式化合物或其药学上可接受的盐,和/或上述药物组合物。

[0197] 在一些实施方式中,细胞增殖性疾病是癌症、癌症转移、心脑血管疾病、免疫性疾病、纤维化或眼部疾病。

[0198] 本发明所述化合物可以是STING激动剂。这些化合物可潜在地用于治疗疾病或病症,包括但不限于细胞增殖性疾病。细胞增殖性疾病包括但不限于癌症、良性乳头瘤病、妊娠滋养细胞疾病和良性肿瘤疾病,例如皮肤乳头瘤(疣)和生殖器乳头状瘤。

[0199] 在具体实施方案中,待治疗的疾病或病症是细胞增殖性疾病。在某些实施方式中,细胞增殖性疾病是癌症。在具体实施方式中,癌症选自脑癌和脊髓癌、头颈癌、白血病和血液癌、皮肤癌、生殖系统癌、胃肠系统癌、肝癌和胆管癌、肾癌和膀胱癌、骨癌、肺癌、恶性间皮瘤、肉瘤、淋巴瘤、腺癌、甲状腺癌、心脏肿瘤、生殖细胞肿瘤、恶性神经内分泌(类癌)肿瘤、中线癌和原发性不明的癌症(即发现转移的癌症,但原始癌症部位未知)。在具体的实施

方案中,癌症存在于成年患者中;在另外的实施方式中,癌症存在于儿科患者中。在具体的实施方案中,癌症与AIDS相关。

[0200] 在具体实施方案中,癌症选自脑癌和脊髓癌。在具体的实施方案中,癌症选自间变性星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤和感觉神经母细胞瘤(也称为嗅觉母细胞瘤)。在具体的实施方案中,脑癌选自星形细胞瘤(例如,毛细胞星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、多形性黄体星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、星形细胞瘤、巨细胞成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、继发性成胶质细胞瘤、原发性成人胶质母细胞瘤和原发性小儿胶质母细胞瘤)、少突神经胶质瘤(例如,少突胶质细胞瘤和间变性少突胶质细胞瘤)、少突星形细胞瘤(例如,少突星形细胞瘤和间变性卵泡星形细胞瘤)、室管膜瘤(例如,黏液乳头型室管膜瘤和间变性室管膜瘤);髓母细胞瘤、原始神经外胚层肿瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、非典型脑膜瘤、间变性脑膜瘤、垂体腺瘤、脑干胶质瘤、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤、视神经通路和下丘脑神经胶质瘤、以及原发性中枢神经系统淋巴瘤。在这些实施方案的具体实例中,脑癌选自神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、副神经节瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤(sPNET)。

[0201] 在具体实施方案中,癌症选自头颈部癌症,包括鼻咽癌、鼻腔和鼻窦癌、下咽癌、口腔癌(例如,鳞状细胞癌、淋巴瘤和肉瘤)、唇癌、口咽癌、唾液腺肿瘤、喉癌(例如,喉鳞状细胞癌、横纹肌肉瘤)或眼部癌症或眼癌。在具体的实施方案中,眼癌选自眼内黑素瘤和成视网膜细胞瘤组成的组。

[0202] 在具体实施方案中,所述癌症选自白血病和血液癌。在具体的实施方案中,所述癌症选自骨髓增生性肿瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、MPN后AML、MDS后AML、del(5q)相关的高风险MDS或AML、急变期慢性粒细胞白血病、血管免疫母细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、毛细胞白血病和浆细胞肿瘤,包括浆细胞瘤和多发性骨髓瘤。本文提及的白血病可以是急性的或慢性的。

[0203] 在具体实施方案中,所述癌症选自皮肤癌。在具体的实施方案中,皮肤癌选自黑色素瘤、鳞状细胞癌和基底细胞癌组成的组。

[0204] 在具体实施方案中,所述癌症选自生殖系统癌症。在具体的实施方案中,所述癌症选自乳腺癌、宫颈癌、阴道癌、卵巢癌、前列腺癌、阴茎癌和睾丸癌。在这些实施方案的具体实例中,所述癌症是选自导管癌和叶状肿瘤的乳腺癌。在这些实施方案的具体实例中,乳腺癌可以是男性乳腺癌或女性乳腺癌。在这些实施方案的具体实例中,所述癌症是选自鳞状细胞癌和腺癌的宫颈癌。在这些实施方案的具体实例中,所述癌症是选自上皮癌的卵巢癌。

[0205] 在具体实施方案中,所述癌症选自胃肠系统癌症。在具体的实施方案中,所述癌症选自食道癌、胃癌(也称为胃部癌)、胃肠道类癌、胰腺癌、胆囊癌、结肠直肠癌和肛门癌。在这些实施方案的实例中,所述癌症选自食管鳞状细胞癌、食管腺癌、胃腺癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、胃淋巴瘤、胃肠道淋巴瘤、胰腺假乳头状肿瘤、胰腺母细胞瘤、胰岛细胞瘤、胰腺癌(包括腺泡细胞癌和导管腺癌)、胆囊腺癌、结直肠癌和肛门鳞状细胞癌。

[0206] 在具体实施方案中,所述癌症选自肝癌和胆管癌。在具体的实施方案中,癌症是肝癌(也称为肝细胞癌)。在特定实施方案中,癌症是胆管癌(也称为胆管癌);在这些实施方案

的实例中,胆管癌选自肝内胆管癌和肝外胆管癌。

[0207] 在具体实施方案中,所述癌症选自肾癌和膀胱癌。在具体实施方案中,癌症是选自肾细胞癌、肾母细胞瘤和移行细胞癌的肾癌。在具体的实施方案中,所述癌症是选自尿道癌(移行细胞癌)、鳞状细胞癌和腺癌的膀胱癌。

[0208] 在具体实施方案中,所述癌症选自骨癌。在具体的实施方案中,骨癌选自骨肉瘤、骨的恶性纤维组织细胞瘤、尤文肉瘤、脊索瘤(沿脊柱的骨癌)。

[0209] 在具体实施方案中,所述癌症选自肺癌。在具体的实施方案中,肺癌选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、支气管肿瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0210] 在具体实施方案中,所述癌症选自恶性间皮瘤。在具体的实施方案中,癌症选自上皮间皮瘤和肉瘤。

[0211] 在具体实施方案中,所述癌症选自肉瘤。在具体的实施方案中,肉瘤选自:中央软骨肉瘤、中央和骨膜软骨瘤、纤维肉瘤、腱鞘透明细胞肉瘤和卡波西肉瘤。

[0212] 在具体实施方案中,所述癌症选自淋巴瘤。在具体的实施方案中,所述癌症选自:霍奇金淋巴瘤(例如,Reed-Sternberg细胞)、非霍奇金淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、蕈样肉芽肿、Sezary综合征、原发性中枢神经系统淋巴瘤)、皮肤T细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤。

[0213] 在具体实施方案中,所述癌症选自腺癌。在具体的实施方案中,所述癌症选自肾上腺皮质癌(也称为肾上腺皮质癌或肾上腺皮质癌)、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、垂体瘤、胸腺瘤和胸腺癌。

[0214] 在具体实施方案中,所述癌症选自甲状腺癌。在具体的实施方案中,甲状腺癌选自由甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌和滤泡状甲状腺癌组成的组。

[0215] 在具体实施方案中,所述癌症选自生殖细胞肿瘤。在具体的实施方案中,所述癌症选自恶性颅外生殖细胞肿瘤和恶性性腺外生殖细胞肿瘤。在这些实施方案的具体实例中,恶性性腺外生殖细胞肿瘤选自非精原细胞瘤和精原细胞瘤。

[0216] 在具体实施方案中,所述癌症选自心脏肿瘤。在具体的实施方案中,心脏肿瘤选自恶性畸胎瘤、淋巴瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、软骨肉瘤、婴儿纤维肉瘤和滑膜肉瘤。

[0217] 在具体实施方案中,细胞增殖病症选自:良性乳头状瘤病、良性肿瘤疾病和妊娠滋养细胞疾病。在具体的实施方案中,良性肿瘤疾病选自皮肤乳头状瘤(疣)和生殖器乳头状瘤。在具体的实施方案中,妊娠滋养细胞疾病选自葡萄胎和妊娠滋养细胞瘤形成(例如,侵袭性癌、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤)。

[0218] 如本文所用,术语“治疗”和“治疗”是指其中可能存在本文所述疾病或病症进展的减慢、中断、阻止、控制或停止的所有过程。这些术语不一定表示完全消除所有疾病或紊乱症状。

[0219] 术语“施用”和/或“给予”化合物应理解为包括向受试者(患者)提供本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及前述化合物的组合物。

[0220] 施用于受试者的化合物的量是足以在受试者中诱导免疫反应和/或诱导STING依赖性I型干扰素产生的量。在一个实施方案中,化合物的量可以是“有效量”或“治疗有效量”,使得以分别引起研究人员、兽医、医生或其他临床医生正在寻找的组织、系统、动物或人的生物或医学(即,旨在治疗)反应的量施用主题化合物。有效量不一定包括与化合物给

药相关的毒性和安全性考虑。

[0221] 化合物的有效量将随所选的具体化合物(例如,考虑到化合物的效力、功效和/或半衰期);选择的给药途径;正在治疗的情况;正在治疗的疾病的严重程度;接受治疗的受试者的年龄、体型、体重和身体状况;被治疗对象的病史;治疗的持续时间;同部疗法的性质;预期的治疗效果;和类似的因素而变化,并且可以由本领域技术人员常规地确定。

[0222] 如本文所用,术语“受试者”(在本文中也称为“患者”)是指动物,优选哺乳动物,最优选人类,其已成为治疗、观察或实验的对象。

[0223] 如本文所用,术语“免疫应答”涉及以下任何一种或多种:特异性免疫应答、非特异性免疫应答、特异性和非特异性反应、先天性反应、初级免疫应答、适应性免疫、继发性免疫应答、记忆免疫应答、免疫细胞活化、免疫细胞增殖、免疫细胞分化和细胞因子表达。在某些实施方案中,通式I、II、III、IV或V的化合物或前述的药理学上可接受的盐与一种或多种额外的治疗剂一起施用,包括抗病毒化合物、旨在刺激对一种或多种预先确定的抗原的免疫应答的疫苗、佐剂、CTLA-4和PD-1通路拮抗剂和其他免疫调节剂、脂质、脂质体、肽、抗癌剂和化疗剂等。

[0224] 除非另有说明,术语“卤素”本发明中是指氟、氯、溴或者碘。优选的,卤素包括氟、氯和溴。术语“卤代C₁₋₆烷基”、“卤代C₂₋₆烯基”、“卤代C₂₋₆炔基”和“卤代C₁₋₆烷氧基”是指其中一个或多个(尤其是1,2或者3个)氢原子被卤素原子取代,特别是氟或氯原子。在一些实施方案中,优选氟代C₁₋₆烷基、氟代C₂₋₆烯基、氟代C₂₋₆炔基和氟代C₁₋₆烷氧基,特别是氟代C₁₋₃烷基,例如CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃;氟代C₁₋₃烷氧基,例如OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OCH₂CH₂F、OCH₂CHF₂或者OCH₂CF₃;特别是指CF₃、OCF₃和OCHF₂。

[0225] 除非另有说明,本发明中的烷基包括具有直链、支链或环状部分的饱和一价烃基。例如,烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、环戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基和环己基。类似地,本发明中C₁₋₈烷基的定义为以直链或支链排列的具有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的基团。

[0226] 亚烷基是指通过从上述定义的烷基中除去氢原子而获得的双官能基团。例如,亚甲基(即-CH₂-),亚乙基(即-CH₂-CH₂-或-CH(CH₃)-)和亚丙基(即-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(-CH₂-CH₃)-或-CH₂-CH(CH₃)-)。

[0227] 如本文所用,术语“烯基”是指单价直链或支链的不饱和脂肪族烃基,其具有特定范围内的碳原子数并包括一个或多个双键。

[0228] 如本文所用,术语“亚烯基”是指具有特定范围内的碳原子数并包括一个或多个双键的二价直链不饱和脂肪族烃基。

[0229] 如本文所用,术语“炔基”是指单价直链或支链不饱和脂肪族烃基,其具有特定范围内的碳原子数并包括一个或多个三键。

[0230] 如本文所用,术语“亚炔基”是指具有特定范围内的碳原子数并包括一个或多个三键的二价直链不饱和脂肪族烃基。

[0231] 如本文所用,如本文所用的术语“烷氧基”,单独或组合使用,包括与氧连接原子连接的烷基。术语“烷氧基”还包括烷基醚基团,其中术语“烷基”如上所定义,并且“醚”是指两个烷基基团之间具有氧原子。合适的烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧

基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、甲氧基甲烷(也称为“二甲醚”)和甲氧基乙烷(也称为“乙基甲基醚”)。

[0232] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“芳基”本身或作为另一取代基的一部分是指单环或多环芳烃。优选的芳基是单环或双环的6-10元芳族环系。苯基和萘基是优选的芳基。最优选的芳基是苯基。

[0233] 除非另有说明,否则本文所用的术语“杂环”或“杂环基”,本身或作为另一个取代基的一部分,是指含有一个或多个杂原子的未取代和取代的单环或多环非芳族,部分不饱和和或完全饱和的环体系。优选的杂原子包括N,O和S,包括N-氧化物,硫氧化物和二氧化物。优选该环为三至八元并且完全饱和或具有一个或多个不饱和度。本定义中包括多个取代度,优选一个,两个或三个取代度。

[0234] 这样的杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、氧代氮杂环庚基、氮杂环庚基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、恶二唑或氧氮杂基。

[0235] 除非另有说明,否则本文所用的术语“杂芳基”本身或作为另一个取代基的一部分是指含有碳和至少一个杂原子的芳族环系。杂芳基可以是单环或多环的,取代或未取代的。单环杂芳基可以在环中具有1至4个杂原子,而多环杂芳基可以含有1至10个杂原子。多环杂芳基环可以含有稠合的螺环或桥环,例如,环杂芳基是多环杂芳基。双环杂芳基环可含有8至12个成员原子。单环杂芳基环可含有5至8个成员原子(碳数和杂原子)。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基腺嘌呤基、喹啉基或异喹啉基。

[0236] 术语“碳环”是指仅包含碳原子的取代或未取代的单环、双环、桥环、稠环、螺环非芳族环系。示例性“碳环”基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0237] 除非另有说明,本文所用的术语“环烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指取代或未取代的单环,二环或多环非芳族饱和或部分未取代的烃基,其任选地包括亚烷基连接基,通过其环烷基可以被连接。示例性的“环烷基”基团包括但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基等。

[0238] 术语“羰基”、“ $-C=O$ ”、“ $C=O$ ”、“ $-CO$ ”、“ $-C(O)$ ”及“ CO ”是指基团 .

[0239] 术语“氧代”是指基团 $=O$ 。

[0240] 每当术语“烷基”或“芳基”或其前缀词根中的任一个出现在取代基(例如芳烷基或二烷基氨基)的名称中时,除非另有说明,其本身或作为另一取代基的一部分,应解释为包括上面给出的“烷基”和“芳基”的限制。所指定的碳原子数(例如, C_{1-6})应独立地指烷基部分中的碳原子数或其中烷基作为其前缀根的较大取代基的烷基部分中的碳原子数。

[0241] 如本文所用,术语“稠环”是指由直链或支链烷烃中单独原子上的取代基形成的环状基团,或指由另一个环中单独原子上的取代基形成的环状基团。

[0242] 如本文所用,术语“螺环”或“螺旋环”是指由单个原子上的取代基形成的侧环基

团。

[0243] 除非另有说明,否则本文所用的术语“环系”包括但不限于碳环、杂环、杂芳环等,还可以仅包括杂环和/或杂芳环,并且和具体包括根据上下文需要确定哪些环,但无论如何“环系”不包括基于 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷基基团的环烷基,也不包括基于 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基的环烷氧基。

[0244] 除非另有明确说明,否则本文引用的所有范围均包含在内;即,包括范围的上限和下限的值以及介于两者之间的所有值。作为示例,本文所述的温度范围、百分比、等价物范围诸如此类包括范围的上限和下限以及其间连续范围内的任何值。本文提供的数值以及术语“约”的使用可包括 $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 15\%$ 和 $\pm 20\%$ 的变化%及其数值等价物。

[0245] 如本文所用,术语“一个或多个”项目包括从列表中选择的项目以及从列表中选择的一个或多个项目的混合。

[0246] 术语“取代的”是指一个基团中的一个或多个(优选1-6个,更优选的1-3个)氢原子分别被相同的或不同的取代基所取代。具有代表性的取代基包括,但不限于, X 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-20} 环烷基、 $-OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-C(S)R_{13}$ 、 $=NR_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(S)OR_{13}$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)NR_{13}R_{14}$ 、氰基、硝基、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-OS(O)_2OR_{13}$ 、 $-OS(O)_2R_{13}$ 或 $-OP(O)(OR_{13})(OR_{14})$;其中任一个 X 是一个独立的卤素(F、Cl、Br或I), R_{13} 和 R_{14} 独立地选自氢、低级烷基或低级卤代烷基。优选的取代基是: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、甲氧基、 $-C(OCH_3)$ 、氰基、硝基、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、氨基、二甲胺基、甲硫基、磺酰基或乙酰基。特别优选的取代基是 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ 。

[0247] 式I、II、III、IV或V的两个“W”的取代基可以相同或不同。与“W”类似,式I、II、III、IV或V的“ R_1 ”、“ X_1 ”、“ X_2 ”或“ X_3 ”可以相同或不同。

[0248] 本文所述的化合物可以以同位素标记或富集的形式存在,其含有一个或多个原子质量或质量数不同于自然界中最为丰富的原子质量或质量数的原子。同位素可以是放射性或非放射性同位素。诸如氢、碳、磷、硫、氟、氯和碘等原子的同位素包括但不限于 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。含有这些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本发明的范围内。在一些实施方案中,本文所述的任何化合物的一个或多个氢原子可以被氘取代以提供相应的经过标记或富集的化合物。

[0249] 通式I、II、III、IV或V的所示化合物可具有不同的异构形式。例如,任何不对称碳原子可以存在于(R)-、(S)-或(R,S)-构型中,优选以(R)-或(S)-构型存在。双键、尤其是环上的取代基可以以顺式(=Z-)或反式(=E-)形式存在。因此这些化合物可以作为异构体的混合物或优选以纯异构体存在,优选以纯非对映异构体或纯对映异构体存在。

[0250] 当使用复数形式(例如化合物,盐)时,其包括单数(例如单一化合物,单盐)。“化合物”不排除(例如在药物制剂中)存在多于一种通式I、II、III、IV或V化合物(或其盐)，“a”仅代表不定冠词。因此“A”可以优选地被理解为“一个或多个”,不应被理解为“一个”。

[0251] 本发明中,术语“组合物”是指包括含有特定量的特定成分的产品,也包括任何直接或间接由特定量的特定成分的组合而成的任何产品。因此,以本发明化合物作为活性成分的药物组合物以及制备本发明化合物的方法也是本发明的一部分。此外,本发明化合物的一些结晶形式可以以多晶型物的形式存在,并且包括在本发明中。此外,一些化合物可以

与水(即水合物)或普通有机溶剂形成溶剂化物,并且这样的溶剂化物也包括在本发明的范围内。

[0252] 本发明的化合物也可以以药学上可接受的盐的形式存在。为了用于药物,本发明化合物的盐指无毒的“药学上可接受的盐”。药学上可接受的盐包括药学上可接受的酸性/阴离子或碱性/阳离子盐。药学上可接受的酸性/阴离子盐通常采取其中碱性氮被无机酸或有机酸质子化的形式,代表性的有机酸或无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、双羟萘酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、糖精或三氟乙酸。药学上可接受的碱性/阳离子盐包括但不限于铝、钙、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、锂、镁、钾、钠和锌。

[0253] 本发明化合物的前体药物也包括在本发明的保护范围内。通常情况下,这样的前体药物是本发明化合物的功能性衍生物,其易于在体内转化成所需的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“给药”(administering)将包括用具体公开的本发明所述的化合物,也包括用可能未具体公开的化合物,但是这些化合物在给予患者后可在体内转化为特定的化合物,用于治疗的各种病症或不适。选择和制备合适的前体药物的常规方法多有描述,例如1985年出版的由H. Bundgaard和Elsevier编著的《前体药物设计》等。

[0254] 本发明中,特定位置的任何取代基或变量的定义与该分子中其他位置的该取代基或变量的定义无关。应当理解,本发明化合物上的取代基和取代形式可以由本领域普通技术人员选择,以提供化学稳定的并且可以通过本领域已知的技术及本文提出的那些方法容易合成的化合物。

[0255] 本文所述的化合物,例如式I、II、III、IV或V的某些化合物可以在R或S构型中含有不对称取代的碳原子(或手性中心)。本发明包括外消旋混合物、相对和绝对立体异构体、以及相对和绝对立体异构体的混合物。

[0256] 本文所述的化合物,当在化学名称或附图中具体指定为R-或S-异构体时,应分别理解为富集的R-异构体或S-异构体。例如,在本文所述的任何实施方案中,此类富集的R-或S-指定异构体可以基本上不含(例如,具有小于5%、小于1%或不可检测的,如通过手性HPLC测定的)另一个异构体为各自的手性中心。富集的R-或S-异构体可以通过本申请中举例说明的方法制备,例如通过在合成过程中使用手性助剂如R-或S-叔丁基亚磺酰胺。本文中制备富集的R-或S-异构体的其他方法包括但不限于立体异构混合物例如外消旋混合物的手性HPLC纯化。使用HPLC分离立体异构体(例如对映异构体和/或非对映异构体)的一般方法是本领域已知的。

[0257] 本发明包括的所述化合物可以含有一个或多个不对称中心及因此可能产生的非对映异构体和旋光异构体。本发明包括所有那些可能的非对映异构体以及它们的外消旋混合物,它们的基本上纯的可拆分的对映异构体,所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。

[0258] 以上式I、II或III未表示出在特定位置上确定的立体化学。本发明包括式I、II、III、IV或V的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。此外,还包括立体异构体的混合物以及分离的明确的立体异构体。在用于制备这些化合物的合成方法过程中,或使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化方法的过程中,这些方法的产物可以是立体异构体

的混合物。

[0259] 除非特别说明外,当式I、II、III、IV或V化合物存在互变异构体时,本发明包括任何可能的互变异构体和其药学上可接受的盐,以及它们的混合物。

[0260] 当式I、II、III、IV或V的化合物及其药学上可接受的盐存在溶剂合物的形式或多晶型的形式时,本发明包括任何可能的溶剂合物和多晶型形式。形成溶剂化物的溶剂的种类不作特别限制,只要溶剂在药理学上可接受即可。例如,可以使用水、乙醇、丙醇、丙酮等。

[0261] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明化合物是酸性的时,其相应的盐可以方便地由药学上可接受的无毒的碱(包括无机碱和有机碱)制备。当本发明化合物是碱性的时,其相应的盐可以方便地由药学上可接受的无毒的酸(包括无机酸和有机酸)制备。由于式I、II、III、IV或VI的化合物供制药使用,因此它们优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更适合至少75%纯,特别是至少98%纯(%以重量为基准)。

[0262] 本发明的药物组合物包含作为活性成分的由式I、II、III、IV或V(或其药学上可接受的盐)表示的化合物,药学上可接受的载体和任选的其它治疗成分或佐剂。尽管在任何给定情况下最合适的途径取决于具体的主体及其病症(该活性成分被施用于该病症)的性质和严重程度,但该组合物包括适合于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌肉和静脉内)给药的组合物。药物组合物可以方便地以单位剂量形式存在并且可以通过药学领域中公知的任何方法制备。

[0263] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明化合物是酸性的时,其相应的盐可以方便地由药学上可接受的无毒的碱(包括无机碱和有机碱)制备。当本发明化合物是碱性的时,其相应的盐可以方便地由药学上可接受的无毒的酸(包括无机酸和有机酸)制备。由于式I、II或III的化合物供制药使用,因此它们优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更适合至少75%纯,特别是至少98%纯(%以重量为基准)。

[0264] 本发明的药物组合物包含作为活性成分的由式I、II、III、IV或V(或其药学上可接受的盐)表示的化合物,药学上可接受的载体和任选的其它治疗成分或佐剂。尽管在任何给定情况下最合适的途径取决于具体的主体及其病症(该活性成分被施用于该病症)的性质和严重程度,但该组合物包括适合于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌肉和静脉内)给药的组合物。药物组合物可以方便地以单位剂量形式存在并且可以通过药学领域中公知的任何方法制备。

[0265] 实践中,根据常规药学混合技术,本发明作为活性成分的式I、II、III、IV或V表示的化合物或其前药或代谢物或其药学上可接受的盐可以与药物载体在紧密混合(intimate admixture)中结合。取决于给药所需的制剂形式,例如口服或肠胃外(包括静脉内),载体可以采取多种形式。因此,本发明的药物组合物可以作为适合于口服给药的独立的单位提供,例如各自含有预定量活性成分的胶囊、扁囊剂(cachets)或片剂。此外,所述组合物可以以粉末、颗粒、溶液、水性液体中的悬浮液、非水性液体、水包油乳液或油包水液体乳剂的形式存在。除了上述常用剂型外,式I、II、III、IV或V表示的化合物或其药学上可接受的盐还可以通过控释装置和/或递送装置给药。该组合物可以通过任何药学方法制备。通常,这些方法包括使活性成分与包含一种或多种必需成分的载体结合的步骤。通常,所述组合物通过

将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或它们两者均匀且紧密地混合 (uniformly 和 intimately admixing) 来制备。然后可以将产品方便地塑造成所需的形式。

[0266] 因此,本发明的药物组合物可以包括药学上可接受的载体和式I、II、III、IV或V的化合物或药学上可接受的盐。式I、II或III的化合物或其药学上可接受的盐还可以与一种或多种其他治疗活性化合物联合包含在药物组合物中。

[0267] 另外的活性剂可以是选自以下组的一种或多种试剂:STING激动剂化合物、抗病毒化合物、抗原、佐剂、抗癌剂、CTLA-4、LAG-3和PD-1途径拮抗剂的试剂、脂质、脂质体、肽、细胞毒剂、化疗剂、免疫调节细胞系、检查点抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、平滑肌抑制剂、烷化剂、抗肿瘤抗生素、抗代谢物、维甲酸和免疫调节剂(包括但不限于抗癌疫苗)。应当理解的是,此类另外的活性剂可以作为药学上可接受的盐提供。应当理解,上述其他活性剂的描述可能是重叠的。还应当理解,对治疗组合进行优化,并且应当理解,使用通式I、II、III、IV或V的化合物或前述的药学上可接受的盐和一种或多种另外的活性剂的最佳组合将根据患者的个体需求确定。

[0268] 本文公开的化合物可以与一种或多种其他活性剂组合使用,包括但不限于用于预防、治疗、控制、改善或降低具体疾病或病症(例如,细胞增殖性疾病)的风险的其他抗癌剂。在一个实施方案中,本文公开的化合物与一种或多种其他抗癌剂组合用于预防、治疗、控制改善或降低本文公开的化合物对其有用的具体疾病或病症的风险。此类其他活性剂可以通过其常用的途径和用量与本公开的化合物同时或相继施用。

[0269] 所用的药物载体例如可以是固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉(terra alba)、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例是糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的例子包括二氧化碳和氮气。在制备用于口服剂型的组合物时,可以使用任何方便的药物介质。例如,可以使用水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等来形成口服液体制剂(例如混悬剂、酏剂(elixirs)和溶液);而载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于形成口服固体制剂(如粉剂、胶囊剂和片剂)。由于易于给药,所以片剂和胶囊剂是优选的口服剂量单位,由此使用固体药物载体。任选地,片剂可以通过标准水性或非水性技术进行包衣。

[0270] 含有本发明组合物的片剂可以通过压制或模塑来制备,任选地与一种或多种辅助成分或助剂一起制备。压制片剂可以通过在合适的机器中压制如粉末或颗粒的自由流动形式的活性成分来制备,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合来制备。模塑片剂可以通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。每片优选含有约0.05mg至约5g的所述活性成分,每个扁囊剂或胶囊优选含有约0.05mg至约5g的所述活性成分。例如,意图用于对人口服给药的制剂可以含有约0.5mg至约5g的活性剂,与合适和方便量的载体材料混合,所述载体材料可以在总组合物的约5至约95%之间变化。单位剂型通常含有约1mg至约2g之间的活性成分,典型地为25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、或1000mg。

[0271] 适用于肠胃外给药的本发明药物组合物可以制备成活性化合物在水中的溶液或混悬液。合适的表面活性剂可以包含例如羟丙基纤维素。分散体也可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备。此外,可以包含防腐剂以防止微生物的有害生长。

[0272] 适于注射使用的本发明药物组合物包括无菌水溶液或分散液。此外,所述组合物

可以是用于临时制备这种无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末形式。在所有情况下,最终的注射剂必须是无菌的,并且必须是有效的液体,以便于注射。所述药物组合物在制造和储存条件下必须稳定;因此优选应该防止如细菌和真菌的微生物的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油及其合适混合物的溶剂或分散介质。

[0273] 本发明的药物组合物可以是适合于局部使用的形式,例如气雾剂、乳膏剂、软膏剂、洗剂、扑粉(dusting powder)等。此外,所述组合物可以是适用于在透皮装置中使用的形式。利用本发明的式I、II、III、IV或V表示的化合物或其药学上可接受的盐,这些制剂可以通过常规处理方法来制备。例如,通过混合亲水性材料和水以及约5重量%至约10重量%的所述化合物来制备乳膏或软膏,以产生具有所需稠度的乳膏或软膏。

[0274] 本发明的药物组合物可以是适于直肠给药的形式及所述载体是固体。优选地,所述混合物形成单位剂量栓剂。合适的载体包括可可脂和本领域常用的其他材料。栓剂可以通过首先将所述组合物与软化或熔化的载体混合,然后在模具中冷却和成型而方便地形成。

[0275] 除了上述载体成分之外,上述药物制剂可以视情况包括一种或多种另外的载体成分,例如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外,可以包含其他佐剂以使制剂与目标受体的血液等渗。含有式I、II、III、IV或V描述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物也可以制备成粉末或液体浓缩物形式。

[0276] 一般而言,可采用每天约0.01mg/kg体重至约150mg/kg体重的剂量水平,或者可选地约0.5mg至约7g每名患者每天的剂量水平治疗上述病症。例如,通过施用每天每千克体重的约0.01至50mg的化合物,或者每名患者每天约0.5mg至约3.5g的化合物,炎症、癌症、牛皮癣、变态反应/哮喘、免疫系统的疾病和病症、中枢神经系统(CNS)的疾病和病症可以被有效治疗。

[0277] 然而,应当理解的是对于任何特定患者的具体剂量水平将取决于各种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物联合以及正在进行治疗的特定疾病的严重程度。

[0278] 从以下对发明的书面描述中,这些和其他方面将变得明白。

实施例

[0279] 以下实施例用以更好地理解本发明。除非另有明确说明,所有份数和百分比均以重量计,所有温度均为摄氏度。

[0280] 依据本文所提供的指导和本领域中已知的合成方法,可以以多种方式制备本发明所描述的化合物。下面合成方法的描述,需要了解的是,除非另有说明,反应条件包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验时间和检查程序,都可以选择作为该反应的条件标准。有机合成领域的技术人员知晓,分子各部分的功能应该与所用试剂和反应相容。对于本领域技术人员而言,与反应条件不相容的取代基是显而易见的,因此指出了替代方法。实施例的起始材料可以在市场上获得,也可以用标准方法从已知材料中制备。

[0281] 本文中提供的实施例有助于更全面地理解本发明。下述实施例用来说明制备和实施的本发明主题的示例。然而,本发明的范围不应被解释为限于这些实施例所公开的仅为

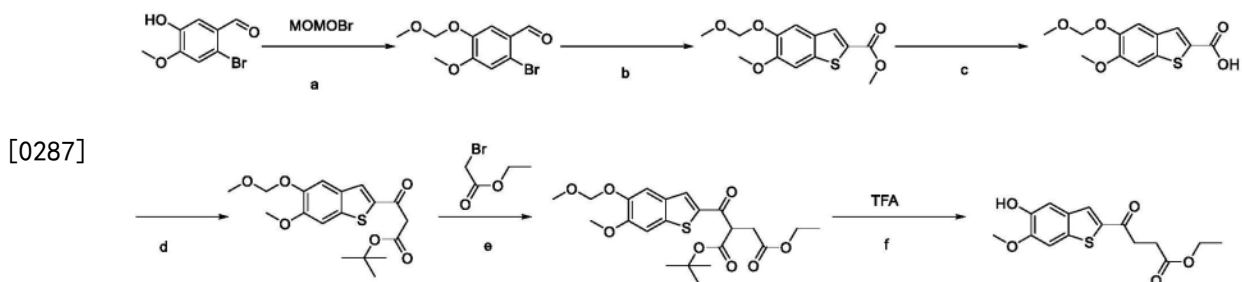
说明性的具体实施例。尽管描述了本文的具体实施例,但本领域技术人员将理解,在不偏离本文的精神和范围的情况下可以进行各种改变和修改。

[0282] 以下缩略语用于以下反应方案和合成实施例。该列表并不意味着是本申请中使用的缩写的全部列表,这些缩写可以很容易被有机合成领域的技术人员理解,也可以在合成方案和实施例中使用。

[0283]	NBS	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
	EA	乙酸乙酯
	ACN	乙腈
	THF	四氢呋喃
	DCM	二氯甲烷
	DMF	二甲基甲酰胺
	TFA	三氟乙酸
	TEA	三乙胺
	LDA	二异丙基氨基锂
	OXONE	过氧硫酸钾
[0284]	FA	甲酸
	DIEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
	CDI	<i>N,N</i> -羰基二咪唑
	RockPhos Palladacycle Gen. 3	甲烷磺酸基(2-(二叔丁基膦)-3-甲氧基-6-甲基,2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)
	MeOH	甲醇
	EtOH	乙醇
	INT	中间体
	h	小时 (s)
	aq	水溶液
	sat	饱和的
	TLC	薄层色谱法
	Pre-TLC	制备薄层色谱法
	Prep - HPLC	制备高效液相色谱法

[0285] 中间体

[0286] 中间体A1:4-(5-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0288] 步骤a: 0℃将溴甲基甲基醚(3.15g, 25.2073mmol)添加到DIEA(4.10g, 46.5111mmol)和2-溴异香草醛(4.98g, 21.5544mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中。将反应混合物在20℃搅拌2小时。所得溶液用水(10mL)淬灭,并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。得到2-溴-4-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(5.83g, 21.1926mmol, 98.3216%产率),为白色固体。

[0289] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.38 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 3H)。

[0290] 步骤b: 20℃将巯基乙酸甲酯(2.30g, 21.6688mmol)添加到2-溴-4-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(5.83g, 21.1926mmol)和 Cs_2CO_3 (13.99g, 42.9380mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至20℃,加入甲基碘(1.81g, 12.7520mmol),并在20℃搅拌2小时。将反应混合液用EA(500mL)稀释,用水(2x 100mL)和盐水(100mL)洗涤。减压蒸发有机物。残余物在硅胶柱上纯化EA/hept(0-50%),浓缩并真空干燥。得到黄色固体状的6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸甲酯(2.98g, 10.5557mmol, 49.8084%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.87 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 6H), 3.42 (s, 3H)。

[0291] 步骤c: 20℃将LiOH(0.37g, 15.4499mmol)添加到6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-甲酸甲酯(2.98g, 10.5557mmol)的四氢呋喃(100mL)和水(25mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌2小时。减压蒸发,用水稀释并用HCl(1M)调节pH=5,过滤沉淀。滤饼用水(20mL)洗涤。得到6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸(2.41g, 8.9830mmol, 85.1008%产率),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 5.24 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.35 (m, 3H)。

[0292] 步骤d: 20℃下,向6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸(2.41g, 8.9830mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)搅拌溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(2.84g, 17.5148mmol)。将所得混合物在氮气环境下于20℃搅拌1小时。向上述混合物中加入丙二酸单叔丁酯和氯化镁(1.31g, 13.7589mmol),在20℃搅拌16小时。将反应混合物浓缩并用EA(500mL)稀释,用 NaHCO_3 aq (2x 300mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/PE(0-80%),浓缩并真空干燥。得到黄色油状的3-[6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(2.63g, 7.1774mmol, 79.9000%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.03 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0293] 步骤e: 20℃下,向3-[6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(2.62g, 7.1501mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)的溶液中加入碳酸钾(2.0621g, 14.9207mmol)和溴乙酸乙酯(1.3648g, 8.1724mmol)。所得混合物中在氮气环境下于室温搅

拌3h。将反应混合物浓缩并用EA (200mL) 稀释,用水 (100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/PE (0-80%),浓缩并真空干燥。得到01-叔丁基04-乙基2-[6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羰基]丁二酸酯 (2.82g, 6.2318mmol, 87.1569%产率),为黄色油状物。

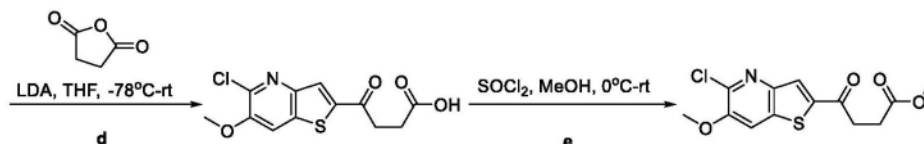
[0294] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 5.31-5.20 (m, 2H), 4.79 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.89 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 3.42 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.98-2.81 (m, 2H), 1.31 (s, 9H)。

[0295] 步骤f: 20°C 下将TFA (5mL) 添加到01-叔丁基04-乙基2-[6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羰基]丁二酸酯 (2.82g, 6.2318mmol) 的甲苯 (25mL) 溶液中。将反应混合物加热至 50°C 并搅拌30分钟。减压蒸发,浓缩,并用EA (200mL) 稀释,用水 (100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/庚烷 (0-100%),浓缩并真空干燥,得到粗产物。残余物在硅胶柱上纯化MeCN/水 (0-100%),浓缩并真空干燥。得到4-(5-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-基)-4-氧代-丁酸乙酯 (0.79g, 2.5620mmol, 41.1122%产率),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.06 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.65 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.27-1.05 (m, 3H)。

[0296] 中间体A2: 4-(5-氯-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸甲酯



[0297]



[0298] 步骤a: 向6-溴噻吩并[3,2-b]吡啶 (30.0g, 140.1mmol) 的DMF (300mL) 溶液中加入25% MeONa (605.6g, 2802.6mmol) 的MeOH溶液和CuI (26.7g, 140.1mmol)。将反应混合物加热至 100°C 并搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至室温,倒入冰水 (900mL) 中并过滤。用 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (300mL) 稀释,用EtOAc (1.0L x 2) 萃取并用盐水 (1.0L) 洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液浓缩,得到呈黄色固体状的6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶 (19.0g, 82.3%),其无需进一步纯化即可用于下一步。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=166.2$ 。

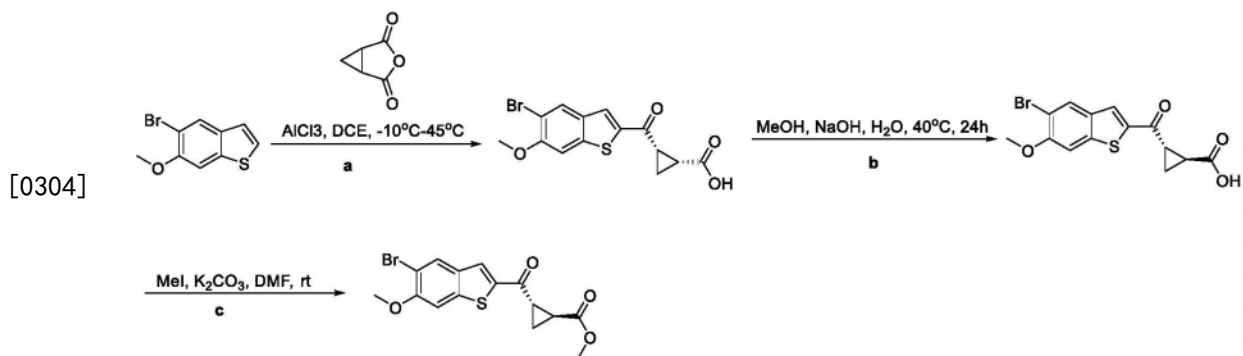
[0299] 步骤b: 向6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶 (19.0g, 115.0mmol) 的DCM (200mL) 溶液中加入m-CPBA (19.8g, 115.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。然后将反应混合物用DCM/MeOH=10:1 (300mL) 稀释,并用饱和碳酸氢钠溶液 (300mL x 2) 和盐水 (300mL) 洗涤。将有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液浓缩,得到呈黄色固体状的6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶4-氧化物 (13.0g, 57.7%),其无需进一步纯化即可用于下一步。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=5.7\text{Hz}$, 0.6Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=182.0$ 。

[0300] 步骤c:在室温下将6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶4-氧化物(15.5g,85.5mmol)分批加入 POCl_3 (200mL)。将反应混合物加热至100℃并搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物用水(200mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液调节至 $\text{pH}=8$,并用DCM(300mL x 2)萃取。将有机相用盐水(200mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=10:1洗脱),得到5-氯-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶(9.0g,52.6%),为白色固体。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.65(s,1H),7.58-7.56(m,1H),7.42(dd, $J=5.7\text{Hz}$,0.6Hz,1H),3.99(s,3H)。LCMS:(ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=200.0$ 。

[0301] 步骤d:氮气环境-78℃下,向5-氯-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶(8.0g,40.1mmol)的THF(80mL)溶液中滴加LDA(2.0M,80mL)。15分钟后,在氮气环境下-40℃将二氢呋喃-2,5-二酮(22.0g,220.4mmol)的THF(240毫升)溶液滴加到混合物中。然后将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。用2N HCl(100mL)淬灭并用EtOAc(300mL x 2)萃取。有机相用盐水(200mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩滤液。将残余物用石油醚/EtOAc=1:1打浆并过滤,得到4-(5-氯-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸(6.0g,粗品),为白色固体,其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS:(ESI, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-=298.8$ 。

[0302] 步骤e:0℃下向4-(5-氯-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸(6.0g粗品,20.0mmol)的MeOH(120mL)溶液中滴加 SOCl_2 (12.0g,100.1mmol)。然后将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应浓缩,用水(100mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液调节至 $\text{pH}=8$,并用DCM/MeOH(200mL x 2)萃取。有机相用盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤。浓缩滤液,沉淀出白色固体并过滤,得到4-(5-氯-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸甲酯(1.1g,8.5%,d和e两步),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.01(s,1H),7.59(s,1H),4.02(s,3H),3.71(s,3H),3.35(t, $J=6.8\text{Hz}$,2H),2.80(t, $J=6.8\text{Hz}$,2H),LCMS:(ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=569.20$ 。

[0303] 中间体A3:反式-2-(5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-羧酸甲酯

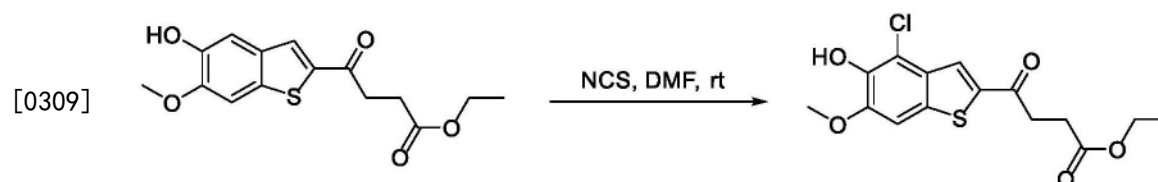


[0305] 步骤a:-10℃下向3-氧杂双环[3.1.0]己烷-2,4-二酮(6.3g,56.1mmol)和 AlCl_3 (12.3g,92.6mmol)的DCE(150mL)溶液中加入5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩(15.0g,61.7mmol)的DCE(50mL)溶液。将反应混合物加热至45℃并搅拌16小时。然后将反应混合物倒入冰水(200mL)中并用DCM/MeOH=10:1(100mL x 2)萃取。有机相用盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液浓缩至干。将残余物用石油醚/EtOAc=1:1(50mL)研磨并过滤,得到顺式-2-(5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-甲酸(3.0g,产率15.1%),为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.32(s,1H),8.26(s,1H),7.80(s,1H),4.05(s,3H),3.01-3.09(m,1H),2.25-2.31(m,1H),1.65-1.68(m,1H),1.58-1.52(m,1H)。

[0306] 步骤b:在室温下向顺式-2-(5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-甲酸(3.0g, 8.4mmol)的MeOH(30mL)溶液中加入50%aq. NaOH(45mL)。然后将反应混合物加热至40℃并搅拌24h。反应完成后通过HPLC分析,浓缩除去溶剂。残余物用水(30mL)稀释并用6N HCl调节pH=2。过滤收集白色固体。该固体在50℃真空干燥,得到反式-2-(5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-甲酸(2.5g, 产率83.3%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.52(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.80(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.27-3.23(m, 1H), 2.16-2.11(m, 1H), 1.54-1.49(m, 2H)。

[0307] 步骤c:在室温下向反式-2-(5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-甲酸(2.5g, 7.0mmol, 1.0eq)的DMF(25mL)溶液中加入K₂CO₃(2.4g, 17.5mmol)和MeI(2.0g, 14.1mmol)。将反应混合物搅拌16小时。然后将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(50mL x 2)萃取。有机相用水(50mL x 2)和盐水(50mL x 2)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩至干。将残余物与石油醚/EtOAc=5:1(50mL)一起研磨并过滤得到反式-2-(5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-羧酸甲酯(2g, 产率77.5%),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=368.8, 370.8。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.07(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.30(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.15-3.11(m, 1H), 2.45-2.40(m, 1H), 1.70-1.64(m, 2H)。

[0308] 中间体A4:4-(4-氯-5-羟基-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



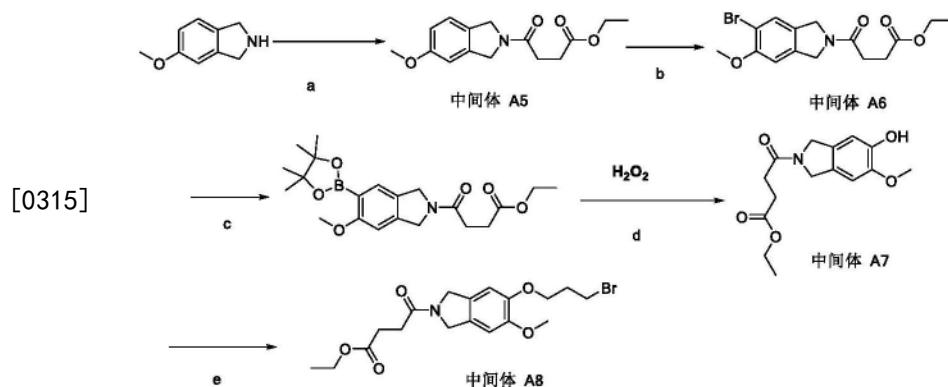
[0310] 在室温下向4-(5-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(300mg, 0.97mmol)的DMF(6mL)溶液中分批加入NCS(156mg, 1.14mmol)。将反应混合物搅拌5小时。然后将反应混合物倒入冰水(18mL)中。过滤混合物并将滤饼用EtOAc(20mL)溶解。有机相用饱和溶液NaHCO₃(15mL)和盐水(10mL)洗涤。用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗品,通过HPLC纯化得到4-(4-氯-5-羟基-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(240mg, 产率72%),为白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ8.02(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.04(brs, 1H), 4.20-4.12(m, 2H), 4.02(s, 3H), 3.36(t, J=8.8Hz, 2H), 2.79(t, J=8.8Hz, 2H), 1.30-1.20(m, 3H)。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=342.9。

[0311] 中间体A5:4-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯

[0312] 中间体A6:4-(5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯

[0313] 中间体A7:4-(5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代-丁酸乙酯

[0314] 和中间体A8:4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0316] 步骤a: 20℃下将琥珀酸酐(4.40g, 43.9681mmol)分批加至5-甲氧基异吲哚啉盐酸盐(4.89g, 26.3399mmol)和三乙胺(4.73g, 46.7440mmol)的乙醇(200mL)溶液中。反应体系在20℃下搅拌1h。0℃下向反应液中加入SOCl₂(20mL)。将反应混合物在20℃搅拌3h。减压蒸发反应混合物, 将反应混合物用EA(200mL)稀释, 用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发, 得到4-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(17.5g, 31.5526mmol, 119.7901%收率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.28-7.21 (m, 1H), 6.94 (s, 0.5H), 6.92 (s, 0.5H), 6.88 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 4.81 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 1.17 (t, J=3.5Hz, 3H)。

[0317] 步骤b: 在20℃下, 将NBS(10.51g, 59.0503mmol)加入到4-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(17.5g, 31.5526mmol)的四氢呋喃(100mL)和乙腈(100mL)溶液中。将反应混合物在20℃搅拌过夜。减压蒸发反应混合物。将浓缩混合物用DCM(500mL)稀释, 用NaHCO₃ aq. (2x 300mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化MeOH/DCM(0-10%), 浓缩并真空干燥, 得到4-(5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(7.26g, 20.3812mmol, 64.5943%收率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (s, 0.5H), 7.57 (s, 0.5H), 7.15 (s, 0.5H), 7.12 (s, 0.5H), 4.80 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0318] 步骤c: 20℃下, 将乙酸钾(3.74g, 38.1080mmol)添加到Pd(dppf)Cl₂(0.72g, 984.0050μmol)、4-(5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(3.64g, 10.2187mmol)和联硼酸频那醇酯(3.84g, 15.1218mmol)的1,4-二氧六环(100mL)溶液中。将反应混合物在100℃搅拌16小时。减压蒸发反应混合物。

[0319] 将反应混合物浓缩并用DCM(500mL)稀释, 用NaHCO₃ aq. (2x 300mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。将残余物在硅胶柱上纯化EA/Hept(0-100%), 浓缩并真空干燥, 得到4-(5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(2.45g, 6.0752mmol, 59.7809%产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 0.5H), 7.48 (s, 0.5H), 6.98 (s, 0.5H), 6.95 (s, 0.5H), 4.83 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.74 (t, J=6.2Hz, 3H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.21-1.13 (m, 3H)。

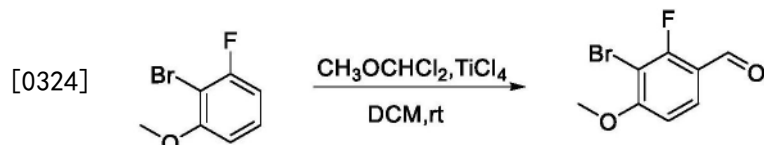
[0320] 步骤d: 在20℃下, 将过硼酸钠四水合物(1g, 6.4994mmol)加入到4-(5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(2.45g,

6.0752mmol)的四氢呋喃(20mL)和水(20mL)的溶液中。将反应混合物在20℃搅拌1h,减压蒸发。浓缩反应混合物,并用DCM(500mL)稀释,用 NaHCO_3 aq. (2x 300mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化MeOH/DCM(0-10%),浓缩并真空干燥。得到4-(5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代-丁酸乙酯(1.37g, 4.6708mmol, 76.8818%收率),为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97(s, 0.5H), 8.96(s, 0.5H), 6.91(s, 0.5H), 6.89(s, 0.5H), 6.73(s, 0.5H), 6.73(s, 0.5H), 4.71(s, 1H), 4.69(s, 1H), 4.50(s, 1H), 4.47(s, 1H), 4.08-4.00(m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.64-2.58(m, 2H), 2.56-2.53(m, 2H), 1.18(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0321] 步骤e:向4-(5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代-丁酸乙酯(0.72g, 2.4547mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)的溶液中,加入1,3-二溴丙烷(0.73g, 3.6159mmol)和(0.86g, 6.2226mmol)。将该混合物在50℃搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,并依次用水(2×100mL)和饱和盐水(1×100mL)洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发,得到粗产物。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化,洗脱梯度为0至100%乙酸乙酯/庚烷。得到4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.43g, 1.0379mmol, 42.2829%收率),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.01-6.93(m, 2H), 4.75(s, 2H), 4.53(s, 2H), 4.10-4.00(m, 4H), 3.76(s, 3H), 3.71-3.62(m, 2H), 2.65-2.58(m, 2H), 2.58-2.53(m, 2H), 2.28-2.18(m, 2H), 1.18(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

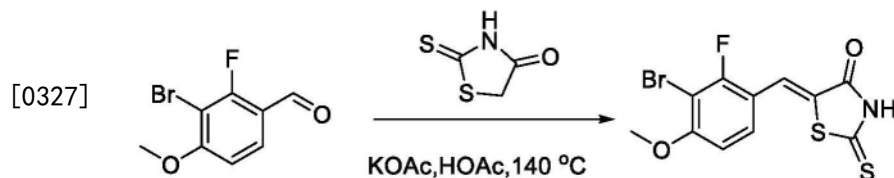
[0322] 中间体A9:3-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯

[0323] 步骤a:3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯甲醛



[0325] 在0℃将四氯化钛(38.06g, 200.6548mmol)滴加到2-溴-3-氟苯甲醚(10.17g, 49.6039mmol)的二氯甲烷(250mL)溶液中1小时。将反应混合物在20℃搅拌3小时。在0℃通过加入冰水(200mL)淬灭反应混合物。反应混合物用DCM(2x 100mL)萃取,用 NaHCO_3 (1x 200mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在60℃真空干燥。得到白色固体3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯甲醛(1142g, 49.0057mmol, 产率98.7940%)。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+=232.954$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3-d) δ 10.24(s, 1H), 7.87(t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.99(m, 3H)。

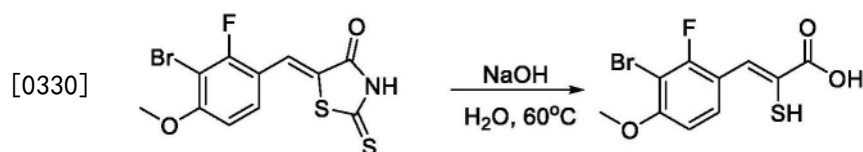
[0326] 步骤b: (5E)-5-[(3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯基)亚甲基]-2-噻唑烷酮-4-酮



[0328] 在20℃,将乙酸钾(12.67g, 129.0984mmol)添加到3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯甲醛(10.01g, 42.9551mmol)和罗丹宁(5.72g, 42.9456mmol)的乙酸(100mL)溶液中。将反应混合物加热至140℃并搅拌过夜。将反应混合物加入水(1000mL)中并搅拌10分钟。通过过滤收集沉淀,用水(200mL)洗涤。滤饼在60℃真空干燥。得到(5E)-5-[(3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯基)

亚甲基]-2-噻唑烷-4-酮(9.21g, 26.4495mmol, 61.5748%产率), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 347.909$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.87 (s, 1H), 7.68-7.32 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0329] 步骤c: (Z)-3-(3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-噻唑基-丙-2-烯酸



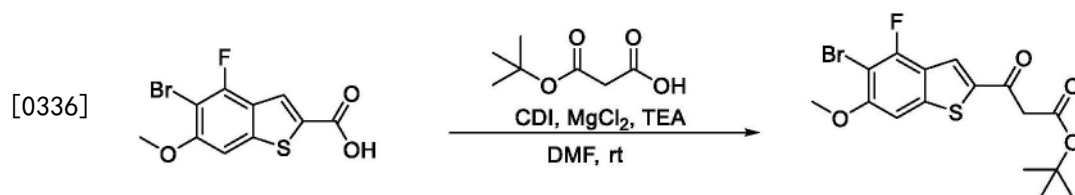
[0331] 20℃, 向 (E)-5-[(3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯基) 亚甲基]-2-噻唑烷-4-酮 (8.03g, 23.0607mmol) 的水 (200mL) 溶液中加入 NaOH (9.15g, 228.7666mmol) 的水 (80mL) 溶液。将反应混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。反应完成后, 用 HCl 调节至 pH=3。过滤收集沉淀, 用水 (1x 100mL) 洗涤。滤饼在 60℃ 真空干燥。得到 (Z)-3-(3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-噻唑基-丙-2-烯酸 (7.37g, 23.9959mmol, 104.0552%产率), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 306.936$ 。

[0332] 步骤d: 5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羧酸



[0334] N_2 环境下, 20℃ 将乙酸钯 (II) (4.0934g, 18.2330mmol) 添加到 (Z)-3-(3-溴-2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-噻唑基-丙-2-烯酸 (7g, 22.7912mmol) 的甲基亚砷 (50mL) 溶液中。将反应混合物加热至 100℃ 并搅拌 1 小时。将反应混合物在 C-18 柱上纯化 MeCN/水 (0-100%), 浓缩并真空干燥。得到 5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羧酸 (3.9g, 12.7819mmol, 产率 56.0824%), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 304.921$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

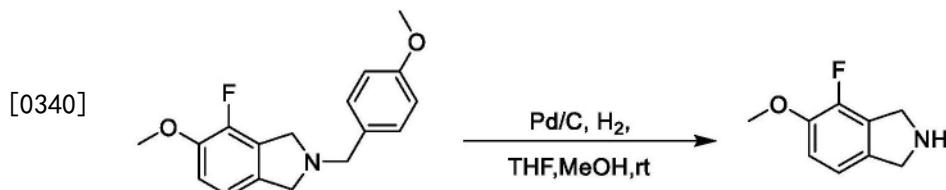
[0335] 步骤e: 3-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-3-氧代-丙酸叔丁酯



[0337] 20℃ 向 5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羧酸 (3.88g, 12.7163mmol) 的 DMF (50mL) 搅拌溶液中加入羰基二咪唑 (4.12g, 25.4088mmol)。所得混合物在氮气环境下 20℃ 搅拌 1h。加入氯化镁 (1.81g, 19.0104mmol)、丙二酸单叔丁酯 (3.13g, 19.5421mmol) 和三乙胺 (3.91g, 38.6404mmol), 反应混合物在 20℃ 搅拌过夜, 浓缩, 经 EA (500mL) 稀释, 用 $NaHCO_3$ aq (2x 500mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱纯化, 洗脱梯度为 0 至 100% 乙酸乙酯/庚烷, 真空浓缩干燥, 得到 3-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯 (3.29g, 8.1585mmol, 64.1574%产率), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 402.994$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (d, J=8.2Hz, 3H), 1.41 (d, J=1.6Hz, 10H)。

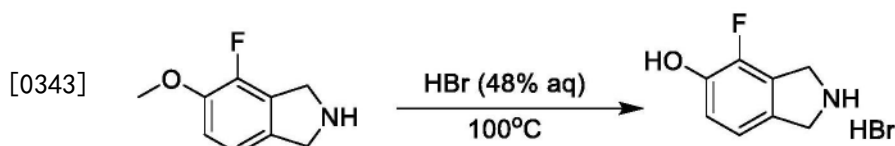
[0338] 中间体10: 4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

[0339] 步骤a:4-氟-5-甲氧基-异吲哚啉



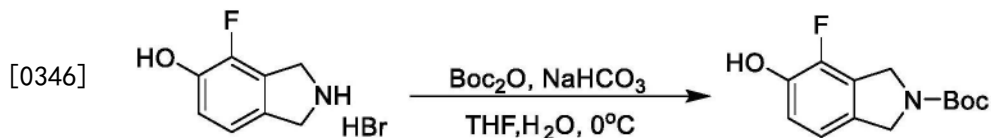
[0341] 20℃将10% Pd/C (7.68g, 含有55% H₂O) 加至4-氟-5-甲氧基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]异吲哚啉 (7.18g, 24.9889mmol) 的THF (70mL) 和MeOH (70mL) 溶液中。将反应混合物在20℃搅拌过夜, 过滤, 滤饼用MeOH (70mL) 洗涤。减压蒸发滤液, 得到4-氟-5-甲氧基-异吲哚啉 (4.88g, 29.1901mmol, 100% 产率) 为棕色油状物, 直接用于下一步。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=168.200.。

[0342] 步骤b:4-氟异吲哚啉-5-醇氢溴酸盐



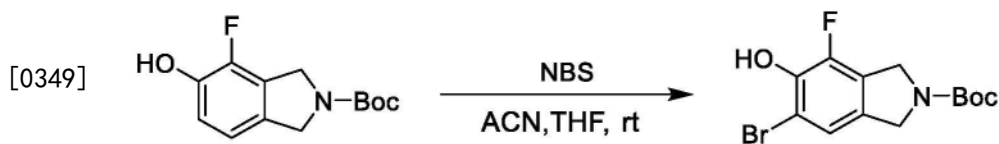
[0344] 在20℃下将4-氟-5-甲氧基-异吲哚啉 (4.5g, 26.9171mmol) 溶于氢溴酸 (120mL, 48% aq) 中。将反应混合物加热至100℃并搅拌6h, 减压蒸发。残余物用正己烷/EA (1:2) 处理。过滤收集固体, 减压干燥。得到4-氟异吲哚啉-5-醇氢溴酸盐 (4.70g, 20.0799mmol, 74.60% 产率) 为棕色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=154.200. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 9.58 (s, 2H), 7.10-6.93 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (s, 2H)。

[0345] 步骤c:4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0347] 0℃将NaHCO₃ (3.43g, 40.8301mmol) 加至4-氟异吲哚啉-5-醇氢溴酸盐 (4.70g, 20.0799mmol) 的水 (80mL) 溶液中。将反应混合物搅拌20分钟后, 加入THF (60mL)。0℃下逐滴加入二碳酸叔丁酯 (4.45g, 20.3898mmol) 的THF (20mL) 溶液。搅拌20min后, 升温至20℃并搅拌2h。所得反应混合物EA (150mL) 稀释, 用盐水 (150mL) 洗涤。有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物经色谱柱纯化, 用乙酸乙酯的正己烷溶液 (0-40%) 洗脱, 浓缩, 减压干燥, 得到4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (3.14g, 12.3979mmol, 60.78% 产率), 为红棕色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M-H]⁻=252.000. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.00-6.93 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 1.54 (s, 9H)。

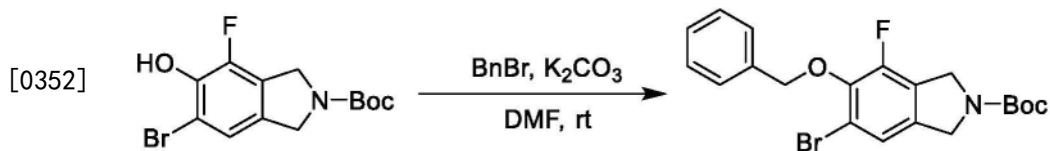
[0348] 步骤d:6-溴-4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0350] 0℃将NBS (2.20g, 12.3607mmol) 加至4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (3.10g, 12.2400mmol) 的ACN (40mL) 和THF (20mL) 的溶液中。反应混合物20℃搅拌2.5h。将反

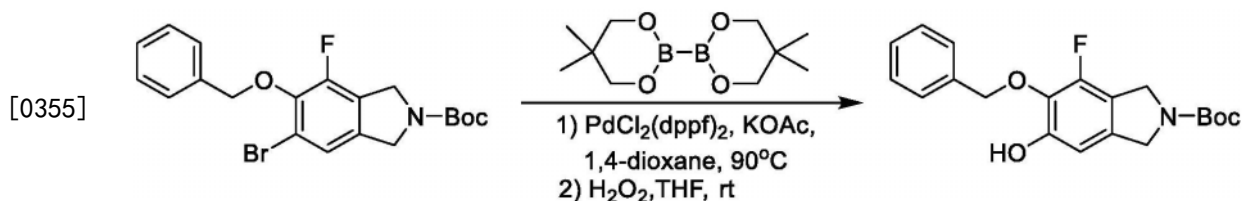
应混合物减压浓缩。残余物溶于EA/MeOH(200mL/10mL),用H₂O(200mL)洗涤。有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并真空蒸发。残余物经色谱柱纯化,用MeOH的DCM(0-5%)洗脱,浓缩,减压干燥,得到6-溴-4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(2.70g,8.1285mmol,66.34%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M-H]⁻=331.950。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.36(s,1H),7.33(s,0.5H),7.32(s,0.5H),4.58(s,1H),4.55(s,1H),4.52(s,1H),4.50(s,1H),1.45(s,9H)。

[0351] 步骤e:5-苄氧基-6-溴-4-氟-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



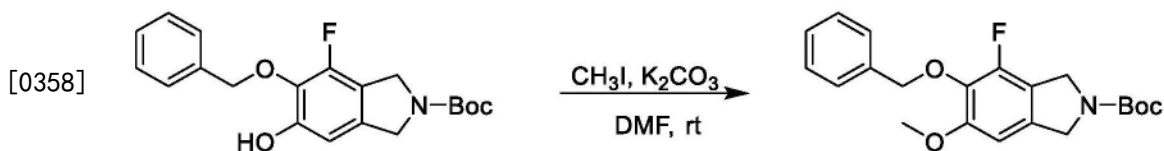
[0353] 0℃将K₂CO₃(2.20g,15.9183mmol)加至6-溴-4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(2.70g,8.1285mmol)的DMF(50mL)溶液中。反应混合物0℃搅拌0.5h后,加入BnBr(1.90g,11.1089mmol),反应混合物20℃搅拌9h,用稀释EA(150mL),用水(150mL)和盐水(2x 150mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物经色谱柱纯化,用乙酸乙酯的正己烷溶液(0-10%)洗脱,浓缩,减压干燥,得到5-苄氧基-6-溴-4-氟-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(3.43g,8.1224mmol,99.93%产率),为白色半固体。LCMS:(ESI,m/z):[M-tBu+ACN]⁺=407.050。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δ 7.54(d,J=7.3Hz,2H),7.45-7.35(m,3H),7.27(s,0.5H),7.20(s,0.5H),5.13(s,2H),4.70(s,1H),4.65(s,2H),4.62(s,1H),1.54(s,9H)。

[0354] 步骤f:5-苄氧基-4-氟-6-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



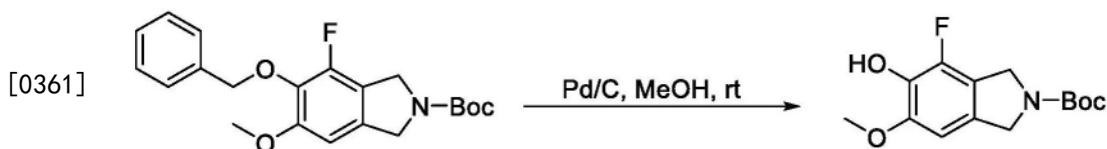
[0356] 20℃将Pd(dppf)Cl₂(1.12g,1.5307mmol)加至5-苄氧基-6-溴-4-氟-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(3.30g,7.8146mmol)、双(新戊基乙醇酸)(5.46g,24.1716mmol)和KOAc(2.32g,23.6392mmol)的1,4-二氧六环(80mL)溶液中。将反应混合物加热至90℃,并在氮气环境下搅拌过夜。反应体系用稀释EA(100mL),并通过硅藻土过滤,减压蒸发滤液。0℃将H₂O₂(88.1974mmol,10mL,30%水溶液)加到残余物和NaHCO₃(11.9038mmol,20mL,5%水溶液)的THF(80mL)混合液中。反应混合物20℃搅拌2h,所得反应混合物用盐水(150mL)和饱和NaHSO₃(100mL)稀释,用EA(200mL)萃取。收集有机相,通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱色谱上纯化,用乙酸乙酯/正己烷(0-10%)洗脱,得到5-苄氧基-4-氟-6-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1.93g,5.3702mmol,68.93%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M-H]⁻=358.100。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δ 7.46-7.36(m,5H),6.62(s,0.5H),6.58(s,0.5H),5.15(s,2H),4.68(s,1H),4.65(s,1H),4.61(s,1H),4.58(s,1H),1.54(s,9H)。

[0357] 步骤g:5-苄氧基-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0359] 0℃将K₂CO₃ (1.18g, 8.5380mmol) 加至5-苄氧基-4-氟-6-羟基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.9g, 5.2867mmol) 的DMF (25mL) 溶液中。所得混合物0℃搅拌30min后, 加入CH₃I (1.12g, 7.8908mmol)。反应混合物20℃搅拌3h, 所得反应混合物用水 (200mL) 稀释, 用EA (200mL) 萃取。分离有机相, 用盐水 (2x 150mL) 洗涤, 收集有机相, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。得到5-苄氧基-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.98g, 5.3024mmol, 产率100%), 为无色油状物, 不经纯化直接用于下一步。LCMS: (ESI, m/z): [M-tBu+ACN]⁺ = 359.150. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ7.39 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

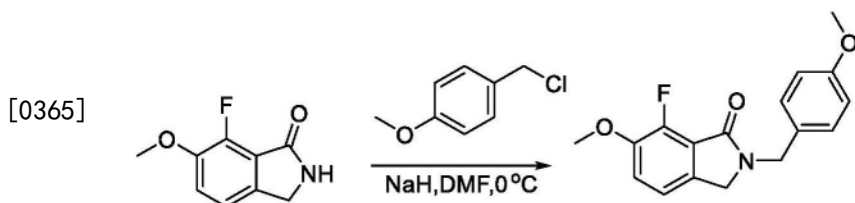
[0360] 步骤h: 4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0362] 20℃将10% Pd/C (1.98g, 含有55% H₂O) 加至5-苄氧基-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.96g, 5.2488mmol) 的MeOH (40mL) 和THF (10mL) 溶液中。H₂环境下, 反应混合物20℃搅拌5h, 用稀释EA (20mL), 并通过硅藻土过滤, 减压蒸发滤液, 残余物在硅胶柱色谱上纯化, 用乙酸乙酯/正己烷 (0-40%) 洗脱, 浓缩, 减压干燥, 得到4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (1.21g, 4.2712mmol, 80.67%产率), 为棕色半固体。LCMS: (ESI, m/z): [M-H]⁻ = 282.100. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ6.58 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0363] 中间体A11: 4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯

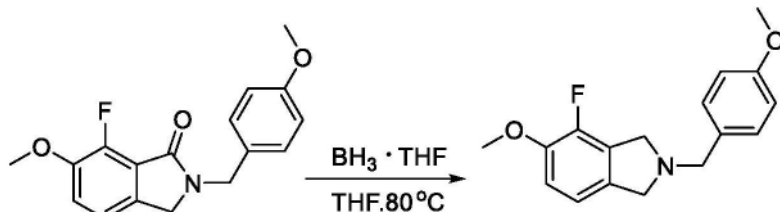
[0364] 步骤a: 7-氟-6-甲氧基-2-[(4甲氧基苄基)甲基]异吲哚啉-1-酮



[0366] N₂环境下, 0℃将4-甲氧基苄基氯 (4.141g, 26.4416mmol) 加至NaH (1.000g, 25.0024mmol) 和7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-1-酮 (4.336g, 23.9342mmol) 的DMF (100mL) 溶液中。反应混合物搅拌3h并自然升温至20℃。20℃加入水 (300mL) 淬灭反应混合物, 用EA (3x 200mL) 萃取, 用盐水 (150mL) 洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/n-Hex (0-100%), 真空浓缩干燥, 得到7-氟-6-甲氧基-2-[(4甲氧基苄基)甲基]异吲哚啉-1-酮 (6.51g, 21.6055mmol, 90.2706%产率), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 302.110. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.39 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

[0367] 步骤b: 4-氟-5-甲氧基-2[(4-甲氧基苄基)甲基]异吲哚啉

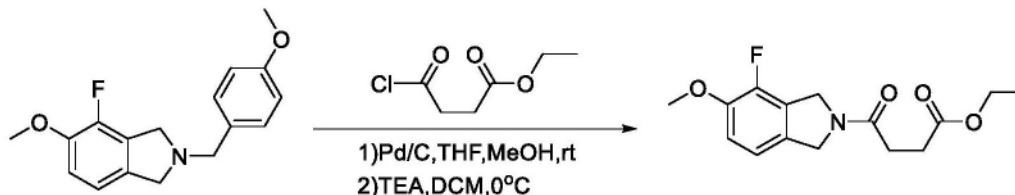
[0368]



[0369] N_2 环境下20℃将硼烷-四氢呋喃复合物(120mL, 120mmol)加至7-氟-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉-1-酮(6.17g, 20.4771mmol)的THF(60mL)溶液中。将反应混合物加热至80℃并搅拌5h。20℃将反应混合物倒入MeOH(300mL)淬灭,并减压蒸发。残余物用MeOH(100mL)稀释。通过过滤收集沉淀物,用MeOH(50mL)洗涤,滤饼真空干燥,得到4-氟-5-甲氧基-2[(4-甲氧基苄基)甲基]异吲哚啉(3.854g, 13.4132mmol, 65.5036%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 288.130$ 。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.41(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.06-6.93(m, 2H), 6.88(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.53-4.37(m, 2H), 4.22-4.08(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

[0370] 步骤c: 4-(4-氟-5-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯

[0371]



[0372] 20℃将Pd/C(2.17g, 2.0391mmol)加至4-氟-5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉(3.36g, 11.6940mmol)的THF(20mL)和MeOH(20mL)溶液中。将反应混合物在 H_2 环境下20℃搅拌过夜。通过过滤收集沉淀物,用MeOH(50mL)洗涤,减压蒸发滤液, N_2 环境下0℃将乙基琥珀酰氯(5.05g, 30.6830mmol)加至残余物和TEA(3.91g, 38.6404mmol)的DCM(50mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌1h。20℃通过加入水(50mL)将反应混合物淬灭,用DCM(3x 50mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/ n -Hex(0-45%),真空浓缩干燥,得到4-(4-氟-5-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(2.619g, 8.8688mmol, 75.8406%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 296.120$ 。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.16-7.09(m, 2H), 4.91(s, 1H), 4.81(s, 1H), 4.64(s, 1H), 4.58(s, 1H), 4.05(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 2.73-2.53(m, 4H), 1.18(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0373] 步骤d: 4-(4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯

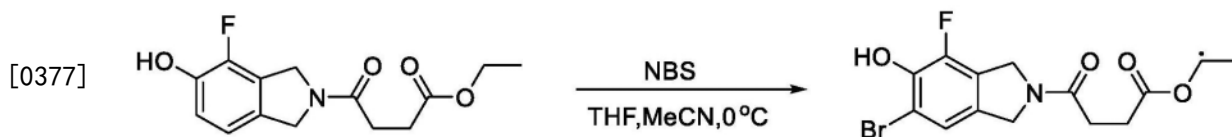
[0374]



[0375] N_2 环境下0℃将三溴化硼(20mL, 20mmol)加至4-(4-氟-5-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(2.597g, 8.7943mmol)的DCM(40mL)溶液中。将反应混合物20℃搅拌2h,加入EtOH(100mL)淬灭反应混合物,减压蒸发,用 H_2O (200mL)稀释,用EA(2x 100mL)萃取,用盐水(100mL)洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发,得到4-(4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(2.408g, 8.5609mmol, 97.3461%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z):

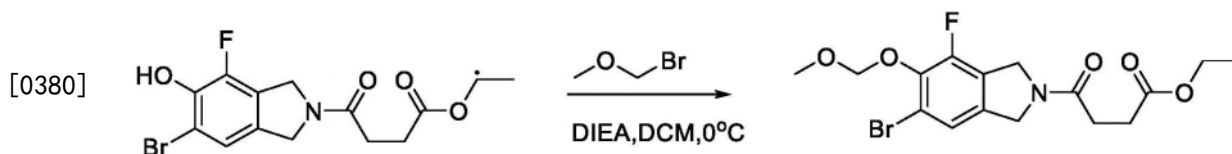
z) : $[M+H]^+ = 282.110$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 6.99-6.85 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66-2.53 (m, 4H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0376] 步骤e: 4-(6-溴-4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



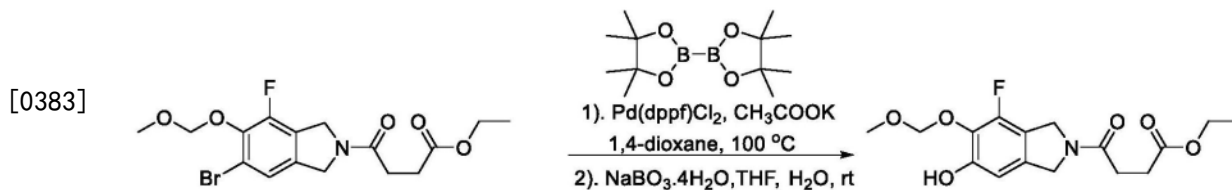
[0378] N_2 环境下, $0^\circ C$ 将NBS (1.194g, 6.7085mmol) 加至4-(4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (2.106g, 7.4872mmol) 的MeCN (20mL) 和THF (20mL) 溶液中。将反应混合物搅拌2h并自然升温至 $20^\circ C$ 。通过过滤收集沉淀物。滤饼真空干燥, 得到4-(6-溴-4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (2.84g, 7.8851mmol, 105.3134%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 359.010$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 7.36 (s, 0.5H), 7.35 (s, 0.5H), 4.87 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.14-3.97 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.70-2.52 (m, 4H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0379] 步骤f: 4-(6-溴-4-氟-5-(甲氧基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0381] N_2 环境下, $0^\circ C$ 将溴甲基甲醚 (1.20g, 9.6028mmol) 加至4-(6-溴-4-氟-5-羟基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (2.23g, 6.1914mmol) 和DIEA (2.55g, 19.7304mmol) 的DCM (50mL) 溶液中。反应混合物搅拌2h并自然升温至 $20^\circ C$ 。 $20^\circ C$ 通过加水 (50mL) 淬灭, 用DCM (3x 50mL) 萃取, 用盐水 (50mL) 洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA) (0-50%), 真空浓缩干燥, 得到4-(6-溴-4-氟-5-(甲氧基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (1.809g, 4.4752mmol, 72.2806%产率), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 403.140$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (s, 0.5H), 7.51 (s, 0.5H), 5.16 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.05 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.72-2.53 (m, 4H), 1.24-1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

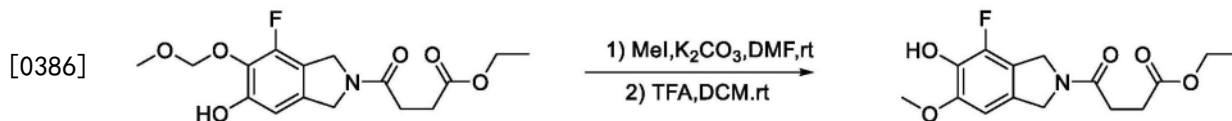
[0382] 步骤g: 4-(4-氟-6-羟基-5-(甲氧基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0384] N_2 环境下, $20^\circ C$ 将Pd (dppf) Cl_2 (0.228g, 311.6016 μ mol), 联硼酸频那醇酯 (1.170g, 4.6074mmol) 和醋酸钾 (0.743g, 7.5706mmol) 加至4-(6-溴-4-氟-5-(甲氧基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (0.735g, 1.8183mmol) 的1,4-二氧六环 (20mL) 溶液中。将反应混合物加热至 $100^\circ C$ 并搅拌12h。 $20^\circ C$ 通过加水 (150mL) 淬灭反应混合物, 用EA (3x 150mL) 萃取, 用盐水 (50mL) 洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。 N_2 环境下, $20^\circ C$ 将过硼酸钠 (0.91g, 5.9145mmol) 加至残余物的THF (10mL) 和 H_2O (10mL) 溶液中。反应混合物 $20^\circ C$ 搅拌

1h,减压蒸发,残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O (0.1%FA) (0-38%),真空浓缩干燥,得到4-(4-氟-6-羟基-5-(甲氧基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.365g,1.0693mmol,30.1334%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=342.130。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.97(s,1H),6.68(s,1H),5.04(s,2H),4.80(s,1H),4.76(s,1H),4.55(s,1H),4.53(s,1H),4.05(q,J=7.2Hz,2H),3.47(s,3H),2.67-2.51(m,4H),1.18(t,J=7.2Hz,3H)。

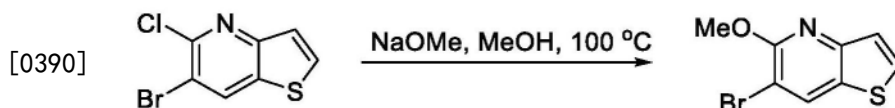
[0385] 步骤h:4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0387] N₂环境下,20℃将碘甲烷(0.345g,2.4306mmol)加至碳酸钾(0.448g,3.2415mmol)和4-(4-氟-6-羟基-5-(甲氧基甲氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸酯(0.328g,960.9441 μ mol)的DMF(10mL)的混合液。20℃反应混合物搅拌1h。20℃通过加入水(50mL)将反应体系淬灭,用DCM(3x 50mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。N₂环境下20℃将三氟乙酸(2mL)加至残留物(0.446g,1.2551mmol)的DCM(5mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h,减压蒸发,残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O (0-80%),真空浓缩干燥,得到4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.274g,880.1663 μ mol,70.1286%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=312.12。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.17(s,1H),6.83(s,0.5H),6.80(s,0.5H),4.82(s,1H),4.77(s,1H),4.57(s,1H),4.54(s,1H),4.05(q,J=7.2Hz,2H),3.80(d,J=2.0Hz,3H),2.68-2.51(m,4H),1.18(t,J=7.2Hz,3H)。

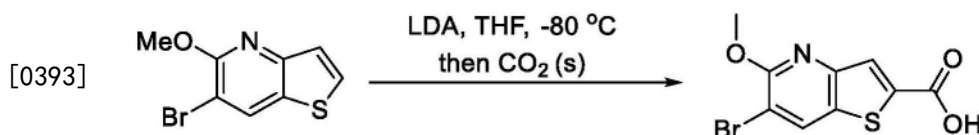
[0388] 中间体A12:4-(6-羟基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯

[0389] 步骤a:6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶



[0391] 向6-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(1.0g,4.0mmol)的MeOH(6mL)溶液中加入NaOMe(9.3ml,40mmol)。在N₂环境下、微波照射升温至100℃搅拌1h。加入1N柠檬酸(80mL),然后用EtOAc(70mL x 3)萃取。合并的有机溶液用Na₂SO₄干燥,浓缩,得到呈棕色固体的6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶(1.0g,4.0mmol,99%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.75(d,J=0.5Hz,1H),8.08(d,J=5.5Hz,1H),7.42(dd,J=5.5,0.5Hz,1H),3.98(s,3H)。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=244.0。

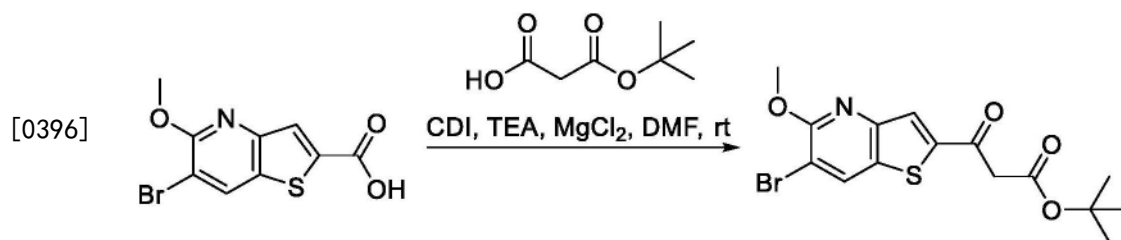
[0392] 步骤b:6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲酸



[0394] 在-80℃向6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶(5.0g,20.0mmol)的THF(200mL)溶液中加入LDA(20ml,40mmol)。将反应混合物在-80℃在N₂环境下搅拌30分钟。然后将溶液倒在CO₂固体上。将反应混合物搅拌约1小时。加入1N HCl(50mL)和水(200ml),然后用EtOAc(70mL x 3)萃取。合并的有机溶液用Na₂SO₄干燥,浓缩,得到6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]

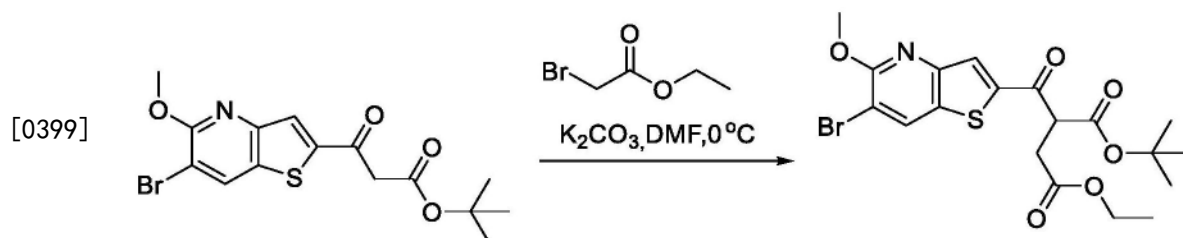
吡啶-2-羧酸(4.9g,17.0mmol,85%收率),为棕色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.84(s,1H),7.92(s,1H),4.00(s,3H)。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=287.9。

[0395] 步骤c:3-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯e



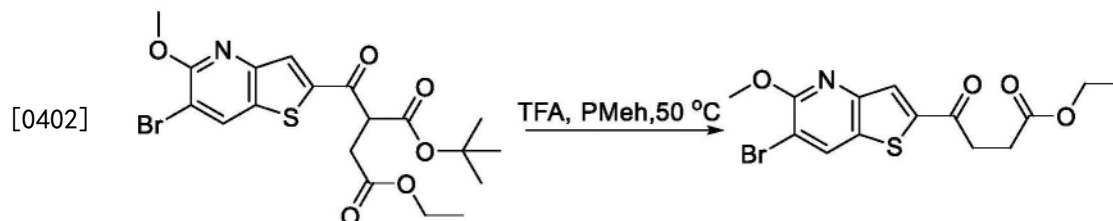
[0397] 向6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(4.9g,17.0mmol)的DMF(147mL)溶液中加入CDI(5.5g,34.0mmol)。在N₂环境下于室温搅拌2小时,加入3-叔丁氧基-3-氧代丙酸(5.5g,34.0mmol)、TEA(5.2g,51.0mmol,3.0eq)和MgCl₂(3.3g,34.0mmol),然后在室温搅拌过夜。加入NaHCO₃溶液(200mL),然后用EtOAc(200mL x 3)萃取。合并的有机溶液用Na₂SO₄干燥,浓缩得到残余物,通过柱色谱柱(石油醚/乙酸乙酯=20:1)纯化得到3-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯(5.0g,12.9mmol,62%产率),为黄色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.87(s,1H),8.33(s,1H),4.17(s,2H),4.01(s,3H),1.40(s,9H)。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=386.0。

[0398] 步骤d:1-(叔丁基)4-乙基2-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羰基)琥珀酸酯



[0400] 0°C下向3-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯(3.0g,7.8mmol)的DMF(60mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.8g,12.5mmol)和溴乙酸乙酯(1.3g,78mmol)。将反应混合物在N₂环境下在0°C搅拌5小时。加入NaHCO₃溶液(100mL),然后用EtOAc(100mL x 3)萃取。合并的有机溶液用Na₂SO₄干燥,浓缩得到残余物,通过柱色谱柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=20:1)得到1-(叔丁基)4-乙基2-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羰基)琥珀酸酯(3.3g,7.0mmol,89%产率),为白色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.89(s,1H),8.47(s,1H),5.00(t,J=7.3Hz,1H),4.12-3.93(m,5H),2.94(t,J=7.3Hz,2H),1.31(d,J=4.5Hz,9H),1.13(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=472.0。

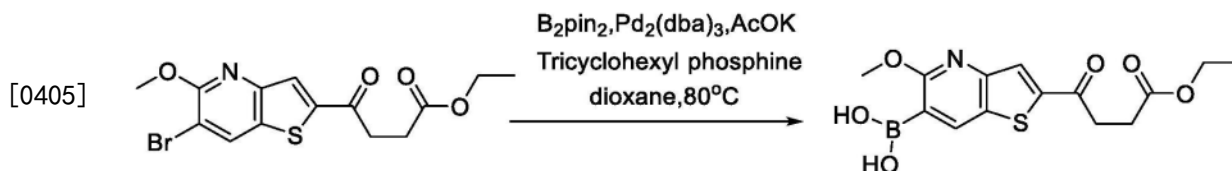
[0401] 步骤e:4-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0403] 向1-(叔丁基)4-乙基2-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羰基)琥珀酸酯

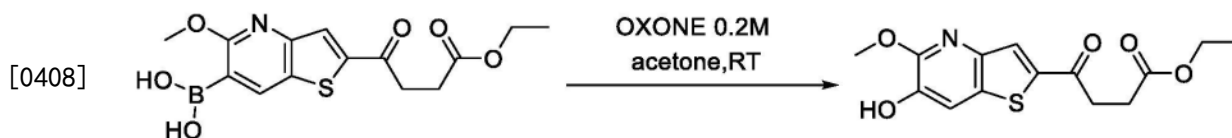
(3.3g, 7.0mmol) 的 PhMe (66mL) 中的溶液) 中加入 TFA (33mL)。N₂ 环境下 50℃ 搅拌 1.5 小时, 浓缩溶液得到残余物, 得到的固体用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 研制得到粗品 4-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (2.2g, 5.9mmol, 84% 收率), 为棕色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.11-3.98 (m, 5H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=372.0。

[0404] 步骤 f: (2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 硼酸



[0406] 将 4-(6-溴-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (1.6g, 4.3mmol)、B₂Pin₂ (1.4g, 5.3mmol)、AcOK (688mg, 将 6.9mmol)、Pd₂(dba)₃ (112mg, 0.1mmol) 和三环己基膦 (128mg, 0.43mmol) 置于反应瓶中。将瓶子抽真空并用氩气填充 3 次。然后在室温下加入二氧六环 (32mL)。将混合物在 80℃ 搅拌 1h。向反应混合物中加入水 (50mL), 用 EtOAc (3×50mL) 萃取, 合并的有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。将溶液浓缩, 得到 (2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 硼酸 (3.2g) 粗残余物。不经任何进一步纯化用于下一步骤。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=338.1。

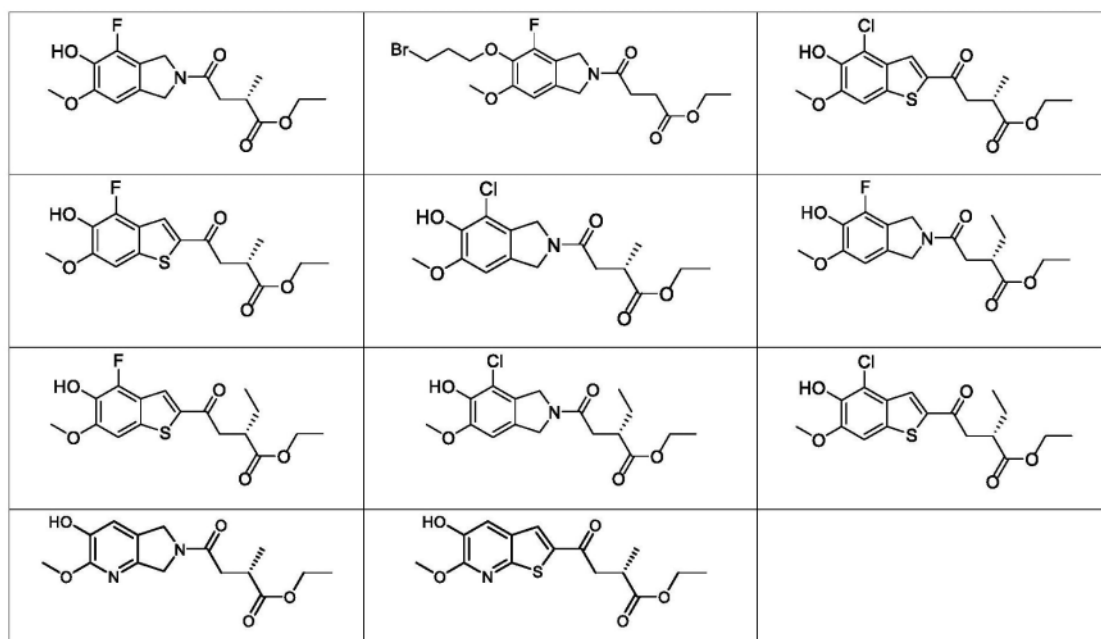
[0407] 步骤 g: 4-(6-羟基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0409] 向 (2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 硼酸 (3.2g, 4.3mmol) 的丙酮 (48mL) 溶液中加入 OXONE (36mL, 6.5mmol)。在室温下搅拌 2h。加入 NaHSO₃ 溶液 (120mL), 在室温搅拌 1h, 用 EtOAc (3×30mL) 萃取, 将合并的有机相用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。将溶液浓缩得到粗残余物, 通过柱色谱柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1 至 5:1) 得到 4-(6-羟基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (340mg, 1.1mmol, 25% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.05 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), ~3.30-3.31 (br, 2H), 2.65 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=310.1。

[0410] 采用上述步骤或改进的步骤, 用相应的起始原料和中间体合成以下中间体:

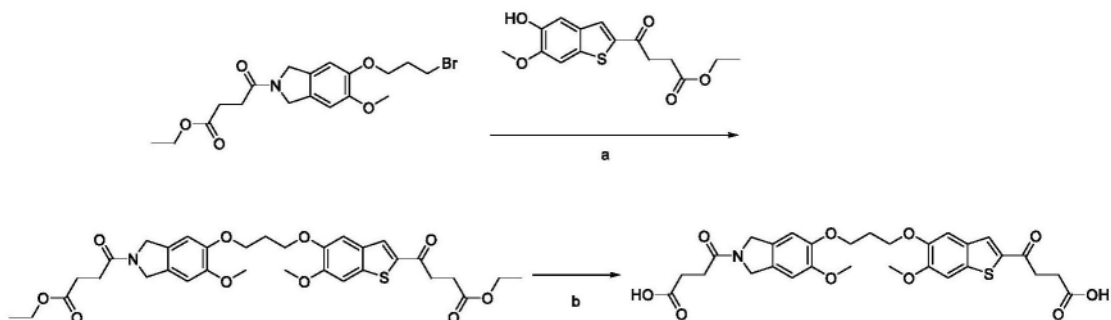
[0411]



[0412] 实施例1

[0413] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0414]



[0415] 步骤a: 20℃将碳酸钾(0.240g, 1.7365mmol)加至4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.240g, 579.3045μmol)和4-(5-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.169g, 576.1737μmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌3小时。减压蒸发反应混合物, 浓缩并用EA(500mL)稀释, 用NaHCO₃ aq. (2x 300mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/Hept(0-100%), 浓缩并真空干燥。得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.147g, 229.0694μmol, 产率62.8484%), 为黄色固体。

[0416] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.18(s, 1H), 7.61(d, J=1.9Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 6.98(dd, J=15.7, 11.9Hz, 2H), 4.73(d, J=9.4Hz, 2H), 4.52(s, 2H), 4.17(dd, J=30.4, 7.5Hz, 4H), 4.05(qd, J=7.1, 3.4Hz, 4H), 3.86(d, J=1.6Hz, 3H), 3.75(d, J=2.0Hz, 3H), 2.70-2.53(m, 6H), 2.30-2.15(m, 2H), 1.24-1.11(m, 6H)。

[0417] 步骤b: 20℃将LiOH(0.022g, 918.6456μmol)添加到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸的四氢呋喃(10mL)和水(2mL)溶液中。将反应混合物搅拌2小时, 减压蒸发, 并用水稀

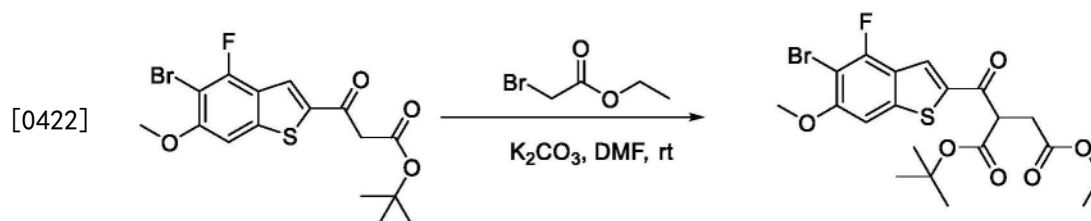
释并用HCl (1M) 调节pH=3。过滤沉淀,滤饼用水 (20mL) 洗涤,在60℃真空干燥。得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸 (0.119g, 203.2031 μ mol, 产率90.5562%), 为黄色固体。

[0418] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67-7.55 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (dd, $J=16.6, 12.5\text{Hz}$, 2H), 4.73 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.18 (ddd, $J=23.1, 13.6, 6.3\text{Hz}$, 4H), 3.86 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 3.75 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 3.25 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.30-2.11 (m, 2H)。

[0419] 实施例2

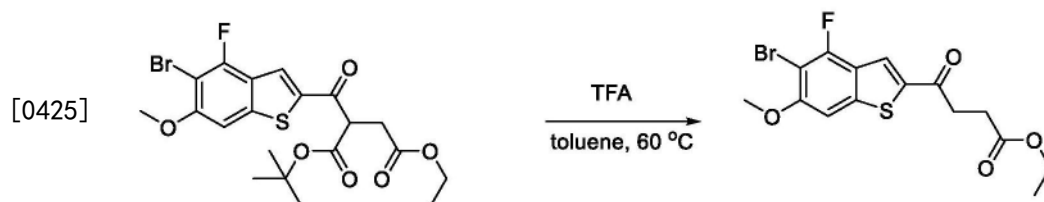
[0420] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸

[0421] 步骤a: 01-叔丁基04-乙基2-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基)丁二酸酯

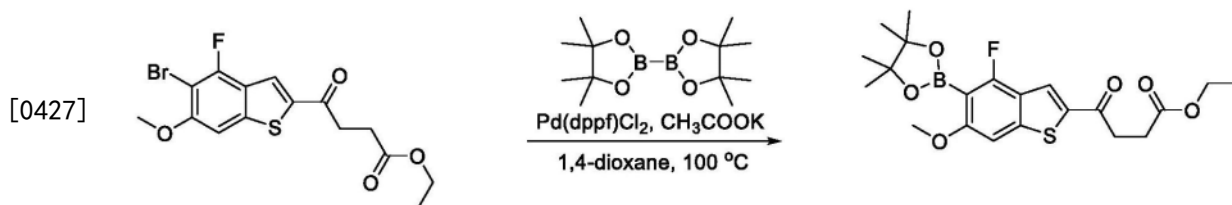


[0423] 20℃向3-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-3-氧代-丙酸叔丁酯 (1.58g, 3.9180mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 搅拌溶液中加入 K_2CO_3 (1.10g, 7.9592mmol) 和溴乙酸乙酯 (0.72g, 4.3114mmol)。将所得混合物在氮气环境下于20℃搅拌2小时。浓缩反应混合物,用EA (200mL) 稀释,用水 (100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱纯化,洗脱梯度为0至100%乙酸乙酯/庚烷,真空浓缩干燥,得到01-叔丁基04-乙基2-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基)丁二酸酯 (1.925g, 3.9338mmol, 100.4016%产率),为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=489.030$ 。

[0424] 步骤b: 4-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯

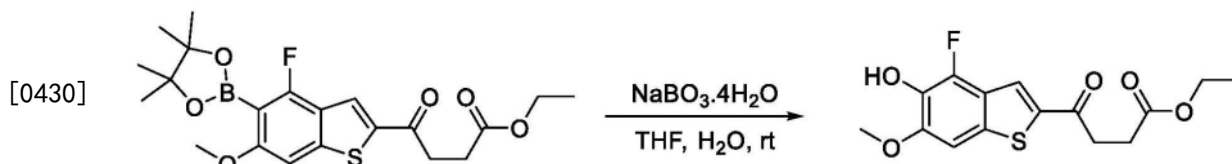


[0426] 20℃将三氟乙酸 (2mL) 加至01-叔丁基04-乙基2-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基)丁二酸酯 (1.85g, 3.7805mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中。反应混合物60℃搅拌2h。减压蒸发,残余物浓缩,用DCM (200mL) 稀释,用 NaHCO_3 aq (2x 100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱纯化,洗脱梯度为0至100%乙酸乙酯/庚烷,真空浓缩干燥,得到4-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯 (0.727g, 1.8678mmol, 49.4050%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=388.978$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.06 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.39 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。步骤c: 4-(4-氟-6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



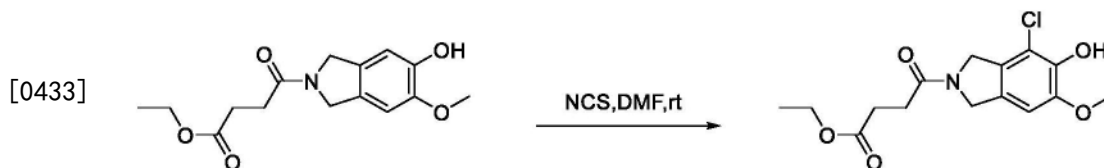
[0428] 20℃将Pd(dppf)Cl₂ (0.15g, 205.0010μmol) 加至醋酸钾(0.60g, 6.1136mmol), 联硼酸频那醇酯(0.97g, 3.8198mmol) 和4-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.72g, 1.8498mmol) 的1,4-二氧六环(30mL) 混合液中。反应混合物在N₂环境下100℃搅拌20h。减压蒸发, 残余物浓缩, 用EA(200mL) 稀释, 用NaHCO₃ aq (2x 100mL) 和盐水(100mL) 洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶柱纯化, 洗脱梯度为0至100%乙酸乙酯/庚烷, 真空浓缩干燥, 得到4-(4-氟-6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.38g, 870.9586μmol, 47.0845%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=437.153.

[0429] 步骤d: 4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0431] 20℃将过硼酸钠四水合物(0.21g, 1.3649mmol) 加至乙基4-(4-氟-6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸的四氢呋喃(10mL) 和水(10mL)。反应混合物20°搅拌1h。将反应混合物浓缩, 用DCM(100mL) 稀释, 用NaHCO₃ aq (2x 500mL) 和盐水(50mL) 洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化MeOH/DCM(0-5%), 真空浓缩干燥, 得到4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.263g, 805.9094μmol, 产率92.5313%), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=327.062. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.53(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.47(s, 1H), 4.06(q, J=7.1Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.39-3.34(m, 2H), 2.69-2.60(m, 2H), 1.17(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0432] 步骤e: 4-(4-氯-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0434] 氮气环境下, 0℃将NCS(0.105g, 786.3231μmol) 加至4-(5-羟基-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.205g, 698.9090μmol) 的DMF(10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌12h并自然升温至20℃。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0-25%), 真空浓缩干燥, 得到4-(4-氯-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.148g, 451.5507μmol, 产率64.6079%), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=328.100. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.41(s, 1H), 6.97(s, 0.5H), 6.95(s, 0.5H), 4.81(s, 1H), 4.76(s, 1H), 4.59(s, 1H), 4.51(s, 1H), 4.05(q, J=7.2Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 2.69-2.53(m, 4H), 1.18(t, J=

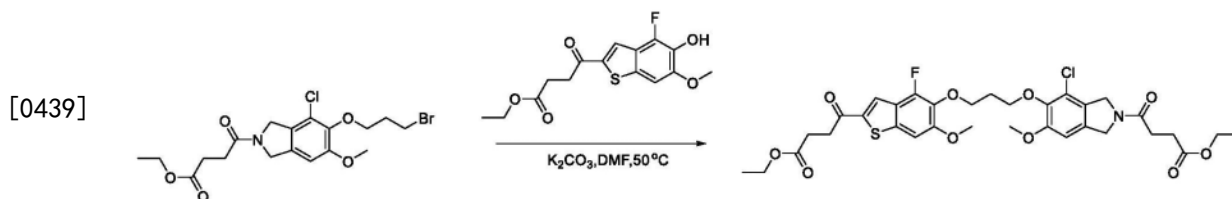
7.2Hz, 3H)。

[0435] 步骤f: 4-[5-(3-溴丙氧基)-4-氯-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基]-4-氧代丁酸乙酯



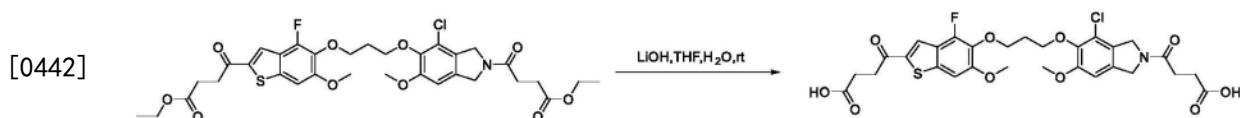
[0437] 氮气环境下, 20℃将1,3-二溴丙烷(0.495g, 2.4519mmol)加至 K_2CO_3 (0.199g, 1.4399mmol), 乙基4-(4-氯-5-羟基-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸(0.149g, 454.6023 μ mol)的DMF(5mL)混合液中。反应混合物20℃搅拌4h。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA)(0-50%), 真空浓缩干燥, 得到4-(5-(3-溴丙氧基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.163g, 363.2433 μ mol, 79.9035%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 448.040$. 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.10(s, 0.5H), 7.08(s, 0.5H), 4.87(s, 1H), 4.79(s, 1H), 4.64(s, 1H), 4.53(s, 1H), 4.06-4.02(m, 4H), 3.83(d, J=2.4Hz, 3H), 3.78-3.70(m, 2H), 2.71-2.53(m, 4H), 2.23-2.20(m, 2H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0438] 步骤g: 4-(5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0440] 氮气环境下, 20℃将 K_2CO_3 (0.115g, 832.0942 μ mol)加至4-(5-(3-溴丙氧基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.068g, 151.5371 μ mol)、4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.049g, 150.1504 μ mol)的DMF(3mL)溶液中。反应混合物50℃搅拌4h。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA)(0-60%), 浓缩, 冻干干燥, 得到4-(5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.040g, 57.6234 μ mol, 产率38.0259%), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 694.180$. 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.31(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.07(s, 0.5H), 7.04(s, 0.5H), 4.84(s, 1H), 4.73(s, 1H), 4.62(s, 1H), 4.49(s, 1H), 4.29(t, J=6.0Hz, 2H), 4.17(t, J=6.0Hz, 2H), 4.10-4.01(m, 4H), 3.89(s, 3H), 3.80(d, J=2.0Hz, 3H), 3.40-3.34(m, 2H), 2.72-2.53(m, 6H), 2.09-2.06(m, 2H), 1.22-1.15(m, 6H)。

[0441] 步骤h: 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸



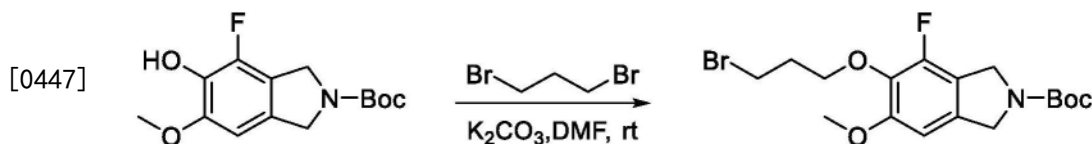
[0443] 20℃将LiOH(0.048g, 2.0043mmol)加至4-(5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁

酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.027g, 38.8958 μ mol)的THF(1mL)和水(1mL)溶液中。将反应混合物20℃搅拌1h。用HCl(1mol/L)将反应混合物调节至pH=3,将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-52%),浓缩,通过冻干法干燥,得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸(0.017g, 26.6434 μ mol, 产率69.6846%),为白色固体。LCMS:(ESI, m/z): [M+H]⁺=638.150. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.2(s, 2H), 8.29(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.07(s, 0.5H), 7.03(s, 0.5H), 4.83(s, 1H), 4.72(s, 1H), 4.62(s, 1H), 4.49(s, 1H), 4.32-4.25(m, 2H), 4.17(t, J=6.1Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.80(d, J=1.7Hz, 3H), 3.30-3.27(m, 2H), 2.61-2.55(m, 4H), 2.48-2.46(m, 2H), 2.09-2.06(m, 2H)。

[0444] 实施例3

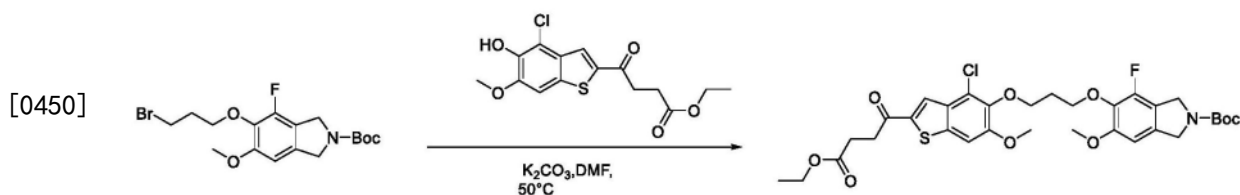
[0445] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0446] 步骤a: 5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0448] 向4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.50g, 1.7649mmol)的DMF(10mL)溶液中,加入1,3-二溴丙烷(2.48g, 12.2841mmol)和K₂CO₃(0.71g, 5.1373mmol)。反应混合物20℃搅拌3h,用乙酸乙酯(200mL)稀释,并依次用水(2x 100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。有机相经Na₂SO₄干燥,过滤蒸发得到粗产物。粗产物在硅胶柱上纯化,洗脱梯度为0%-100%乙酸乙酯/庚烷,得到5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.637g, 1.5757mmol, 89.2763%产率),为白色固体。LCMS:(ESI, m/z): [M+H]⁺=331.100.

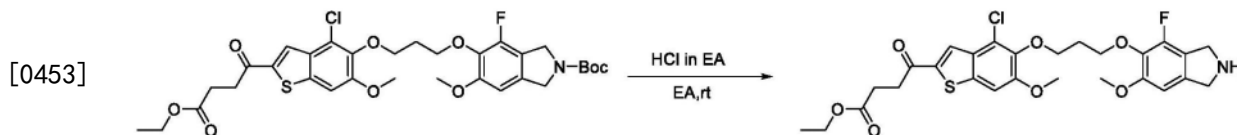
[0449] 步骤b: 5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0451] N₂环境下20℃将K₂CO₃(0.166g, 1.2011mmol)加至4-(4-氯-5-羟基-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.147g, 428.8290 μ mol)和5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.173g, 427.9318 μ mol)的DMF(5mL)溶液中。反应混合物50℃搅拌3h。将反应混合物在C18柱ACN/H₂O(0.1%FA)(0-75%)上纯化,真空浓缩干燥,得到5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.138g, 207.1598 μ mol, 48.3083%产率),为黄色固体。LCMS:(ESI, m/z): [M+H]⁺=666.190. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21(s, 1H), 7.74(s, 1H), 6.89(s, 0.5H), 6.87(s, 0.5H), 4.53(s, 4H), 4.21(d, J=6.2, 4H), 4.06(q, J=7.1Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.77(d, J=3.7Hz, 3H), 3.39(t, J=6.4Hz, 2H), 2.66(t, J=6.3Hz, 2H),

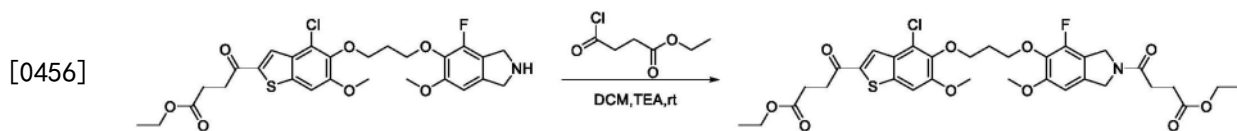
2.11-2.09(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0452] 步骤c: 4-(4-氯-5-(3-((4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



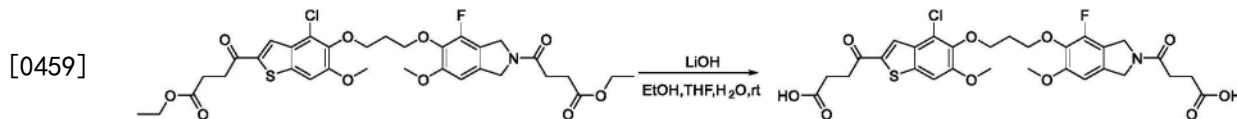
[0454] 20℃将HCl(5mL, 20mmol, 4M的EA溶液)加至5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.117g, 175.6356 μ mol)的EA(5mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h, 减压蒸发, 得到4-(4-氯-5-(3-((4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.182g, 321.5338 μ mol, 183.0687%产率), 为棕色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=566.130. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34(s, 2H), 8.22(s, 1H), 7.75(s, 1H), 6.97(s, 1H), 4.49(s, 2H), 4.46(s, 2H), 4.23-4.20(m, 4H), 4.06(q, J=7.1Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.79(s, 3H), 2.67(t, J=6.3Hz, 2H), 2.09-2.11(m, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0455] 步骤d: 4-(5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0457] N₂环境下, 20℃将乙基琥珀酰氯(0.097g, 589.3557 μ mol)加至4-(4-氯-5-(3-((4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.167g, 295.0337 μ mol)和TEA(0.164g, 1.6207mmol)的DCM(5mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌1h, 减压蒸发, 残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-60%), 浓缩, 通过冻干法干燥, 得到4-(5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.081g, 116.6874 μ mol, 39.5505%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=694.180. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.22(s, 1H), 7.74(d, J=2.2Hz, 1H), 6.91(s, 0.5H), 6.89(s, 0.5H), 4.81(s, 1H), 4.80(s, 1H), 4.57(s, 2H), 4.22(q, J=5.9Hz, 4H), 4.09-4.03(m, 4H), 3.90(d, J=1.1Hz, 3H), 3.78(d, J=2.5Hz, 3H), 3.40(s, 2H), 2.70-2.58(m, 4H), 2.57-2.53(m, 2H), 2.15-2.04(m, 2H), 1.26-1.14(m, 6H)。

[0458] 步骤e: 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸



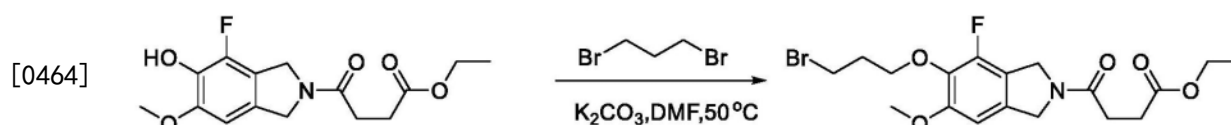
[0460] 20℃将LiOH(0.045g, 1.8790mmol)加至4-(5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.044g, 63.3858 μ mol)的THF(2mL)、H₂O(2mL)和乙醇(1mL)溶液中。将反应混合物20℃搅拌1h, 用HCl(1mol/L)调节pH=3, 减压蒸发, 残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%

FA) (0-52%), 浓缩, 通过冻干法干燥, 得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸(0.032g, 50.1523 μ mol, 79.1223%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=638.120. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19(s, 1H), 7.73(s, 1H), 6.91(s, 0.5H), 6.88(s, 0.5H), 4.79(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.25-4.19(m, 4H), 3.90(s, 3H), 3.78(d, J=1.7Hz, 3H), 3.33(t, J=12.0Hz, 2H), 2.63-2.54(m, 4H), 2.49-2.45(m, 2H), 2.15-2.04(m, 2H)。

[0461] 实施例4

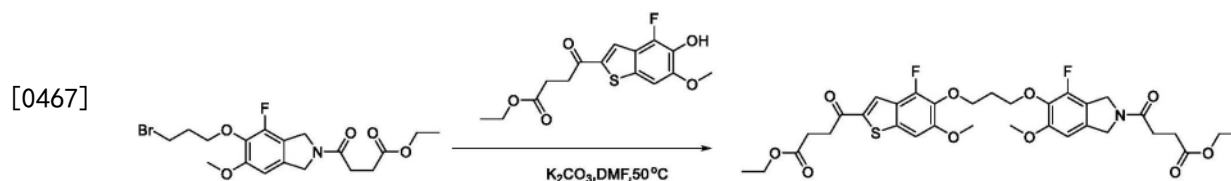
[0462] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0463] 步骤a: 4-(5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



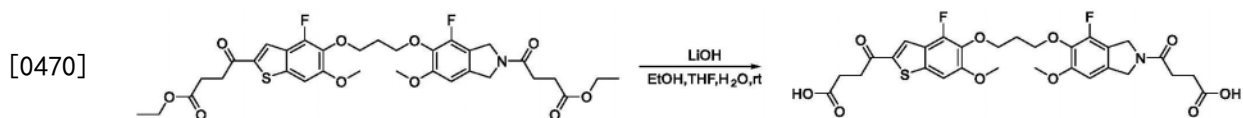
[0465] 20℃将1,3-二溴丙烷(0.708g, 3.5069mmol)加至4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.217g, 697.0656 μ mol)和碳酸钾(0.346g, 2.5035mmol)的DMF(5mL)的混合液中。20℃反应混合物搅拌3h。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-45%), 真空浓缩干燥, 得到4-(5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.211g, 488.1091 μ mol, 70.0234%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=432.070。

[0466] 步骤b: 4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0468] N₂环境下, 20℃将碳酸钾(0.079g, 571.6126 μ mol)加至4-(5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.070g, 161.9319 μ mol)和4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.065g, 199.1791 μ mol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)的溶液中。将反应混合物在50℃搅拌过夜。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-70%), 浓缩, 通过冻干法干燥, 得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.056g, 82.6315 μ mol, 51.0285%产率), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=678.210. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31(s, 1H), 7.56(s, 1H), 6.89(s, 0.5H), 6.86(s, 0.5H), 4.78(s, 2H), 4.56(s, 1H), 4.54(s, 1H), 4.25(t, J=6.0Hz, 2H), 4.19(t, J=6.0Hz, 2H), 4.09-4.02(m, 4H), 3.88(s, 3H), 3.77(d, J=2.0Hz, 3H), 3.36(t, J=6.4Hz, 2H), 2.70-2.51(m, 6H), 2.10-1.99(m, 2H), 1.22-1.14(m, 6H)。

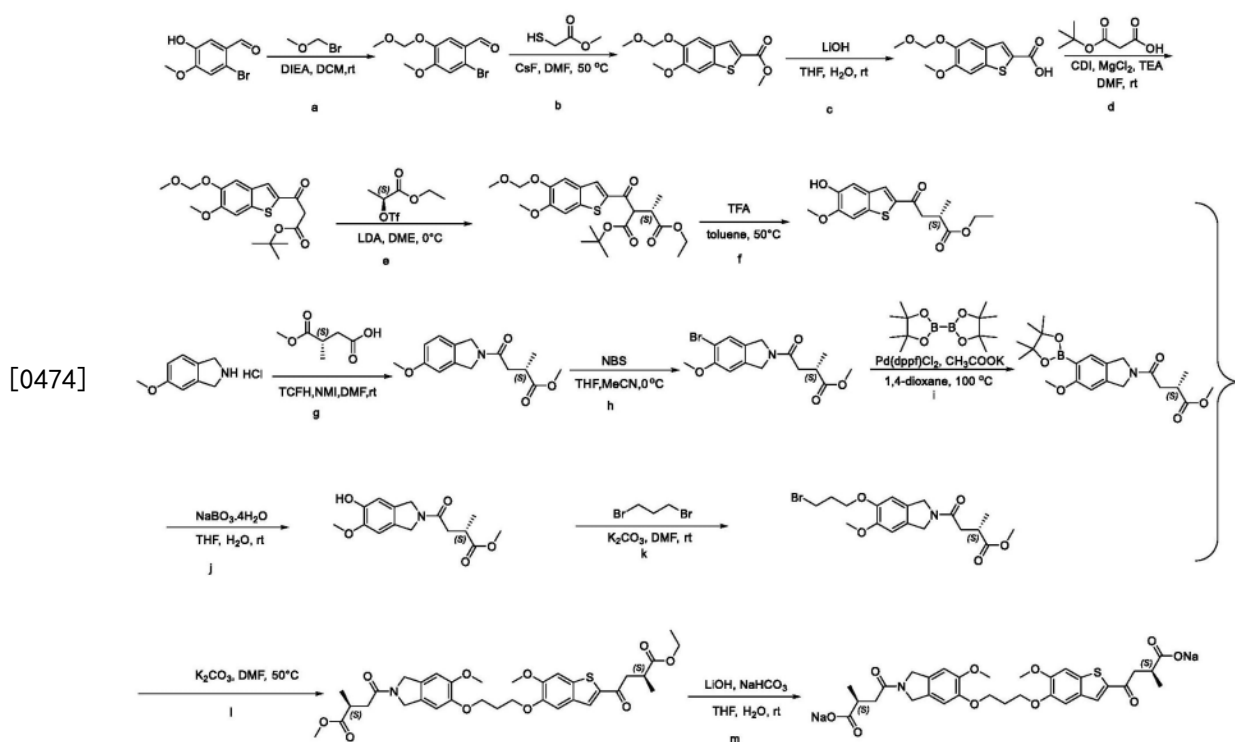
[0469] 步骤c: 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸



[0471] 20℃将LiOH(0.043g, 1.7955mmol)加至4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.039g, 57.5469μmol)的THF(2mL), H₂O(2mL)和Ethanol(1mL)的溶液中。将反应混合物在20℃搅拌过夜。用HCl(aq., 1M)将反应混合物调节至pH=3, 减压蒸发, 残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-50%), 真空浓缩干燥, 得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸(0.012g, 19.3050μmol, 33.5465%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=622.150. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.16(s, 2H), 8.29(s, 1H), 7.56(s, 1H), 6.90(s, 0.5H), 6.86(s, 0.5H), 4.77(s, 2H), 4.56(s, 1H), 4.55(s, 1H), 4.29-4.15(m, 4H), 3.88(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.31-3.29(m, 2H), 2.63-2.53(m, 4H), 2.50-2.46(m, 2H), 2.10-1.99(m, 2H)。

[0472] 实施例5

[0473] (S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸二钠



[0475] 步骤g: 25℃下, 将NMI(7.96g, 96.9507mmol)添加到TCFH(8.11g, 28.9045mmol)和(S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酸(2.81g, 19.2280mmol)的DMF(100mL)溶液中。在20℃下搅拌反应混合物10min。25℃下将5-甲氧基异吲哚啉盐酸盐(4.99g, 26.8785mmol)添加到溶液中。反应混合物在25℃下搅拌2小时。浓缩并用H₂O(200mL)稀释反应混合物, 用EA(2x 200mL)萃取并用盐水(100mL)洗涤。有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤并减压蒸发。残渣在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-55%)。浓缩并真空干燥。得到黄色固体(2S)-4-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯(3.49g, 12.5850mmol, 65.4512%产率)。LCMS: (ESI, m/z):

$[M+H]^+ = 278.130.1$ ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.23 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.75 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 0.5H), 2.49-2.45 (m, 0.5H), 1.18-1.14 (m, 3H)。

[0476] 步骤h: 0℃下, 将NBS (3.717g, 20.8839mmol) 添加到 (2S)-4-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯 (3.426g, 12.3542mmol) 的THF (30mL) 和MeCN (30mL) 溶液中。在25℃下搅拌反应混合物3h。浓缩并用DCM (200mL) 稀释反应混合物, 用 H_2O (100mL), KHCO_3 (aq) (2x 100mL) 和盐水 (100mL) 依次洗涤。有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压蒸发。残渣在硅胶柱上纯化EA/正己烷 (0-60%)。浓缩并真空干燥。获得黄色固体 (2S)-4-(5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯 (3.02g, 8.4781mmol, 68.6255% 产率)。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 356.040$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 0.5H), 7.55 (s, 0.5H), 7.14 (s, 0.5H), 7.09 (s, 0.5H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 1.15 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0477] 步骤i: 在25℃下, 将乙酸钾 (2.81g, 28.6319mmol) 添加到 (2S)-4-(5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯 (3.00g, 8.4220mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (0.74g, 1.0113mmol) 和联硼酸频那醇酯 (3.18g, 12.5228mmol) 的1,4-二氧六环 (100mL) 混合物中。将反应混合物加热至100℃并搅拌过夜。用EA (200mL) 稀释反应混合物, 过滤, 用EA (1x100mL) 洗涤。滤液在减压下蒸发。残渣在硅胶柱上纯化EA/正己烷 (0-50%)。浓缩并真空干燥。获得棕色固体 (2S)-4-[5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)异吲哚啉-2-基]-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯 (2.38g, 5.9017mmol, 70.0746% 产率)。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 404.222$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (s, 0.5H), 7.46 (s, 0.5H), 6.97 (s, 0.5H), 6.93 (s, 0.5H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 1.15 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0478] 步骤j: 在25℃下, 将四水过硼酸钠 (0.80g, 5.1995mmol) 添加到 (2S)-4-[5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并呋喃-2-基)异吲哚啉-2-基]-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯 (1.99g, 4.9346mmol) 的THF (25mL) 和 H_2O (25mL) 溶液中。在25℃下搅拌反应混合物1h。浓缩并用 H_2O (200mL) 稀释, 用DCM (3x 100mL) 萃取, 用盐水 (100mL) 洗涤。有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压蒸发。残渣在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0-40%)。浓缩并真空干燥。获得白色固体 (2S)-4-(5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯 (1.23g, 4.1935mmol, 84.9809% 产率)。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 294.130$ 。

[0479] 步骤k: 在25℃下, 将碳酸钾 (0.462g, 3.3428mmol) 加入到 (2S)-4-(5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯 (0.311g, 1.0603mmol) 和1,3-二溴丙烷 (1.158g, 5.7359mmol) 的DMF (20mL) 溶液中。在25℃下搅拌反应混合物3h。在C18柱上纯化反应混合物ACN/ H_2O (0-45%)。浓缩并真空干燥。获得无色油状物 (2R)-4-[5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基]-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯 (0.314g, 757.9234 μmol , 71.4822% 产率)。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 414.080$

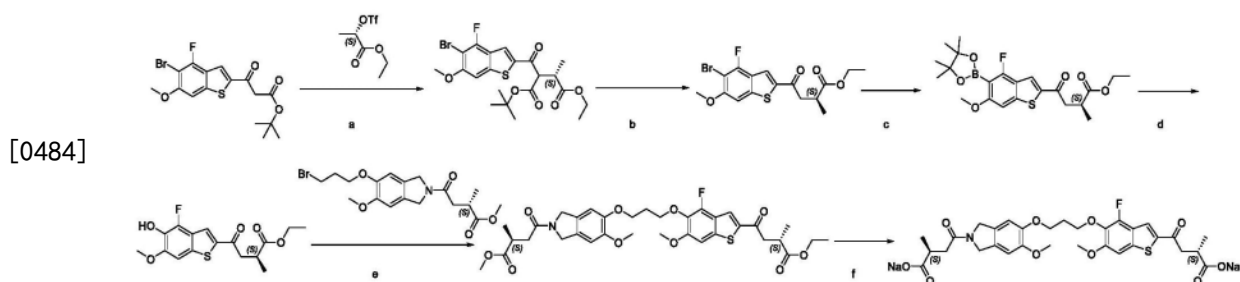
[0480] 步骤l: 25℃将碳酸钾 (0.214g, 1.5484mmol) 加至 (S)-4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基

基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯(0.206g, 497.2362 μ mol)和(2S)-4-(5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.243g, 753.7805 μ mol)的DMF(5mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用EA(200mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-100%),真空浓缩干燥,得到(S)-4-(6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.130g, 198.2454 μ mol, 产率39.8695%),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=656.245。

[0481] 步骤m: 25℃将LiOH(0.017g, 709.8625 μ mol)加至(S)-4-(6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙基酯(0.120g, 182.9957 μ mol)的THF(4mL)和水(1mL)的溶液中。将反应混合物在25℃搅拌过夜,通过HCl(1M)将反应混合物调节至pH=7,减压蒸发,得到粗产物。将粗产物在以下条件下通过Prep-HPLC纯化:(CXTH LC6000, HPLC-P1): 色谱柱, Agela Durashell C18, 30mm*250mm, 10 μ m; 流动相, 水(0.1% NH₃·H₂O)和MeCN-(5-20-20%B(2-32-60min)); 检测器, uv 210nm)。通过冻干法去除溶剂。将NaHCO₃(0.019g, 226.1727 μ mol)加入冻干产物的水溶液中,并在25℃下搅拌30min。通过冻干法去除溶剂,得到(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸二钠(0.064g, 97.3180 μ mol, 产率53.1805%),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=614.198。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08(s, 0.5H), 8.05(s, 0.5H), 7.56(s, 1H), 7.51(s, 0.5H), 7.50(s, 0.5H), 7.02-6.89(m, 2H), 4.90-4.77(m, 1H), 4.73-4.62(m, 1H), 4.50(s, 2H), 4.24-4.16(m, 2H), 4.15-4.05(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.45-3.38(m, 2H), 2.75-2.57(m, 2H), 2.47-2.39(m, 1H), 2.27-2.14(m, 2H), 2.11-1.97(m, 1H), 1.02(t, J=6.5Hz, 6H)。

[0482] 实施例6

[0483] (S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸钠



[0485] 步骤a: N₂环境下, 0℃将二异丙基氨基锂(552.5297mg, 5.1579mmol)加至3-(5-溴-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯(1.6g, 3.9676mmol)的乙二醇二甲醚(50mL)溶液中。N₂环境0℃下, 将反应混合物搅拌40min, 加入(S)-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丙酸乙酯(2.9780g, 11.9029mmol)。N₂环境下将反应混合物在25℃搅拌过夜。N₂环境下25℃将反应混合物浓缩,用EA(100mL)稀释,用NaHCO₃(aq)(2x 500mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-20%),真空浓缩干燥,得到1-(叔丁基)4-乙基(3S)-2-(5-溴-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧

基)-3-甲基琥珀酸酯(1.15g,2.2846mmol,57.5800%产率),为无色油状物。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=503.046.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.61(s,0.5H),8.46(s,0.5H),7.73(s,1H),4.93-4.77(m,1H),4.13-4.02(m,2H),4.00-3.94(m,3H),3.24-3.11(m,1H),1.31(d,J=11.5Hz,9H),1.25-1.16(m,3H),1.10(t,J=7.8Hz,3H)。

[0486] 步骤b:25℃将三氟乙酸(4mL)加至1-(叔丁基)4-乙基(3S)-2-(5-溴-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)-3-甲基琥珀酸酯(1.02g,2.0263mmol)的甲苯(20mL)溶液中。将反应混合物50℃搅拌2h.,将反应混合物浓缩并在C-18柱上纯化MeCN/水(0-100%),真空浓缩干燥,得到(S)-4-(5-溴-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.76g,1.8846mmol,93.0079%产率),为黄色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=402.994.¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ8.14(s,1H),7.40(s,1H),4.19-4.03(m,2H),3.98(s,3H),3.60-3.39(m,1H),3.25-2.97(m,2H),1.28(d,J=7.1Hz,3H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。

[0487] 步骤c:25℃将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.13g,177.6676μmol)加至醋酸钾(0.53g,5.4003mmol)(2S)-4-(5-溴-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.70g,1.7358mmol)和联硼酸频那醇酯(0.87g,3.4260mmol)的1,4-二氧六环(30mL)混合液中。N₂环境下将反应混合物在100℃搅拌过夜,减压蒸发。将残余物浓缩并用EA(200mL)稀释,用NaHCO₃(aq)(2x 100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/Hept(0-50%),真空浓缩干燥,得到(S)-4-(4-氟-6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(452mg,1.0037mmol,57.8229%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=451.168.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.29(s,1H),7.49(s,1H),4.15-3.99(m,2H),3.86(s,3H),3.57-3.40(m,2H),3.18(s,1H),1.41-1.23(m,12H),1.19-1.14(m,6H)。

[0488] 步骤d:25℃将过硼酸钠四水合物(0.23g,1.4949mmol)加至(S)-4-(4-氟-6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.46g,1.0215mmol)的四氢呋喃(20mL)和水(20mL)的溶液中。将反应混合物25℃搅拌1h,减压蒸发。将残余物浓缩并用DCM(200mL)稀释,用水(2x 100mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到(2S)-4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.28g,822.6441μmol,80.5345%产率),为黄色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=341.078.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.51(s,1H),8.25(s,1H),7.46(s,1H),4.09-4.00(m,2H),3.96-3.88(m,3H),3.52-3.41(m,1H),3.24-3.16(m,1H),2.94(s,1H),1.22-1.10(m,6H)。

[0489] 步骤e:25℃将(2S)-4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.16g,470.0822μmol)加至(S)-4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯(0.20g,482.7536μmol)和碳酸钾(0.15g,1.0853mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)混合液中。将反应混合物在25℃搅拌过夜,将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0-45%),真空浓缩干燥,得到(S)-4-(4-氟-6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.268g,397.7772μmol,82.3976%产率),为无色油状物。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=674.236.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.31(s,1H),7.57(s,0.5H),7.54(s,0.5H),7.03-6.83(m,2H),4.72(s,2H),4.52(s,2H),4.31-4.09(m,4H),4.09-3.96(m,2H),

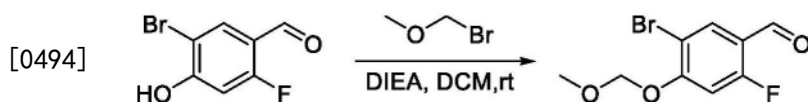
3.87(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.59(s, 3H), 3.51-3.41(m, 1H), 3.24-3.15(m, 1H), 3.02-2.65(m, 4H), 2.12(s, 2H), 1.32-0.96(m, 9H)。

[0490] 步骤f: 25℃将LiOH(0.030g, 1.2527mmol)加至(S)-4-(4-氟-6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酰基)异吡啶啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.258g, 382.9348μmol)的四氢呋喃(10mL)和水(2mL)溶液中。将反应混合物在25℃搅拌过夜。反应混合物通过HPLC纯化, 浓缩, 并真空干燥以获得游离酸。25℃下将NaHCO₃(0.016g, 190.4612μmol)加至游离酸的乙腈(10mL)和水(10mL)的溶液中。反应体系在25℃搅拌1h。通过冻干法去除溶剂, 得到(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吡啶啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸钠(0.063g, 93.2466μmol, 24.3505%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=632.289。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.17-8.05(m, 1H), 7.51(s, 1H), 6.96-6.80(m, 2H), 4.92-4.72(m, 2H), 4.74-4.58(m, 2H), 4.48(s, 2H), 4.29-4.08(m, 5H), 3.87(s, 3H), 3.74-3.65(m, 3H), 2.80-2.57(m, 4H), 2.10(s, 3H), 1.03(d, J=6.9Hz, 6H)。

[0491] 实施例7

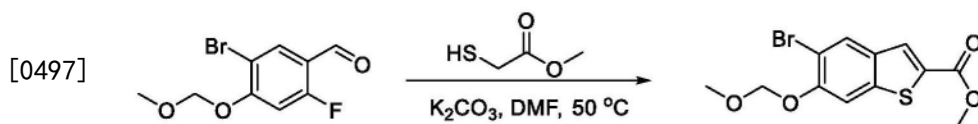
[0492] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吡啶啉-2-基)-4-氧代丁酸二钠

[0493] 步骤a: 5-溴-2-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛



[0495] 0℃将溴甲基甲醚(0.71g, 5.6816mmol)加至DIEA(0.83g, 6.4220mmol)和5-溴-2-氟-4-羟基苯甲醛(0.94g, 4.2921mmol)的DCM(20mL)溶液中。将反应混合物25℃搅拌1h。在20℃下加入水(10mL)淬灭反应混合物。所得混合物用水(20mL)盐水(20mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发, 得到5-溴-2-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(1.16g, 4.4096mmol, 产率102.7388%)的粗品, 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=262.950。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.03(s, 1H), 8.02(d, J=7.5Hz, 1H), 7.28(d, J=12.6Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 3.43(s, 3H)。

[0496] 步骤b: 5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸甲酯



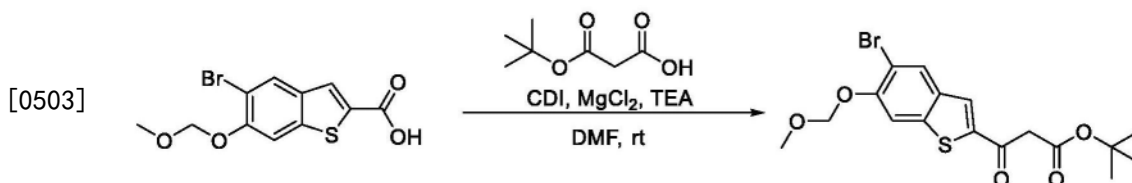
[0498] 25℃将巯基乙酸甲酯(0.4mL, 4.4732mmol)加至5-溴-2-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(1.06g, 4.0295mmol)和碳酸钾(0.15g, 1.0853mmol)的DMF(10mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌2h。20℃下加入水(100mL)淬灭反应混合物。通过过滤收集沉淀物, 用水(3x 20mL)洗涤。滤饼在60℃真空干燥, 得到5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸甲酯(1.12g, 3.3818mmol, 83.9267%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=331.100。

[0499] 步骤c: 5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸

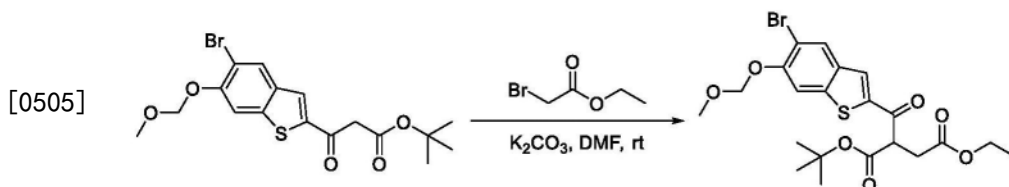


[0501] 25℃将LiOH(0.18g,7.5162mmol)加至5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸甲酯(1.10g,3.3214mmol)的THF(40mL)和水(10mL)溶液中。反应混合物50℃搅拌2h,减压蒸发,残余物用水稀释,并通过HCl(aq.1M)酸化pH=3。过滤沉淀,滤饼用水(20mL)洗涤,在60℃真空干燥,得到5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸(1.04g,3.2791mmol,98.7268%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M-H]⁻=314.900.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.49(s,1H),8.30(s,1H),7.99(s,1H),7.86(s,1H),5.39(s,2H),3.44(s,3H)。

[0502] 步骤d:3-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯

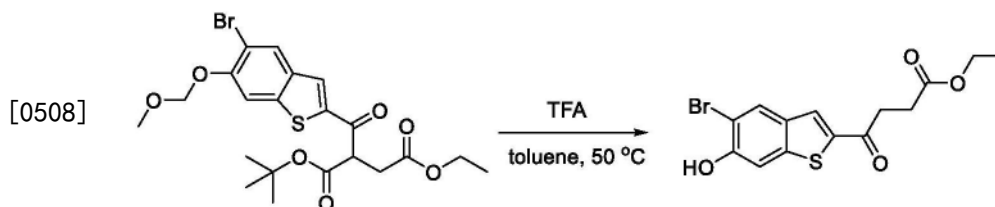


[0504] 25℃将CDI(1.13g,6.9689mmol)加至5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羧酸(1.01g,3.1846mmol)的DMF(20mL)溶液中。N₂环境下将反应混合物25℃搅拌2h。加入氯化镁(0.64g,6.7219mmol)、丙二酸单叔丁酯(0.81g,5.0572mmol)和TEA(1.06g,10.4754mmol),将反应混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用EA(100mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(2x 50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-20%),真空浓缩干燥,得到3-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯(1.12g,2.6969mmol,84.6855%产率),为黄色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M-H]⁻=412.950.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.33(s,1H),8.22(s,1H),7.87(s,1H),5.39(d,J=10.0Hz,2H),4.06(d,J=8.4Hz,2H),3.45(s,3H),1.40(s,9H)。步骤e:1-(叔丁基)4-乙基2-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-羰基)琥珀酸酯

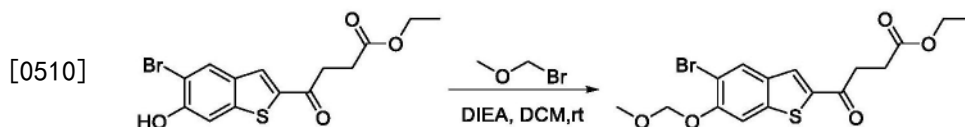


[0506] 25℃将2-溴乙酸乙酯(0.356g,2.1317mmol)加至3-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-3-氧代丙酸叔丁酯(0.891g,2.1454mmol)和碳酸钾(0.587g,4.2473mmol)的DMF(10mL)溶液中。氮气环境下将反应混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用EA(200mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-50%),真空浓缩干燥,得到1-(叔丁基)4-乙基2-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-羰基)琥珀酸酯(0.771g,1.5377mmol,71.6743%产率),为黄色油状物。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=501.050。

[0507] 步骤f:4-(5-溴-6-羟基-苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯

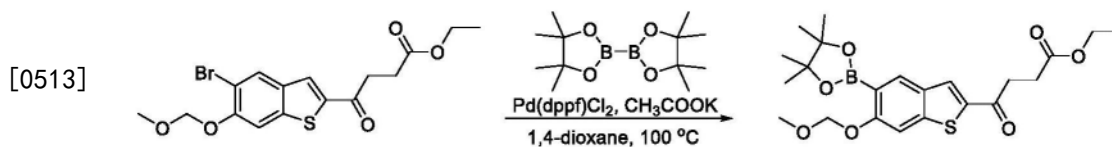


[0509] 25℃将三氟乙酸(3mL)加至1-(叔丁基)4-乙基2-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-羰基)琥珀酸酯(0.750g, 1.4959mmol)的甲苯(9mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌2h,减压蒸发,残余物在C18柱上纯化MeCN/水(0-50%),真空浓缩干燥,得到4-(5-溴-6-羟基-苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.431g, 1.2065mmol, 80.6593%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 357.000$ 。步骤g: 4-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



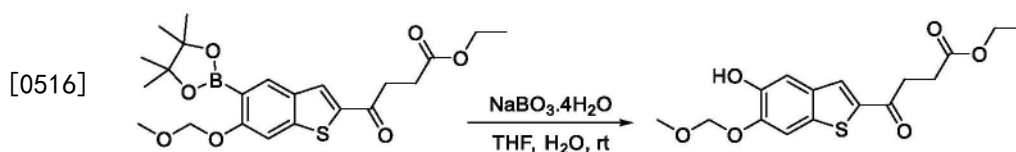
[0511] 25℃将溴甲基甲醚(0.198g, 1.5845mmol)加至4-(5-溴-6-羟基-苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.427g, 1.1953mmol)和DIEA(0.235g, 1.8183mmol)的DCM(10mL)溶液中。反应混合物25℃搅拌1h。将反应混合物浓缩,用DCM(100mL)稀释,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发,得到4-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.503g, 1.1282mmol, 94.3798%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 401.100$ 。

[0512] 步骤h: 4-(6-(甲氧基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



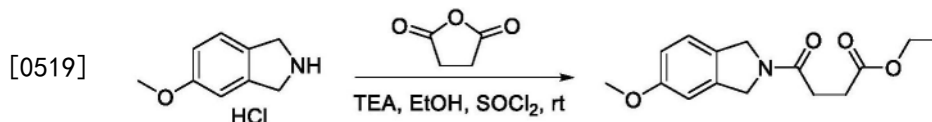
[0514] 25℃将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.110g, 150.3341 μmol), 4-(5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.478g, 1.1912mmol), 联硼酸频那醇酯(0.491g, 1.9335mmol)和醋酸钾(0.389g, 3.9636mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中。 N_2 环境下将反应混合物加热至100℃并搅拌4.5h。将反应混合物浓缩,用EA(200mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-50%),真空浓缩干燥,得到4-(6-(甲氧基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.420g, 936.7968 μmol , 78.6423%产率),为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 449.200$ 。

[0515] 步骤i: 4-(5-羟基-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



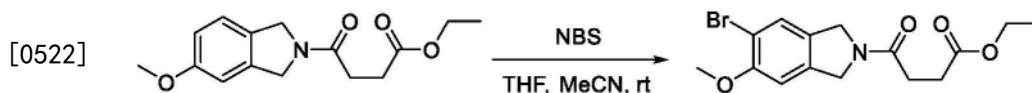
[0517] 25℃将过硼酸钠四水合物(0.200g, 1.2999mmol)加至4-(6-(甲氧基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.407g, 907.8013μmol)的THF(5mL)和水(5mL)溶液中。反应混合物25℃搅拌2h,减压蒸发,残余物在C18柱上纯化MeCN/水(0-50%),真空浓缩干燥,得到4-(5-羟基-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.250g, 738.8257μmol,产率81.3863%),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=339.100.

[0518] 步骤j: 4-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



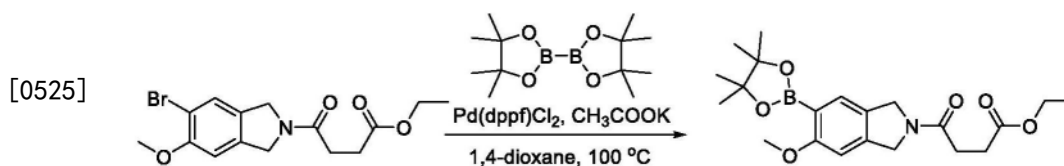
[0520] 25℃将琥珀酸酐(4.40g, 43.9681mmol)加至5-甲氧基异吲哚啉盐酸盐(4.89g, 26.3399mmol)和TEA(4.73g, 46.7440mmol)的乙醇(200mL)溶液中。反应混合物25℃搅拌1h。0℃在上述反应液中加入亚硫酰氯(20mL)。反应混合物25℃搅拌3h,减压蒸发,残余物用EA(200mL)稀释,用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到4-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(17.50g, 31.5526mmol, 119.7901%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=278.150. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.28-7.21(m, 1H), 6.94(s, 0.5H), 6.92(s, 0.5H), 6.88(s, 0.5H), 6.86(s, 0.5H), 4.81(s, 1H), 4.76(s, 1H), 4.58(s, 1H), 4.54(s, 1H), 4.02-3.95(m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.65-2.58(m, 2H), 2.58-2.54(m, 2H), 1.17(t, J=3.5Hz, 3H)。

[0521] 步骤k: 4-(5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0523] 25℃将NBS(10.51g, 59.0503mmol)加至4-(5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(17.50g, 31.5526mmol)的THF(100mL)和MeCN(100mL)溶液中。将反应混合物在25℃搅拌过夜,减压蒸发,残余物用DCM(500mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(2x 300mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化MeOH/DCM(0-10%),真空浓缩干燥,得到4-(5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(7.26g, 20.3812mmol, 64.5943%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=356.000. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.58(s, 0.5H), 7.57(s, 0.5H), 7.15(s, 0.5H), 7.12(s, 0.5H), 4.80(s, 1H), 4.77(s, 1H), 4.57(s, 1H), 4.54(s, 1H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.84(s, 3H), 2.65-2.59(m, 2H), 2.56-2.53(m, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H)。

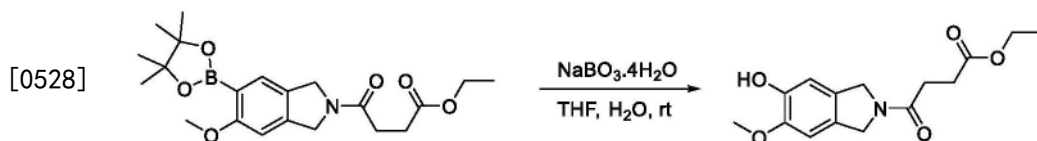
[0524] 步骤l: 4-(5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0526] 25℃将醋酸钾(3.74g, 38.1080mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.72g, 984.0050μmol)、4-(5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(3.64g,

10.2187mmol) 和联硼酸频那醇酯 (3.84g, 15.1218mmol) 溶于1,4-二氧六环(100mL)中。 N_2 环境下将反应混合物加热至100℃并搅拌过夜。反应混合物用EA(400mL)稀释。沉淀物通过硅藻土过滤,滤饼用EA(1x 100mL)洗涤。减压蒸发合并的滤液,残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-100%),真空浓缩干燥,得到4-(5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(2.70g, 6.6952mmol, 65.5190%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 404.200$. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.49 (s, 0.5H), 7.48 (s, 0.5H), 6.98 (s, 0.5H), 6.95 (s, 0.5H), 4.83 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.74 (t, $J=6.2$ Hz, 3H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.21-1.13 (m, 3H)。

[0527] 步骤m: 4-(5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



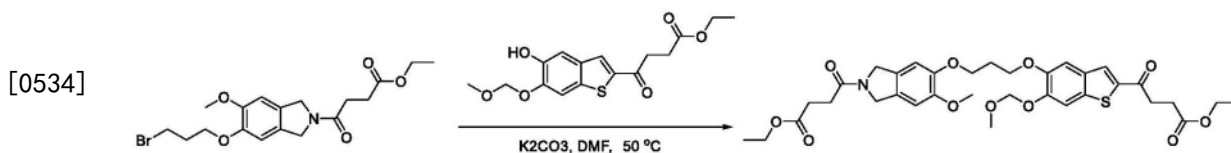
[0529] 25℃将过硼酸钠四水合物(1.00g, 6.4994mmol)加至4-(5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(2.45g, 6.0752mmol)的THF(20mL)和水(20mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌1h,减压蒸发。将反应混合物浓缩,用DCM(500mL)稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(2x 300mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化MeOH/DCM(0-10%),真空浓缩干燥,得到4-(5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(1.37g, 4.6708mmol, 76.8818%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 294.100$. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.97 (s, 0.5H), 8.96 (s, 0.5H), 6.91 (s, 0.5H), 6.89 (s, 0.5H), 6.73 (s, 0.5H), 6.73 (s, 0.5H), 4.71 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

[0530] 步骤n: 4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



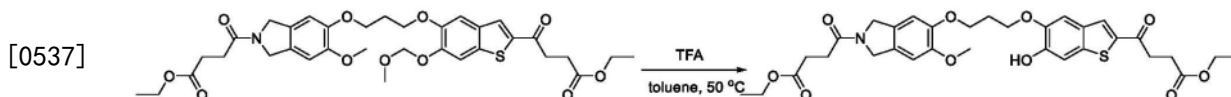
[0532] 将1,3-二溴丙烷(0.73g, 3.6159mmol)加至4-(5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.72g, 2.4547mmol)和碳酸钾(0.86g, 6.2226mmol)的DMF(10mL)溶液中。将反应混合物在50℃搅拌过夜。反应混合物用EA(100mL)稀释,并依次用水(2x 100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发得到粗产物。粗产物通过硅胶柱纯化,洗脱梯度为0至100%乙酸乙酯/庚烷,得到4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.43g, 1.0379mmol, 42.2829%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 414.050$. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.01-6.93 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

[0533] 步骤o: 4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



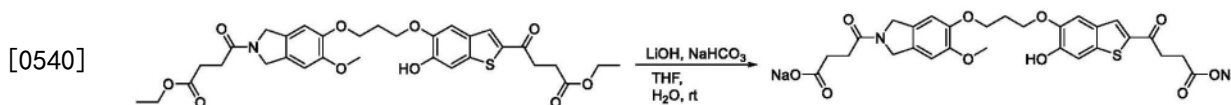
[0535] 25℃将4-[5-羟基-6-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.101g, 298.4856 μ mol)加至4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.127g, 306.5486 μ mol)和碳酸钾(0.142g, 1.0275mmol)的DMF(5mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用EA(200mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-100%),真空浓缩干燥,得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.055g, 81.8754 μ mol, 27.4303%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=672.250.

[0536] 步骤p: 4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0538] 25℃将三氟乙酸(1.0mL, 13.4622mmol)加至4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.054g, 80.3867 μ mol)的甲苯(2mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌30min,减压蒸发,残余物用水稀释并用饱和NaHCO₃水溶液中和pH=8。所得混合物用EA(100mL)萃取,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.057g, 77.1865 μ mol, 96.0190%产率),为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=628.200.

[0539] 步骤q: 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸二钠

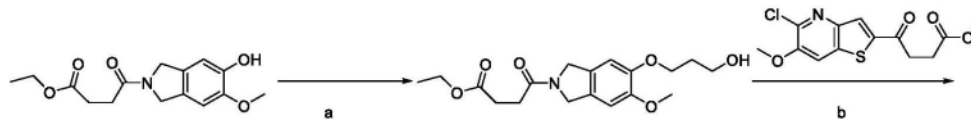


[0541] 25℃将LiOH(0.023g, 960.4022 μ mol)加至4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.055g, 87.6215 μ mol)的THF(4mL)和水(1mL)溶液中。将反应混合物在25℃搅拌过夜,减压蒸发,残余物用HCl(1M)酸化至pH=4,减压蒸发,得到粗产物。粗产物在以下条件下通过Prep-HPLC纯化:(CXTH LC6000, HPLC-P1):色谱柱,Daisogel-C18, 50mm*250mm, 10 μ m;流动相,水(0.1%TFA)和MeCN-(15-40-60%B(2-30-60min));检测器,uv 216nm)。通过冻干法去除溶剂。将NaHCO₃(0.004g, 47.6153 μ mol)加入冻干产物水溶液中,并在25℃下搅拌30min,通过冻干法去除溶剂,得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸二钠(0.012g, 19.4945 μ mol, 22.2485%产率),为淡黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=572.150. ¹H NMR(400MHz, DMSO-

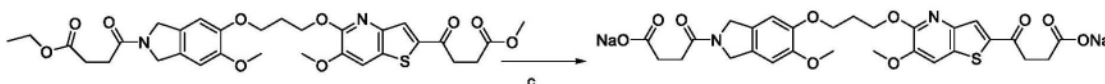
δ) 8.00 (s, 0.5H), 7.97 (s, 0.5H), 7.39 (s, 0.5H), 7.37 (s, 0.5H), 7.30 (s, 0.5H), 7.28 (s, 0.5H), 6.99-6.87 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.20-4.08 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.36-2.16 (m, 6H)。

[0542] 实施例8

[0543] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸二钠



[0544]



[0545] 步骤a: 25℃将(3-溴丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(518mg, 2.0456mmol)和 K_2CO_3 (320mg, 2.3154mmol)加至4-(5-羟基-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(200mg, 681.8624 μmol)的N,N-二甲基甲酰胺(8mL)溶液中。反应混合物25℃搅拌2h。将四丁基氟化铵(178mg, 681.8624 μmol)加入上述混合物,在25℃搅拌2h。将反应混合物浓缩,用EA(100mL)稀释,用 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (100mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化MeOH/DCM(0-10%),真空浓缩干燥,得到4-(5-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(106mg, 301.6564 μmol , 产率44.2401%),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=352.168$. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.00 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 4H), 1.57 (s, 2H), 1.38-1.21 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0546] 步骤b: 25℃将 K_3PO_4 (151mg, 711.3706 μmol)和RockPhos Palladacycle Gen.3(11mg, 13.1041 μmol)加至4-(5-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(50mg, 142.2907 μmol)和4-(5-氯-6-甲氧基-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸甲酯(66mg, 210.3544 μmol)的甲苯(10mL)溶液中。 N_2 环境下将反应混合物130℃搅拌16h。反应混合物在C-18柱上纯化MeCN/水(0-100%),真空浓缩干燥,得到4-(5-甲氧基-6-(3-((6-甲氧基-2-(4-甲氧基-4-氧代丁酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(4.1mg, 6.5215 μmol , 4.5832%产率),为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=629.209$ 。

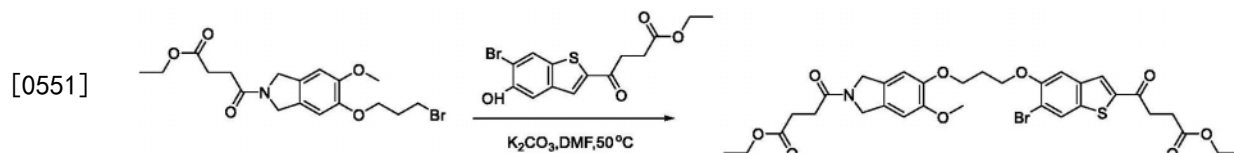
[0547] 步骤c: 25℃将LiOH(0.006g, 250.5397 μmol)加至4-(5-甲氧基-6-(3-((6-甲氧基-2-(4-甲氧基-4-氧代丁酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.013g, 20.6780 μmol)的四氢呋喃(4mL)和水(1mL)溶液中。反应混合物25℃搅拌2h,减压蒸发,残余物浓缩,并用水(2mL)稀释,所得混合物25℃下通过HCl(1M)调节pH=7,并减压蒸发。残余物通过HPLC纯化,浓缩并通过冻干法干燥,得到游离酸。25℃将 NaHCO_3 (0.001g, 11.9038 μmol)加入游离酸的乙腈(2mL)和水(1mL)的混合液中。将混合物在25℃搅拌1h,并通过冻干干燥,得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸二钠(0.0043g, 6.8192

μmol , 产率32.9781%), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 587.162$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.96 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.50 (s, 4H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.73 (m, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.24 (s, 4H), 2.15 (s, 2H)。

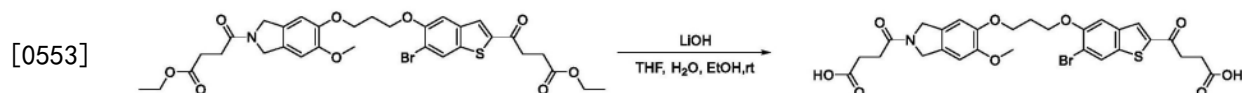
[0548] 实施例9

[0549] 4-(5-(3-((6-溴-2-(3-羧基丙酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0550] 步骤a: 4-(5-(3-((6-溴-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0552] N_2 环境下, 25℃将碳酸钾(0.080g, 578.8482 μmol)加至4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.075g, 181.0327 μmol)和4-(6-溴-5-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.071g, 198.7576 μmol)的DMF(2mL)的溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌过夜。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA)(0-60%), 浓缩, 通过冻干法干燥, 得到4-(5-(3-((6-溴-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.080g, 115.8418 μmol , 63.9894%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 690.13$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.05-6.92 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.11-4.00 (m, 4H), 3.73 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.68 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.26 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.18 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H)。步骤b: 4-(5-(3-((6-溴-2-(3-羧基丙酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸



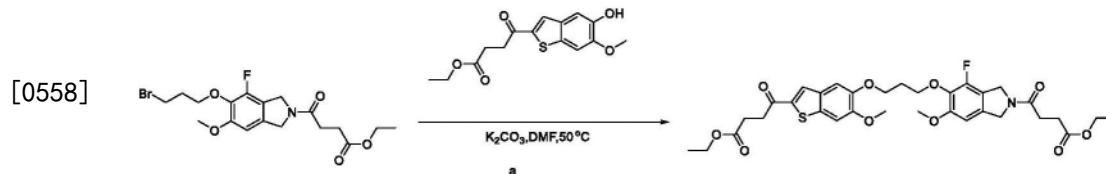
[0554] 25℃将LiOH(0.050g, 2.0878mmol)加至4-(5-(3-((6-溴-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.044g, 63.7130 μmol)的THF(2mL), EtOH(1mL)和水(2mL)溶液中。反应混合物25℃搅拌2h, 用HCl(1mol/L)将反应混合物调节至pH=3。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA)(0-55%), 浓缩, 通过冻干法干燥, 得到4-(5-(3-((6-溴-2-(3-羧基丙酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸(0.012g, 18.9128 μmol , 29.6844%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 634.07$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s, 1H), 8.24 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.92 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 4H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H)。

[0555] 实施例10

[0556] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-

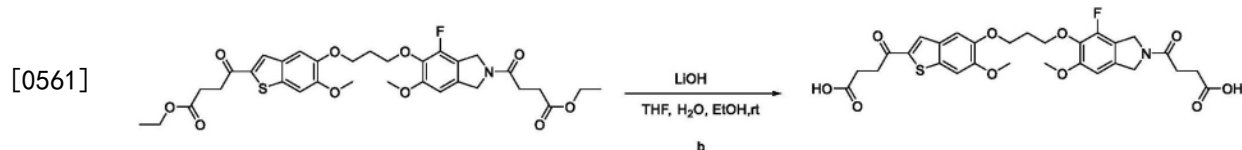
甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸

[0557] 步骤a: 4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0559] N₂环境下, 25°C将碳酸钾(0.099g, 716.3246μmol)加至4-(5-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.062g, 201.0709μmol)和4-(5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.069g, 159.6186μmol)的DMF(3mL)溶液中。将反应混合物在50°C搅拌过夜。混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-50%), 浓缩, 并冻干干燥, 得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.071g, 107.6218μmol, 67.4244%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=660.220. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.22(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.50(d, J=3.4Hz, 1H), 6.92(s, 0.5H), 6.88(s, 0.5H), 4.80(s, 1H), 4.78(s, 1H), 4.57(s, 2H), 4.27-4.20(m, 2H), 4.17(t, J=6.0Hz, 2H), 4.10-4.02(m, 4H), 3.85(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.31-3.28(m, 2H), 2.69-2.53(m, 6H), 2.20-2.09(m, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 6H)。

[0560] 步骤b: 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸



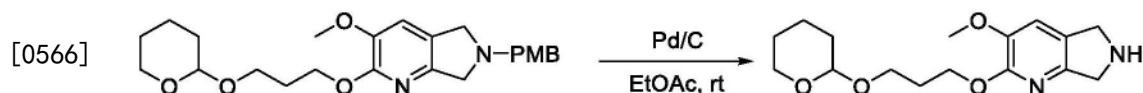
[0562] 25°C将LiOH(0.044g, 1.8373mmol)加入混合液中4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.100g, 155.1150μmol)的THF(2mL), EtOH(2mL)和水(2mL)的溶液中。反应混合物25°C搅拌2h。用HCl(1mol/L)将反应混合物调节pH=3, 减压浓缩, 残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-40%), 真空浓缩干燥, 得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸(0.026g, 43.0741μmol, 66.0854%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=604.160. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.21(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.50(d, J=3.0Hz, 1H), 6.91(s, 0.5H), 6.88(s, 0.5H), 4.79(s, 1H), 4.77(s, 1H), 4.56(s, 2H), 4.27-4.20(m, 2H), 4.17(t, J=6.0Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.26-3.24(m, 2H), 2.63-2.54(m, 4H), 2.48-2.44(m, 2H), 2.19-2.10(m, 2H)。

[0563] 实施例11

[0564] 4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸

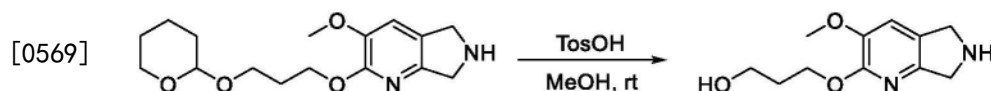
[0565] 步骤a: 3-甲氧基-2-(3-四氢吡喃-2-基氧基丙氧基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-

b]吡啶



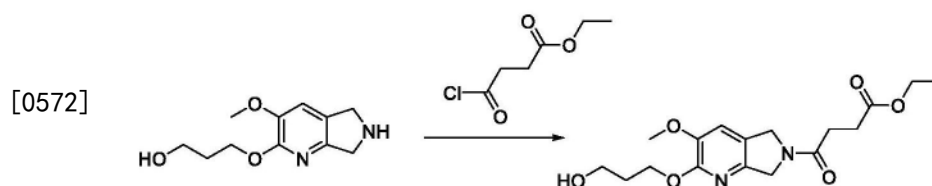
[0567] 25℃将Pd/C (2.553g, 2.3990mmol) 加至3-甲氧基-6-(4-甲氧基苄基)-2-(3-((4-氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (2.464g, 5.7500mmol) 的乙酸乙酯 (60mL) 溶液中。 H_2 环境下将反应混合物在25℃搅拌过夜。所得混合物过滤, 滤饼用EA (3x 100mL) 洗涤。滤液减压浓缩, 得到3-甲氧基-2-(3-四氢吡喃-2-基氧基丙氧基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (1.936g, 4.3947mmol, 产率76.4291%), 为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 309.174$ 。

[0568] 步骤b: 3-((3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙烷-1-醇



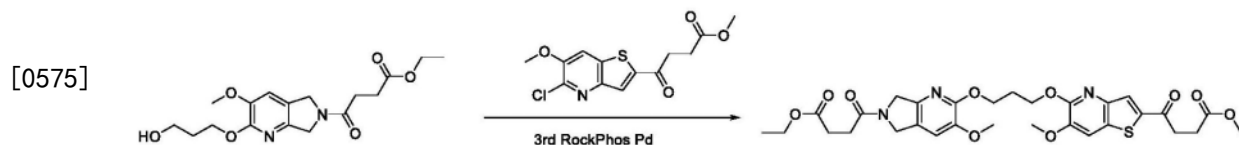
[0570] 25℃将4-甲基苯磺酸 (0.69g, 2.5430mmol) 加至3-甲氧基-2-(3-四氢吡喃-2-基氧基丙氧基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶 (1.91g, 4.3357mmol) 的MeOH (40mL) 溶液中。反应混合物25℃搅拌2h, 减压蒸发, 残余物在C18柱上纯化MeCN/水 (0-50%), 真空浓缩干燥, 得到3-((3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙烷-1-醇 (0.814g, 3.6298mmol, 83.7191%产率), 为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 225.116$ 。

[0571] 步骤c: 4-(2-(3-羟基丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0573] N_2 环境下, 0℃将乙基琥珀酰氯 (0.232g, 1.4096mmol) 加至3-((3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙烷-1-醇 (0.366g, 1.6321mmol) 和三乙胺 (0.363g, 3.5873mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液中。反应混合物25℃搅拌1h。将反应混合物在C-18柱上纯化MeCN/水 (0-100%), 真空浓缩干燥, 得到4-(2-(3-羟基丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸乙酯 (224mg, 635.6750 μ mol, 38.9491%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 353.163$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.38-7.26 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.30 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H)。

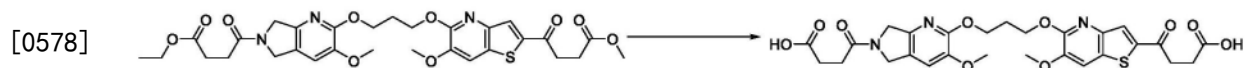
[0574] 步骤d: 4-(3-甲氧基-2-(3-((6-甲氧基-2-(4-甲氧基-4-氧代丁酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0576] 25℃将磷酸钾 (0.212g, 998.7454 μ mol) 和RockPhos Palladacycle Gen.3

(0.022g, 26.2082 μ mol) 加至4-(2-(3-羟基丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.087g, 246.8916 μ mol)和4-(5-氯-6-甲氧基-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸甲酯(0.120g, 382.4626 μ mol)的甲苯(20mL)溶液中。 N_2 环境下将反应混合物在25℃搅拌过夜,减压蒸发,残余物在C-18柱上纯化MeCN/水(0-100%),浓缩并真空干燥,残余物经HPLC纯化,浓缩并冻干,得到4-(3-甲氧基-2-(3-((6-甲氧基-2-(4-甲氧基-4-氧代丁酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸乙酯(20mg, 31.7623 μ mol, 12.8649%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 630.204$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.55-4.48 (m, 3H), 4.47-4.36 (m, 3H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (d, J=5.6Hz, 3H), 2.68 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.25 (d, J=4.2Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0577] 步骤e: 4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸

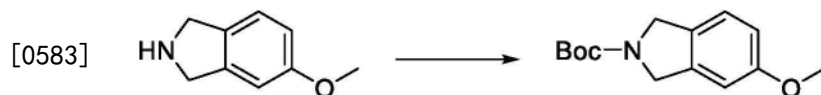


[0579] 25℃将LiOH(0.004g, 167.0265 μ mol)加至4-(3-甲氧基-2-(3-((6-甲氧基-2-(4-甲氧基-4-氧代丁酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.010g, 15.8812 μ mol)的四氢呋喃(4mL)和水(1mL)溶液中。反应混合物25℃搅拌2h,减压蒸发,残余物浓缩,并用水(2mL)稀释。25℃所得混合物通过HCl(1M)调节pH=7,并减压蒸发,残余物经HPLC纯化,浓缩并冻干,得到4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸(2.6mg, 4.4248 μ mol, 产率27.8619%),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 588.157$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.47-4.33 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 4H), 2.26 (s, 2H)。

[0580] 实施例12

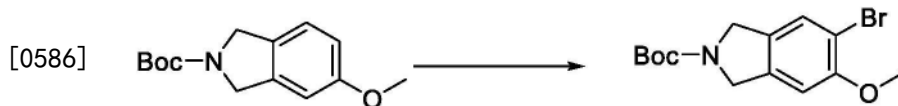
[0581] 4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0582] 步骤a: 叔丁基5-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸酯



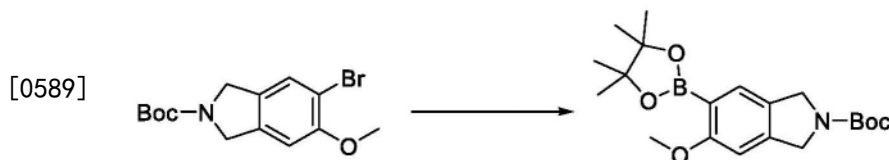
[0584] 20℃将TEA(33.12g, 327.3070mmol)加至5-甲氧基异吲哚啉盐酸盐(20.01g, 107.7833mmol)和二碳酸二叔丁酯(35.28g, 161.6523mmol)的DCM(500mL)溶液中。将反应混合物在20℃搅拌过夜,减压蒸发,残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-50%),真空浓缩干燥,得到5-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(30.66g, 104.5347mmol, 96.9859%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H-tBu+ACN]^+ = 235.136$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.24-7.18 (m, 1H), 6.90 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.85 (s, 0.5H), 6.83 (s, 0.5H), 4.58-4.44 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0585] 步骤b: 5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



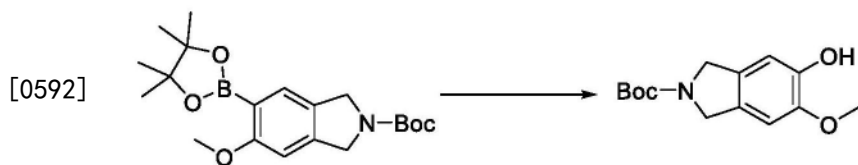
[0587] 20℃将NBS (43.64g, 245.1906mmol) 加至5-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (30.40g, 121.9390mmol) 的四氢呋喃 (300mL) 和乙腈 (300mL) 的溶液中。将反应混合物在20℃搅拌过夜, 减压蒸发, 将反应混合物浓缩, 用EA (1000mL) 稀释, 用NaHCO₃ (aq) (3x 200mL) 和盐水 (300mL) 洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷 (0-50%), 真空浓缩干燥, 得到5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (17.61g, 53.6562mmol, 44.0025% 产率), 为黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H-tBu+ACN]⁺ = 313.047. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.11 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.51 (t, J=9.8Hz, 4H), 3.82 (d, J=3.7Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0588] 步骤c: 5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



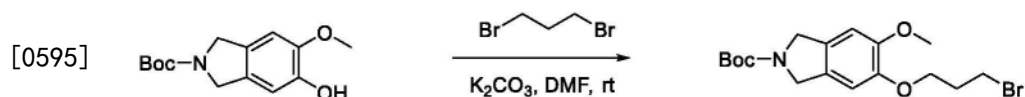
[0590] 20℃将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (2.10g, 2.8700mmol)、联硼酸频那醇酯 (11.71g, 46.1137mmol) 和醋酸钾 (9.76g, 99.4475mmol) 加至5-溴-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (10.04g, 30.5910mmol) 的1,4-二氧六环 (200mL) 溶液中。N₂环境下将反应混合物加热至100℃并搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 用EA (500mL) 稀释, 用水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷 (0-50%), 真空浓缩干燥, 得到油状物5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (11.00g, 29.3126mmol, 95.8208% 产率)。LCMS: (ESI, m/z): [M+H-tBu+ACN]⁺ = 361.222。

[0591] 步骤d: 5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0593] 20℃将过硼酸钠四水合物 (6.28g, 40.8164mmol) 加至5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (9.75g, 25.9816mmol) 的四氢呋喃 (150mL) 和水 (150mL) 的溶液中。反应混合物20℃搅拌2h。将反应混合物浓缩, 用EA (600mL) 稀释, 用水 (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/DCM (0-100%), 真空浓缩干燥, 得到5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (6.58g, 24.8017mmol, 95.4589% 产率), 为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): [M+H-tBu+ACN]⁺ = 251.131. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.44 (t, J=9.6Hz, 4H), 3.74 (d, J=3.4Hz, 3H), 1.44 (s, 9H)。

[0594] 步骤e: 5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

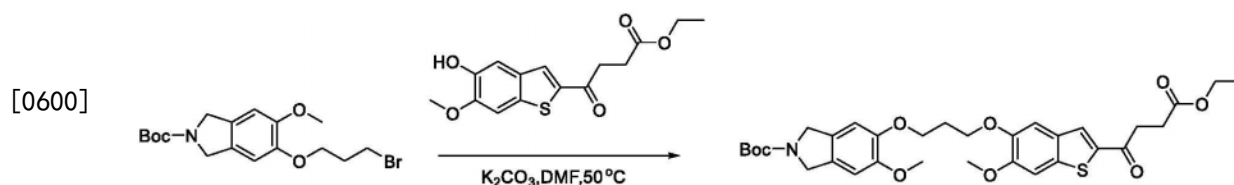


[0596] N_2 环境下, 20°C 将1,3-二溴丙烷(0.564g, 2.7936mmol)加入碳酸钾(0.286g, 2.0694mmol)和5-羟基-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.179g, 674.6977 μmol)的DMF(3mL)混合液中。反应混合物 20°C 搅拌5h。混合物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA)(0-50%), 真空浓缩干燥, 得到5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基-异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.154g, 398.6747 μmol , 59.0894%产率), 为白色油状物。

[0597] LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 386.090$. 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.96(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.50(s,

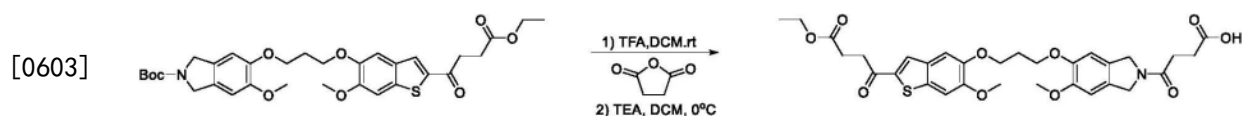
[0598] 2H), 4.48(s, 2H), 4.03(q, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.74(d, $J=3.4\text{Hz}$, 3H), 3.66(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.27-2.19(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0599] 步骤f: 5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0601] N_2 环境下, 20°C 将碳酸钾(0.079g, 571.6126 μmol)加至5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.079g, 204.5150 μmol)和4-(5-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.064g, 207.5571 μmol)的DMF(3mL)溶液中。将反应混合物在 50°C 搅拌过夜。 20°C 下加入水(50mL)淬灭反应混合物。用EA(3x 50mL)萃取, 用盐水(50mL)洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。得到粗品5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.088g, 143.3886 μmol , 70.1115%产率), 为黄色油状物。直接用于下一步。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 614.230$ 。

[0602] 步骤g: 4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸



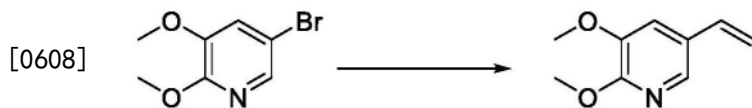
[0604] 20°C 将三氟乙酸(1mL)加至5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.084g, 136.8709 μmol)的DCM(3mL)溶液中。反应混合物 20°C 搅拌1h, 减压蒸发。 N_2 环境下 0°C 将丁二酸酐(0.050g, 499.6373 μmol)和TEA(0.195g, 1.9271mmol)加至残留物的DCM(5mL)溶液中。将反应混合物搅拌并自然升温至 20°C 。 20°C 加入水(50mL)淬灭反应混合物, 用HCl(1mol/L)调节 $\text{pH}=3$, 用EA(3x 50mL)萃取, 并用盐水(50mL)洗涤。有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA)(0-40%), 真空浓缩干燥, 得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸(0.038g, 61.9221 μmol , 45.2413%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ =$

614.200. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (s, 0.5H), 6.98 (s, 0.5H), 6.97 (s, 0.5H), 6.95 (s, 0.5H), 4.74 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.20 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.14 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.06 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.17 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0605] 实施例13

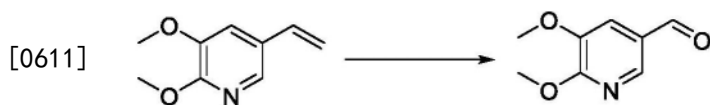
[0606] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸二钠

[0607] 步骤a: 2,3-二甲氧基-5-乙烯基-吡啶



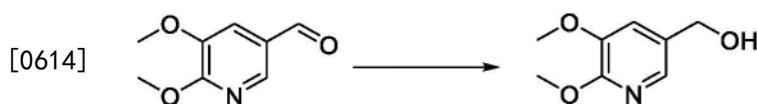
[0609] 20℃将乙烯基硼酸频哪醇酯(9.25g, 60.0595mmol)、碳酸钾(18.91g, 136.8252mmol)和Pd(dppf)Cl₂(1.97g, 2.6923mmol)加至5-溴-2,3-二甲氧基吡啶(9.88g, 45.3112mmol)的1,4-二氧六环(100mL)和水(20mL)的溶液中。氮气环境下将反应混合物80℃搅拌2h。将反应混合物浓缩,用EA(100mL)稀释,用NaHCO₃(aq)(100mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化乙酸乙酯/Heptane(0-20%),真空浓缩干燥,得到2,3-二甲氧基-5-乙烯基-吡啶(5.22g, 31.6002mmol, 69.7404%产率),为无色油状物。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+=166.079$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.63 (m, 1H), 5.83 (dd, $J=17.6, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.24 (dd, $J=11.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[0610] 步骤b: 5,6-二甲氧基吡啶-3-甲醛



[0612] 20℃将脱水钨酸钾(VI)(0.55g, 1.4927mmol)的水(25mL)溶液加至2,3-二甲氧基-5-乙烯基-吡啶(5.17g, 31.2975mmol)和4-甲基吗啉N-氧化物(7.44g, 63.5105mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌30min。20℃将高碘酸钠(6.82g, 31.8854mmol)加入反应混合物。将反应混合物在20℃搅拌过夜,浓缩,用EA(500mL)稀释,用水(200mL)和盐水(50mL)洗涤,有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/Hept(0-20%),真空浓缩干燥,得到5,6-二甲氧基吡啶-3-甲醛(3.51g, 20.9976mmol, 67.0904%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+=168.058$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.34 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

[0613] 步骤c: (5,6-二甲氧基-3-吡啶基)甲醇



[0615] 20℃将NaBH₄(0.4g, 10.5729mmol)加至5,6-二甲氧基吡啶-3-甲醛(3.51g, 20.9976mmol)的甲醇(100mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌1h。将反应混合物浓缩,用EA(500mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,

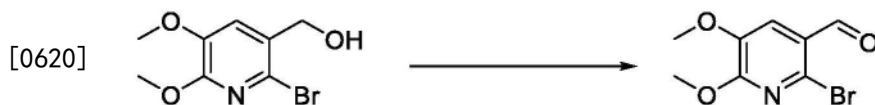
真空浓缩干燥,得到(5,6-二甲氧基-3-吡啶基)甲醇(3.33g,19.6835mmol,93.7418%产率),为黄色油状物。LCMS:(ESI,m/z): $[M+H]^+=170.074$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.23(t,J=6.4Hz,1H),5.13(t,J=5.7Hz,1H),4.43(d,J=5.7Hz,2H),3.84(s,3H),3.77(s,3H)。

[0616] 步骤d:(2-溴-5,6-二甲氧基-3-吡啶基)甲醇



[0618] 20℃将NBS(4.26g,23.9347mmol)和乙酸(0.5mL)加至(5,6-二甲氧基-3-吡啶基)甲醇(3.30g,19.5062mmol)的乙腈(100mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h,减压蒸发,残余物用EA(200mL)稀释,用NaHCO₃(aq)(2x 100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/Hept(0-100%),真空浓缩干燥,得到(2-溴-5,6-二甲氧基-3-吡啶基)甲醇(2.91g,11.7304mmol,60.1369%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z): $[M+H]^+=247.984$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.40(s,1H),5.45(t,J=5.4Hz,1H),4.42(d,J=5.5Hz,2H),3.85(s,3H),3.80(s,3H)。

[0619] 步骤e:2-溴-5,6-二甲氧基-吡啶-3-甲醛



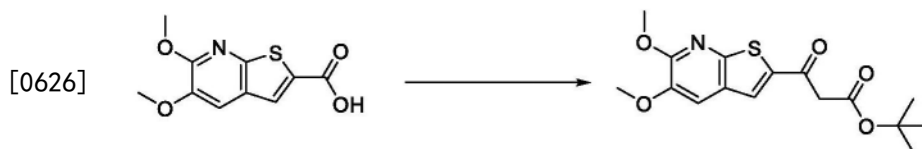
[0621] 20℃将戴斯-马丁氧化剂(7.3g,17.2113mmol)加至(2-溴-5,6-二甲氧基-3-吡啶基)甲醇(2.91g,11.7304mmol)的DCM(100mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌1h,减压蒸发,将反应混合物浓缩,用EA(200mL)稀释,用NaHCO₃(aq)(2x 100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/Hept(0-100%),真空浓缩干燥,得到2-溴-5,6-二甲氧基-吡啶-3-甲醛(2.7g,10.9730mmol,93.5437%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z): $[M+H]^+=245.969$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.04(s,1H),7.52(s,1H),3.99(s,3H),3.87(s,3H)。

[0622] 步骤f:5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸



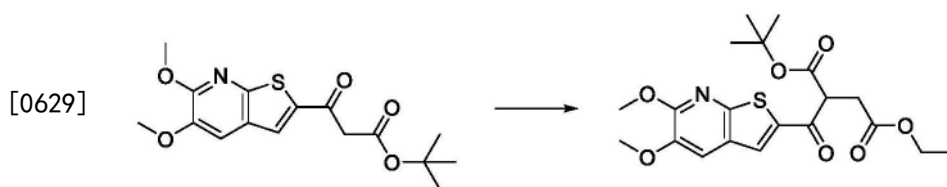
[0624] 20℃将巯基乙酸甲酯(1.1870g,11.1830mmol)加入2-溴-5,6-二甲氧基-吡啶-3-甲醛(2.68g,10.8918mmol)和碳酸钾(4.65g,33.6455mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(50mL)混合液中。N₂环境下将反应混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用水(500mL)稀释。通过过滤收集沉淀物,用水(100mL)洗涤。20℃将LiOH(0.40g,16.7026mmol)加至滤饼的四氢呋喃(50mL)和(10mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h。将反应混合物浓缩,用水(200mL)稀释。用HCl(1M)将混合物调节至pH=3。通过过滤收集沉淀物,用水(100mL)洗涤,真空干燥,得到5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸(2.32g,9.6971mmol,89.0313%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z): $[M+H]^+=240.065$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.91(s,1H),7.80(s,1H),3.98(s,3H),3.85(s,3H)。

[0625] 步骤g:3-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-氧代-丙酸叔丁酯



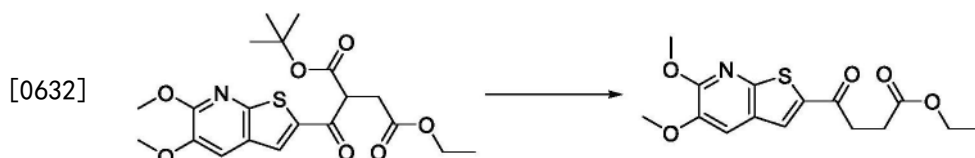
[0627] 20℃将羰基二咪唑(3.11g,19.1799mmol)加至5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸(2.29g,9.5717mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(50mL)溶液中。氮气环境下反应混合物20℃搅拌30min,加入丙二酸单叔丁酯(3.16g,19.7294mmol),氯化镁(1.87g,19.6406mmol)和三乙胺(2.96g,29.2521mmol)。将反应混合物在20℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用EA(500mL)稀释,用NaHCO₃(aq)(2x 300mL)和盐水(200mL)洗涤,有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-50%),真空浓缩干燥,得到3-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-氧代-丙酸叔丁酯(2.37g,7.0245mmol,73.3885%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=338.098.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.15(d,J=9.8Hz,1H),7.83(d,J=7.7Hz,1H),4.06(d,J=8.5Hz,2H),3.98(s,3H),3.88(s,3H),1.41(s,9H)。

[0628] 步骤h:01-叔丁基04-乙基2-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羰基)丁二酸酯



[0630] 20℃将溴乙酸乙酯(0.63g,3.7724mmol)加入3-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-氧代-丙酸叔丁基酯(1.2g,3.5567mmol)和碳酸钾(0.80g,5.7885mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)的混合液中。反应混合物20℃搅拌6h。将反应混合物浓缩,用EA(200mL)稀释,用NaHCO₃(aq)(200mL)和盐水(200mL)洗涤,有机相通过Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/正己烷(0-50%),真空浓缩干燥,得到01-叔丁基04-乙基2-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羰基)丁二酸酯(1.72g,4.0616mmol,114.1951%产率),为黄色油状物。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=424.135.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.31(s,1H),7.86(s,1H),4.82(t,J=7.3Hz,1H),4.05(m,2H),4.00(s,3H),3.87(s,3H),2.92(d,J=7.2Hz,2H),1.32(s,9H),1.18-1.06(m,3H)。

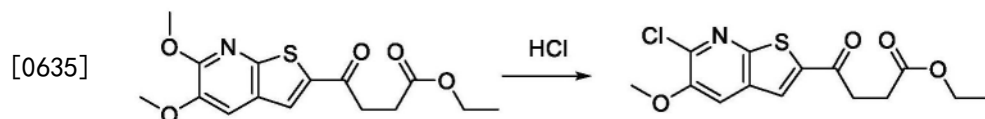
[0631] 步骤i:4-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0633] 20℃将三氟乙酸(2mL)加至01-叔丁基04-乙基2-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羰基)丁二酸酯(1.51g,3.5657mmol)的甲苯(10mL)溶液中。反应混合物50℃搅拌1h,减压蒸发,残余物在C-18柱上纯化MeCN/水(0-100%),真空浓缩干燥,得到4-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.94g,2.9069mmol,81.5252%产率),为白色固体。LCMS:(ESI,m/z):[M+H]⁺=324.083.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.20(s,1H),7.79(s,

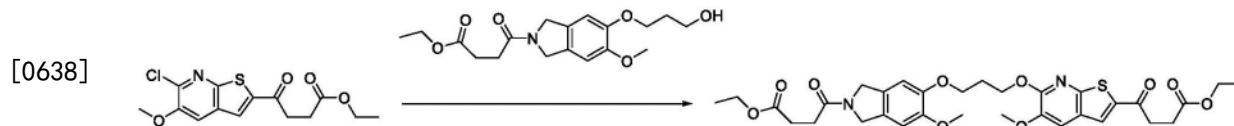
1H), 4.00-4.08 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.30-3.33 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0634] 步骤j: 4-(6-氯-5-甲氧基-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



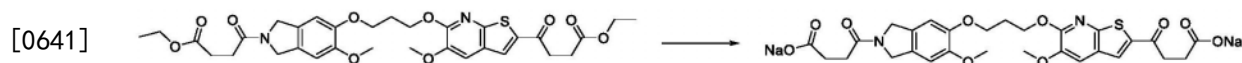
[0636] 20℃将4-(5,6-二甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.308g, 952.4899μmol)加至HCl(10mL)中。反应混合物100℃搅拌1h,冷却至20℃,将POC13(1mL)加至反应混合物中。N₂环境下反应混合物100℃搅拌2h,减压蒸发,残余物在C-18柱上纯化MeCN/水(0-100%),真空浓缩干燥,得到4-(6-氯-5-甲氧基-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.25g, 762.7004μmol, 80.0744%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=328.033. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.00-4.08 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.70 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0637] 步骤k: 4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0639] 20℃将RockPhos Palladacycle Gen.3(0.03g, 35.7385μmol)加入4-(6-氯-5-甲氧基-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.10g, 305.0799μmol), 4-(5-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.18g, 512.2470μmol)和碳酸钾(0.20g, 942.2127μmol)的甲苯(10mL)的混合液中。N₂环境下将反应混合物在130℃搅拌过夜,减压蒸发,残余物在C-18柱上纯化MeCN/水(0-100%),真空浓缩干燥,得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.013g, 20.2267μmol, 6.6300%产率),为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=643.225.

[0640] 步骤1: 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸二钠

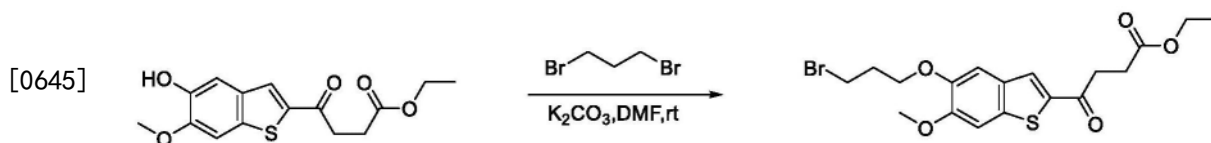


[0642] 20℃将LiOH(3mg, 125.2699μmol)加至4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.018g, 28.0062μmol)的四氢呋喃(4mL)和水(1mL)的溶液中。反应混合物20℃搅拌1h。反应体系经Prep-HPLC纯化,浓缩并通过冻干法干燥。将NaHCO₃(3.4mg, 40.4730μmol)加到冻干产物的水(5mL)溶液中,并在20℃下搅拌1h,通过冻干法去除溶剂,得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸二钠(13mg, 20.6162μmol, 73.6129%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=587.162.

[0643] 实施例14 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)

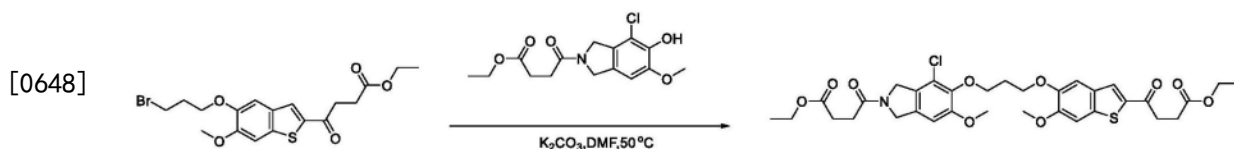
丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸

[0644] 步骤a: 4-[5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯



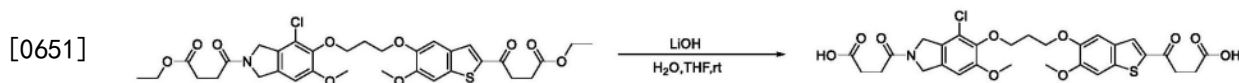
[0646] N_2 环境下, 20℃将碳酸钾(0.113g, 817.6230 μ mol)加至4-[5-(3-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.081g, 262.6894 μ mol)和1,3-二溴丙烷(0.263g, 1.3027mmol)的DMF(5mL)溶液中。将反应混合物在20℃搅拌过夜。混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0-60%), 真空浓缩干燥, 得到4-[5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.074g, 172.3638 μ mol, 65.6150%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=309.070. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(s, 1H), 4.14(t, J=6.0Hz, 2H), 4.06(q, J=7.1Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.70(t, J=6.5Hz, 2H), 3.30(t, J=6.5Hz, 2H), 2.66(t, J=6.4Hz, 2H), 2.35-2.26(m, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0647] 步骤b: 4-[5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯



[0649] N_2 环境下, 20℃将碳酸钾(0.094g, 680.1466 μ mol)加至4-[5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.092g, 214.2904 μ mol)和4-(4-氯-5-羟基-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.072g, 219.6763 μ mol)的DMF(3mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌过夜。混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-60%), 真空浓缩干燥, 得到4-[5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.089g, 131.6233 μ mol, 61.4229%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=676.190. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.23(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51(d, J=4.3Hz, 1H), 7.07(s, 0.5H), 7.04(s, 0.5H), 4.83(s, 1H), 4.75(s, 1H), 4.61(s, 1H), 4.50(s, 1H), 4.26(s, 2H), 4.15(t, J=6.0Hz, 2H), 4.10-4.01(m, 4H), 3.86(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.31-3.27(m, 2H), 2.70-2.52(m, 6H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 6H)。

[0650] 步骤c: 4-[5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基]-4-氧代丁酸



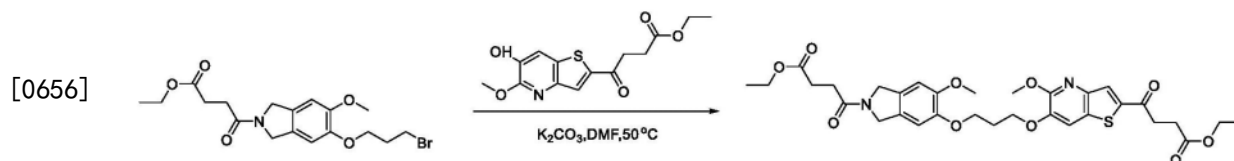
[0652] 20℃将LiOH(0.051g, 2.1296mmol)加至4-[5-(3-((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.040g, 59.1565 μ mol)的THF(2mL)和H₂O(2mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h。用HCl(1mol/L)将反应混合物调节至pH=3。混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-45%), 浓缩并通过冻干法干燥, 得到4-[5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-

基) 氧基) 丙氧基) -6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基) -4-氧代丁酸 (0.025g, 40.3183 μ mol, 68.1552%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=620.130. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.06 (s, 0.5H), 7.03 (s, 0.5H), 4.82 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.15 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 4H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.19 (t, J=6.2Hz, 2H)。

[0653] 实施例15

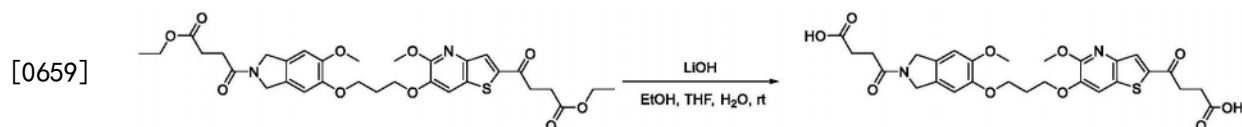
[0654] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 氧基) 丙氧基) -6-甲氧基异吲哚啉-2-基) -4-氧代丁酸

[0655] 步骤a: 4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 氧基) 丙氧基) -6-甲氧基异吲哚啉-2-基) -4-氧代丁酸乙酯



[0657] N₂环境下, 20℃将碳酸钾 (0.089g, 643.9686 μ mol) 加至4-(6-羟基-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基) -4-氧代丁酸乙酯 (0.069g, 223.0577 μ mol) 和4-(5-(3-溴丙氧基) -6-甲氧基异吲哚啉-2-基) -4-氧代丁酸乙酯 (0.079g, 190.6877 μ mol) 的DMF (2mL) 溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌过夜。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O (0.1%FA) (0-55%), 浓缩并通过冻干法干燥, 得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 氧基) 丙氧基) -6-甲氧基异吲哚啉-2-基) -4-氧代丁酸乙酯 (0.075g, 116.6925 μ mol, 61.1956%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=690.130. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.06-6.89 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.12 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.09-4.01 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (d, J=2.1Hz, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 6H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 6H)。

[0658] 步骤b: 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 氧基) 丙氧基) -6-甲氧基异吲哚啉-2-基) -4-氧代丁酸



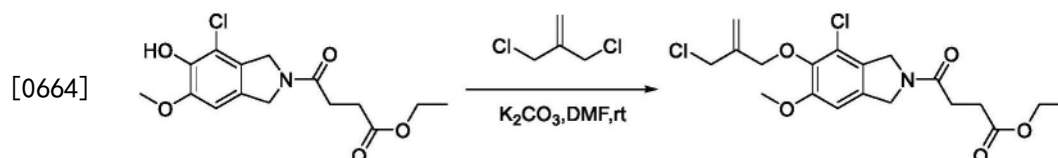
[0660] 20℃将LiOH (0.050g, 2.0878mmol) 加至4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 氧基) 丙氧基) -6-甲氧基异吲哚啉-2-基) -4-氧代丁酸乙酯 (0.051g, 79.3509 μ mol) 的THF (2mL), H₂O (2mL) 和乙醇 (1mL) 的溶液中。反应混合物20℃搅拌2h, 用HCl (1mol/L) 将反应混合物调节至pH=3, 将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O (0.1%FA) (0-45%), 浓缩并通过冻干法干燥, 得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基) 氧基) 丙氧基) -6-甲氧基异吲哚啉-2-基) -4-氧代丁酸 (0.015g, 25.5707 μ mol, 32.2248%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=586.160. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 4.73 (s,

1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.12 (s, J=4.0Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 6H), 2.24 (t, J=6.2Hz, 2H)。

[0661] 实施例16

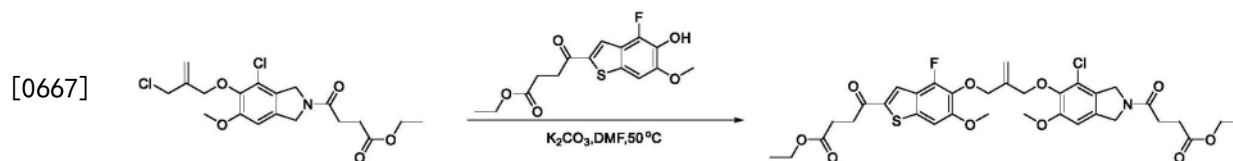
[0662] 4-(5-((2-(((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸

[0663] 步骤a: 4-[4-氯-5-[2-(氯甲基)烯丙氧基]-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基]-4-氧代丁酸乙酯



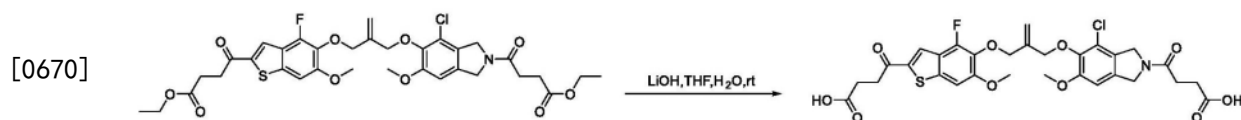
[0665] N₂环境下, 20℃将3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(0.507g, 2.2635mmol)加入碳酸钾(0.202g, 1.4616mmol)和4-(4-氯-5-羟基-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.154g, 469.8574μmol)的DMF(5mL)混合液中。反应混合物20℃搅拌3h。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-50%), 真空浓缩干燥, 得到4-[4-氯-5-[2-(氯甲基)烯丙氧基]-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.151g, 362.7238μmol, 77.1987%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=416.100。

[0666] 步骤b: 4-(5-((2-(((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0668] N₂环境下, 20℃将K₂CO₃(0.092g, 665.6754μmol)加入4-(4-氯-5-((2-(氯甲基)烯丙基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.068g, 163.3458μmol)和4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.049g, 150.1504μmol)的DMF(3mL)混合液中。将反应混合物在50℃搅拌过夜。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-60%), 浓缩并通过冻干法干燥, 得到4-(5-((2-(((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.022g, 31.1538μmol, 19.0723%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=706.180。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.30 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.07 (s, 0.5H), 7.04 (s, 0.5H), 5.34 (d, J=10.9Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.06 (q, J=7.1Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 6H)。

[0669] 步骤c: 4-(5-((2-(((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸



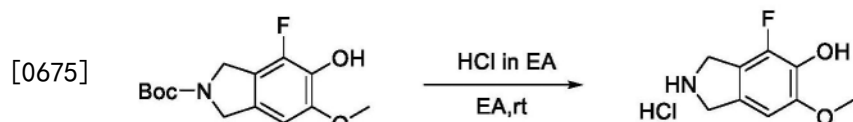
[0671] 20℃将LiOH(0.037g, 1.5450mmol)加至4-(5-((2-(((4-氯-2-(4-乙氧基-4-氧代

丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.012g, 16.9930 μ mol)的THF(1mL)和H₂O(1mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌1h,用HCl(1mol/L)将反应混合物调节至pH=3,减压蒸发,残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-50%),浓缩并通过冻干法干燥,得到4-(5-((2-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸(0.011g, 16.9213 μ mol, 99.5782%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M-H]⁻ = 648.120. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (s, 0.5H), 7.03 (s, 0.5H), 5.34 (d, J=10.8Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.77 (d, J=3.3Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 4H), 2.48-2.44 (m, 2H)。

[0672] 实施例17

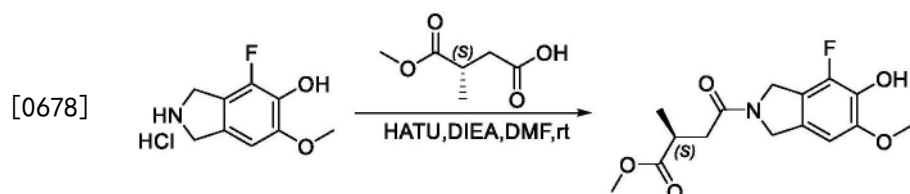
[0673] (S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸

[0674] 步骤a: 4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-醇盐酸盐



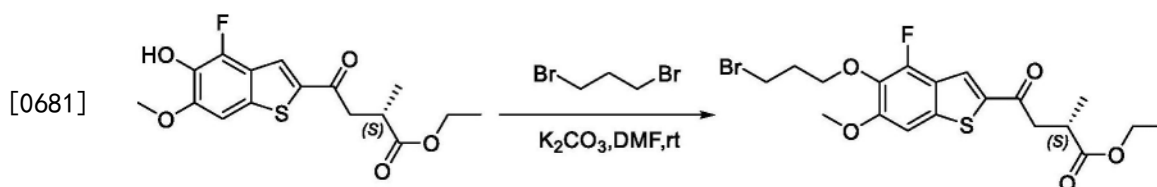
[0676] 20℃将HCl的EA溶液(3mL, 12mmol)加至4-氟-5-羟基-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.103g, 363.5790 μ mol)的EA(1mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h,减压蒸发,得到4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-醇盐酸盐(0.12g, 655.0962 μ mol, 180.1799%产率),为白色固体。直接用于下一步。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 184.070.

[0677] 步骤b: (2S)-4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯



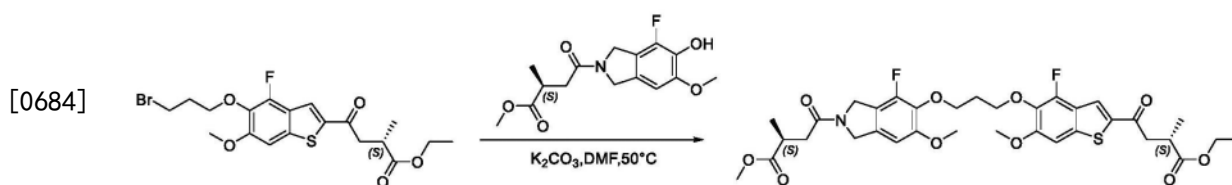
[0679] N₂环境下, 20℃将4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-醇盐酸盐(0.112g, 611.4238 μ mol)加至(S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酸(0.108g, 739.0133 μ mol), HATU(0.197g, 518.1084 μ mol)和DIEA(0.450g, 3.4818mmol)的DMF(10mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-55%),真空浓缩干燥,得到(2S)-4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯(0.061g, 195.9494 μ mol, 32.0481%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 312.120.

[0680] 步骤c: (2S)-4-[5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯



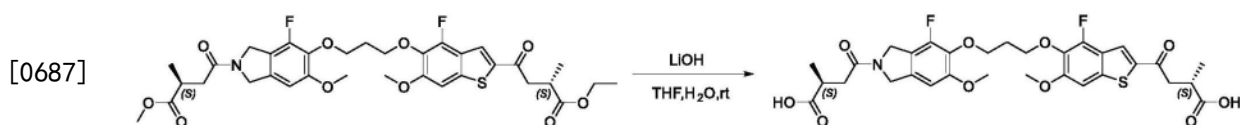
[0682] N_2 环境下, 20℃将1,3-二溴丙烷(0.255g, 1.2631mmol)加入(S)-4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.061g, 179.2189 μ mol)和碳酸钾(0.129g, 933.3927 μ mol)的DMF(3mL)混合液中。反应混合物20℃搅拌3h。混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-70%), 真空浓缩干燥, 得到(2S)-4-[5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.66g, 1.4306mmol, 798.2476%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=461.040。

[0683] 步骤d: (S)-4-(4-氟-5-(3-((4-氟-6-甲氧基-2-((S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯



[0685] 20℃将碳酸钾(0.074g, 535.4346 μ mol)加至(2S)-4-[5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.071g, 153.8990 μ mol)和(2S)-4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸甲酯(0.056g, 179.8880 μ mol)的DMF(3mL)溶液中。 N_2 环境下将反应混合物在50℃搅拌过夜。将反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-50%), 真空浓缩干燥, 得到(S)-4-(4-氟-5-(3-((4-氟-6-甲氧基-2-((S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(61mg, 88.1841 μ mol, 57.3000%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=692.230. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31(s, 1H), 7.56(s, 1H), 6.90(s, 0.5H), 6.85(s, 0.5H), 4.77(s, 2H), 4.56(s, 1H), 4.54(s, 1H), 4.25(t, J=6.1Hz, 2H), 4.19(t, J=6.1Hz, 2H), 4.05(q, J=7.0Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.77(d, J=2.1Hz, 3H), 3.59(s, 3H), 3.55-3.43(m, 1H), 3.26-3.15(m, 1H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.90-2.79(m, 1H), 2.76-2.66(m, 1H), 2.50-2.44(m, 1H), 2.09-1.99(m, 2H), 1.21-1.10(m, 9H)。

[0686] 步骤e: (S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸



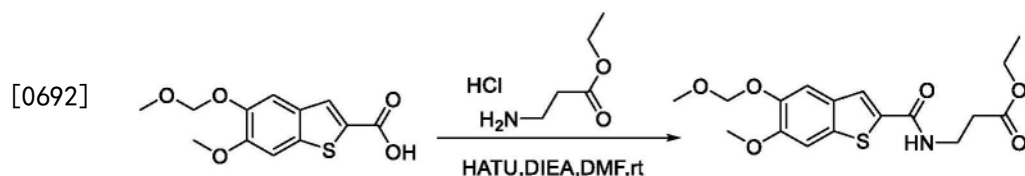
[0688] 20℃将LiOH(0.038g, 1.5868mmol)加入(S)-4-(4-氟-5-(3-((4-氟-6-甲氧基-2-((S)-4-甲氧基-3-甲基-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸乙酯(0.038g, 54.9344 μ mol)的THF(2mL)和H₂O(2mL)混合液中。反应混合物20℃搅拌2h。用HCl(1mol/L)将反应混合物调节至pH=3, 减压蒸发, 残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-45%), 浓缩并通过冻干法干燥, 得到(S)-4-(5-

(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸(18mg, 27.7070 μ mol, 50.4365%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=650.18. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.15(s, 2H), 8.30(s, 1H), 7.56(s, 1H), 6.90(s, 0.5H), 6.85(s, 0.5H), 4.76(s, 2H), 4.56(s, 1H), 4.54(s, 1H), 4.26(t, J=6.5Hz, 2H), 4.19(t, J=6.1Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.53-3.44(m, 1H), 3.17-3.05(m, 1H), 2.93-2.83(m, 1H), 2.79-2.61(m, 2H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.11-1.98(m, 2H), 1.22-1.10(m, 6H)。

[0689] 实施例18

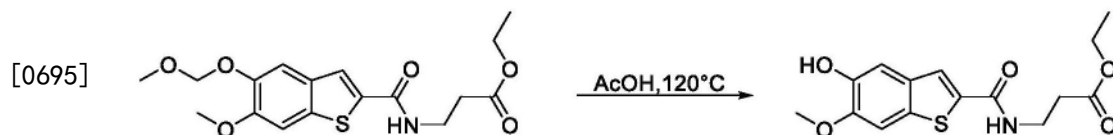
[0690] 4-(5-(3-((2-((2-羧乙基)氨甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0691] 步骤a: 3-[[6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羰基]氨基]丙酸乙酯



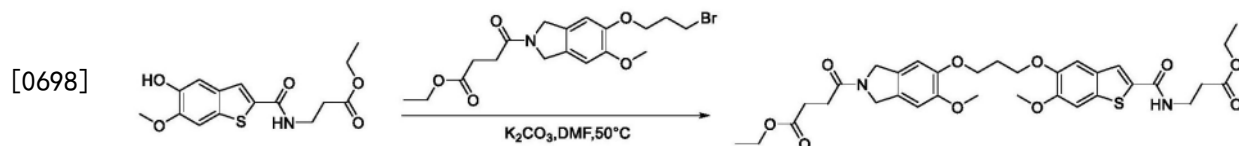
[0693] 20℃将氨基丙酸乙酯盐酸盐(0.34g, 2.2134mmol)加至HATU(0.85g, 2.2355mmol)、DIEA(0.77g, 5.9578mmol)和6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(0.29g, 1.0809mmol)的DMF(15mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h。混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-50%), 真空浓缩干燥, 得到3-[[6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羰基]氨基]丙酸乙酯(0.35g, 952.5987 μ mol, 产率88.1269%), 为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=368.110。

[0694] 步骤b: 3-[(5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基)氨基]丙酸乙酯



[0696] 20℃将3-[[6-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)苯并噻吩-2-羰基]氨基]丙酸乙酯(0.29g, 789.2963 μ mol)加至乙酸(10mL)中。将反应混合物加热至120℃并搅拌4h。混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O(0.1%FA)(0-40%), 真空浓缩干燥, 得到3-[(5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基)氨基]丙酸乙酯(0.23g, 711.2738 μ mol, 产率90.1149%), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=324.080。

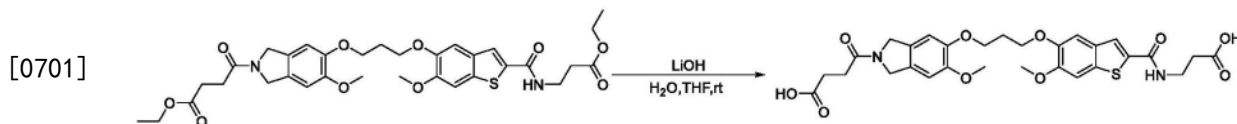
[0697] 步骤c: 4-(5-(3-((2-((3-乙氧基-3-氧代丙基)氨甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0699] 将碳酸钾(0.25g, 1.8089mmol)添加到3-[(5-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-羰基)氨基]丙酸乙酯(0.21g, 649.4249 μ mol)和4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.21g, 506.8913 μ mol)的DMF(5mL)溶液中。将反应混合物在N₂环境下加热至50

℃并搅拌8小时。反应混合物在C18柱上纯化ACN/H₂O (0.1%FA) (0-65%)。浓缩并在真空下干燥。获得白色固体4-(5-(3-((2-((3-乙氧基-3-氧代丙基)氨基甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.147g, 223.8324μmol, 34.4662%产率)。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=657.240。

[0700] 步骤d: 4-(5-(3-((2-((2-羧乙基)氨基甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

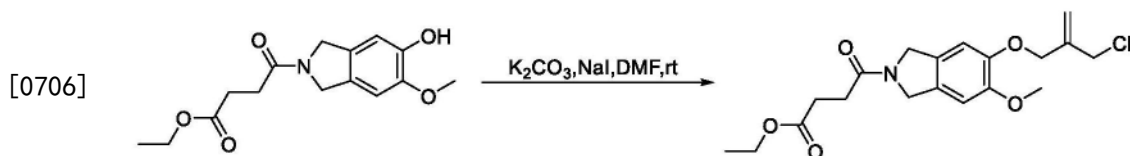


[0702] 20℃将LiOH(0.101g, 4.2174mmol)加至4-(5-(3-((2-((3-乙氧基-3-氧代丙基)氨基甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.082g, 124.8589μmol)的THF(8mL)和H₂O(8mL)溶液中。反应混合物20℃搅拌2h。用HCl(1mol/L)将反应混合物调节至pH=3, 减压蒸发, 残余物在C18柱上纯化ACN/H₂O (0.1%FA) (0-45%), 浓缩并通过冻干法干燥, 得到4-(5-(3-((2-((2-羧乙基)氨基甲酰)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸(49mg, 81.5803μmol, 65.3380%产率), 为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=601.180. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.20 (s, 2H), 8.69 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.08-6.90 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.84 (d, J=1.5Hz, 3H), 3.74 (d, J=2.1Hz, 3H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H)。

[0703] 实施例19

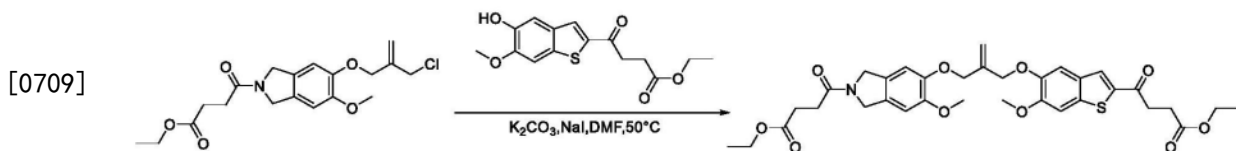
[0704] 4-(5-((2-(((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0705] 步骤a: 4-[5-[2-(氯甲基)烯丙氧基]-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基]-4-氧代丁酸乙酯



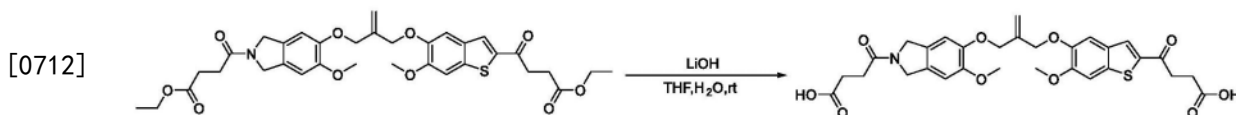
[0707] 20℃将3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(1.108g, 8.8643mmol)加到4-(5-羟基-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.507g, 1.7285mmol)和碳酸钾(0.816g, 5.9043mmol)的DMF(20mL)混合液中。反应混合物20℃搅拌8h。20℃加入水(100mL)淬灭反应混合物, 用EA(3x 50mL)萃取, 用盐水(50mL)洗涤。有机相通过Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化EA/n-Hex (0-70%), 真空浓缩干燥, 得到4-[5-[2-(氯甲基)烯丙氧基]-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.27g, 707.0847μmol, 40.9069%产率), 为黄色油状物。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=382.130。

[0708] 步骤b: 4-[5-[2-[[2-(4-乙氧基-4-氧基-丁酰基)-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基]氧基甲基]烯丙氧基]-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯



[0710] 20℃将碘化钠(0.179g,1.1942mmol)加入4-[5-[2-(氯甲基)烯丙氧基]-6-甲氧基-异吲哚啉-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.216g,55.6671 μ mol)、4-(5-羟基-6-甲氧基苯并噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.186g,603.2128 μ mol)和碳酸钾(0.238g,1.7221mmol)的DMF(5mL)混合液中。 N_2 环境下反应混合物20℃搅拌5h。混合物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA)(0-70%),真空浓缩干燥,得到4-[5-[2-[[2-(4-乙氧基-4-氧基-丁酰基)-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基]氧基甲基]烯丙氧基]-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.169g,258.5135 μ mol,45.7006%产率),为白色固体。LCMS:(ESI, m/z): $[M+H]^+=654.230$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.16(s,1H),7.63(d, $J=4.9$ Hz,1H),7.53(s,1H),7.05-6.87(m,2H),5.45-5.32(m,2H),4.81-4.72(m,3H),4.66(s,3H),4.52(s,1H),4.50(s,1H),4.10-4.00(m,4H),3.87(d, $J=1.9$ Hz,3H),3.76(d, $J=2.8$ Hz,3H),3.32-3.26(m,2H),2.72-2.52(m,6H),1.21-1.13(m,6H)。

[0711] 步骤c:4-(5-((2-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

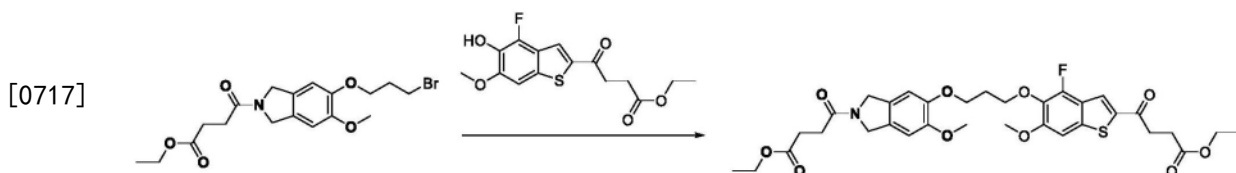


[0713] 20℃将LiOH(0.073g,3.0482mmol)加入4-[5-[2-[[2-(4-乙氧基-4-氧基-丁酰基)-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基]氧基甲基]烯丙氧基]-6-甲氧基-苯并噻吩-2-基]-4-氧代丁酸乙酯(0.075g,114.7249 μ mol)的THF(4mL)和 H_2O (2mL)混合液中。反应混合物20℃搅拌2h。用HCl(1mol/L)将反应混合物调节至pH=3,减压蒸发。残余物在C18柱上纯化ACN/ H_2O (0.1%FA)(0-45%),浓缩并通过冻干法干燥,得到4-(5-((2-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)甲基)烯丙基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸(0.0423g,70.7794 μ mol,61.6949%产率),为白色固体。LCMS:(ESI, m/z): $[M+H]^+=598.170$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.18(s,2H),8.15(s,1H),7.63(d, $J=4.0$ Hz,1H),7.53(s,1H),7.06-6.90(m,2H),5.45-5.32(m,2H),4.78-4.70(m,3H),4.66(t, $J=3.3$ Hz,3H),4.53(s,1H),4.50(s,1H),3.87(d, $J=1.6$ Hz,3H),3.76(d, $J=2.6$ Hz,3H),3.29-3.24(m,2H),2.65-2.50(m,6H)。

[0714] 实施例20

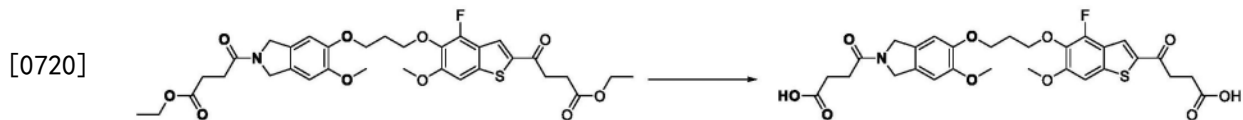
[0715] 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

[0716] 步骤a:4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯



[0718] 20℃将4-(4-氟-5-羟基-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.081g, 248.2078 μ mol)和碳酸钾(0.136g, 984.0419 μ mol)加至4-(5-(3-溴丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.103g, 248.6182 μ mol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中。将反应混合物在50℃搅拌过夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释,并依次用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物在C-18柱上纯化MeCN/水(0-100%),真空浓缩干燥,得到4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(66mg, 100.0428 μ mol, 40.2396%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=432.070. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32(s, 1H), 7.57(d, J=3.2Hz, 1H), 6.98(s, 0.5H), 6.95(s, 1H), 6.92(s, 0.5H), 4.74(s, 2H), 4.53(s, 2H), 4.31-4.09(m, 4H), 4.09-3.98(m, 4H), 3.87(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.41-3.34(m, 2H), 2.70-2.53(m, 6H), 2.17-2.04(m, 2H), 1.21-1.12(m, 6H)。

[0719] 步骤b: 4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸

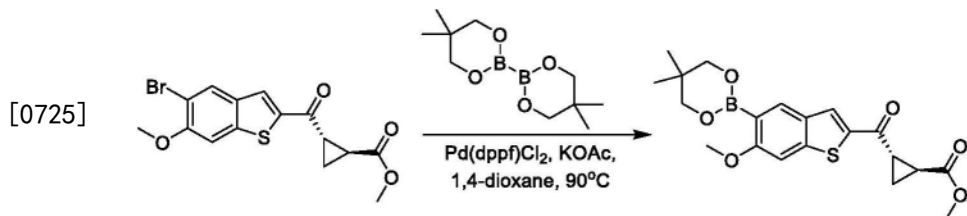


[0721] 将LiOH(0.010g, 417.5662 μ mol)加至4-(5-(3-((2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸乙酯(0.052g, 78.8217 μ mol)的四氢呋喃(10mL)和水(2mL)溶液中。反应混合物50℃搅拌2h。通过HCl(1M)将反应体系酸化pH=4,减压蒸发。残余物在C-18柱上纯化MeCN/水(0-100%),真空浓缩干燥,得到4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸(22mg, 36.4473 μ mol, 46.2402%产率),为白色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=604.157. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.15(s, 2H), 8.30(s, 1H), 7.57(s, 1H), 6.98(s, 0.5H), 6.95(s, 1H), 6.92(s, 0.5H), 4.74(s, 2H), 4.53(s, 2H), 4.33-4.06(m, 4H), 3.91(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.30-3.38(m, 2H), 2.71-2.53(m, 6H), 2.18-2.10(m, 2H)。

[0722] 实施例21

[0723] 反式-2-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-羧酸

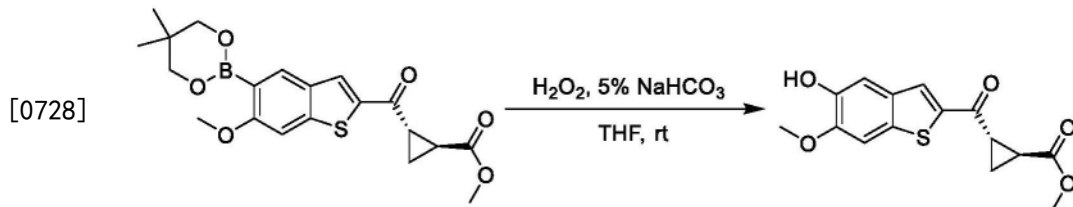
[0724] 步骤a: 反式-2-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂萘-2-基)-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯



[0726] 将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.203g, 277.4347 μ mol)加入反式-2-(5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-羧酸甲酯(0.510g, 1.3813mmol)、联硼酸新戊二醇酯(0.953g, 4.2190mmol)和KOAc(0.437g, 4.4527mmol)的1,4-二氧六环(20mL)

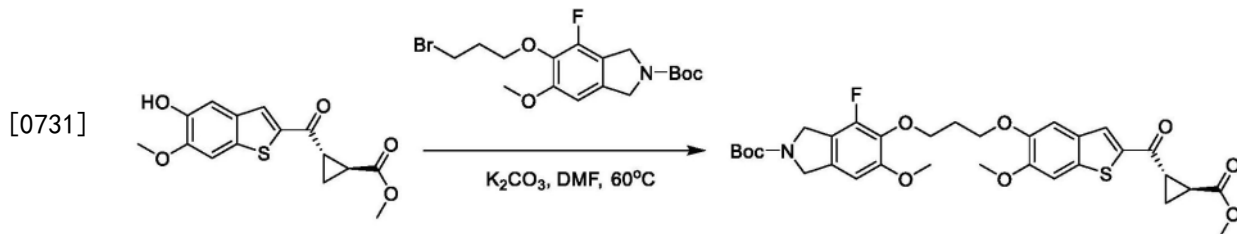
混合液中。 N_2 环境下将反应混合物加热至90℃并搅拌过夜。通过硅藻土垫过滤反应混合物，减压蒸发滤液，得到反式-2-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂萘-2-基)-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯(1.61g, 2.0012mmol, 144.8795%产率)的粗品，为黑色油状物，直接用于下一步。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 403.13$ 。

[0727] 步骤b: 反式-2-(5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基)环丙烷羧酸甲酯



[0729] 20℃将 H_2O_2 (3.0mL, 24.7468mmol, 30%水溶液)加入反式-2-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂萘-2-基)-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯(1.56g, 1.9390mmol)和 $NaHCO_3$ (3.0mL, 1.6722mmol, 5%水溶液)的THF (30mL)混合液中。反应混合物20℃搅拌1h, 所得反应混合物用盐水(150mL)稀释, 用EA (150mL)萃取, 用盐水(150mL)洗涤。收集有机并通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。残余物过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/正己烷(0-100%)洗脱, 浓缩并减压干燥, 得到反式-2-(5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基)环丙烷羧酸甲酯(0.30g, 979.3261 μ mol, 产率71.43%), 为红棕色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 307.05$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 7.98 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H)。

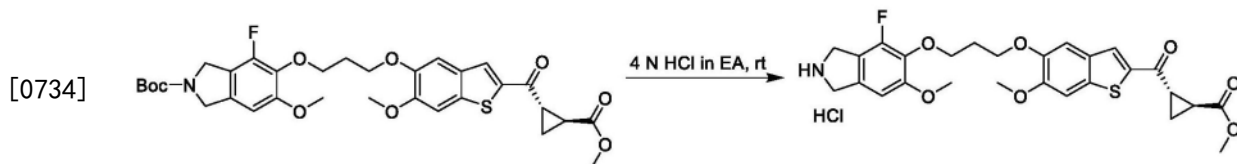
[0730] 步骤c: 4-氟-6-甲氧基-5-[3-[6-甲氧基-2-[反式-2-甲氧基羰基环丙烷羰基]苯并噻吩-5-基]氧基丙氧基]异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯



[0732] 20℃将 K_2CO_3 (0.501g, 3.6250mmol)加至反式-2-(5-羟基-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基)环丙烷羧酸甲酯(0.300g, 979.3264 μ mol)和5-(3-溴丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.406g, 1.0043mmol)的DMF (10mL)溶液中。将反应混合物加热至60℃并搅拌过夜。所得反应混合物用 H_2O (150mL)稀释, 用EA (150mL)萃取, 用盐水(2x 150mL)洗涤。收集有机相, 并通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。残余物硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯/正己烷(0-50%)洗脱, 浓缩并减压干燥, 得到4-氟-6-甲氧基-5-[3-[6-甲氧基-2-[反式-2-甲氧基羰基环丙烷羰基]苯并噻吩-5-基]氧基丙氧基]异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(0.45g, 714.6357 μ mol, 产率72.9722%), 为淡黄色固体。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H-Boc]^+ = 530.20$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 7.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.28 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.20 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

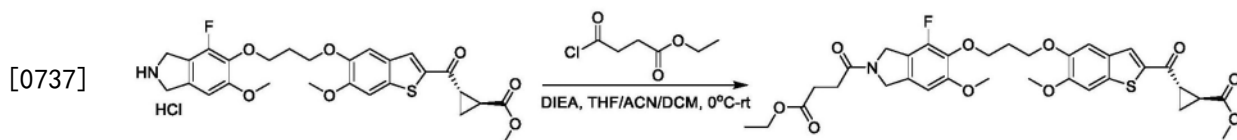
[0733] 步骤d: 反式-2-[5-[3-(4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基)氧基丙氧基]-6-甲氧基-

苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯



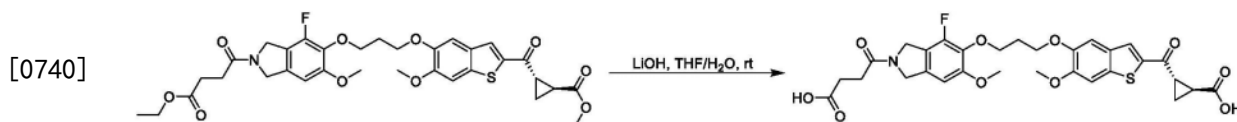
[0735] 20℃将HCl (4N) 的EA (15mL, 60mmol) 溶液加至4-氟-6-甲氧基-5-[3-[6-甲氧基-2-[反式-2-甲氧基羰基环丙烷羰基]苯并噻吩-5-基]氧基丙氧基]异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (0.45g, 714.6351 μ mol) 的EA (5mL) 溶液中。反应混合物20℃搅拌2h。所得反应混合物减压浓缩, 得到反式-2-[5-[3-(4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基) 氧基丙氧基]-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯 (0.42g, 667.8009 μ mol, 93.4464% 产率, HCl salt), 为灰色固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=530.20. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.23 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.17 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.54 (t, J=7.1Hz, 2H)。

[0736] 步骤e: 反式-2-[5-[3-[2-(4-乙氧基-4-氧基-丁酰基)-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基]氧基丙氧基]-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯



[0738] 0℃将4-氯-4-氧代丁酸乙酯 (0.055mL, 385.9673 μ mol) 的DCM (2mL) 溶液滴加到反式-2-[5-[3-(4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基) 氧基丙氧基]-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯 (0.202g, 356.8671 μ mol, 盐酸盐) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.185mL, 1.0621mmol) 的THF (4mL) 和ACN (4mL) 的溶液中。反应混合物20℃搅拌2h。将反应混合物减压浓缩。残余物经Prep-TLC纯化, 展开溶剂为DCM/MeOH (25:1), 得到反式-2-[5-[3-[2-(4-乙氧基-4-氧基-丁酰基)-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基]氧基丙氧基]-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯 (0.221g, 336.0184 μ mol, 94.1579% 产率), 为灰白色半固体。LCMS: (ESI, m/z): [M+H]⁺=658.25. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.54 (s, 0.5H), 6.49 (s, 0.5H), 4.74 (d, J=7.7Hz, 2H), 4.68 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.09 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0739] 步骤f: 反式-2-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基) 氧基) 丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基) 环丙烷-1-羧酸



[0741] 20℃将LiOH (0.027g, 1.1274mmol) 加至反式-2-[5-[3-[2-(4-乙氧基-4-氧基-丁酰基)-4-氟-6-甲氧基-异吲哚啉-5-基]氧基丙氧基]-6-甲氧基-苯并噻吩-2-羰基]环丙烷羧酸甲酯 (0.165g, 250.8735 μ mol) 的THF (6mL) 和H₂O (2mL) 溶液中。20℃反应混合物搅拌2h。

所得反应混合物通过HCl (6N) 调节pH=2~3,并减压蒸发。残余物通过反向C18柱色谱纯化,用流动相ACN/H₂O (0.1% FA) (0-100%) 洗脱,浓缩并冻干过夜,得到反式-2-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)环丙烷-1-羧酸(0.052g,84.4674 μ mol,33.6693%产率),为白色固体。LCMS: (ESI,m/z): [M+H]⁺=616.20.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 12.45 (s,2H), 8.48 (s,1H), 7.61 (s,1H), 7.51 (d,J=2.2Hz,1H), 6.91 (s,0.5H), 6.88 (s,0.5H), 4.78 (d,J=5.5Hz,2H), 4.56 (s,2H), 4.23 (t,J=5.0Hz,2H), 4.17 (t,J=5.9Hz,2H), 3.86 (s,3H), 3.76 (s,3H), 3.27-3.19 (m,1H), 2.60-2.53 (m,2H), 2.49-2.44 (m,2H), 2.21-2.07 (m,3H), 1.49 (t,J=7.1Hz,2H)。

[0742] 采用上述步骤或改进的步骤,用相应的起始原料和中间体合成表2中的以下实施例。

[0743]

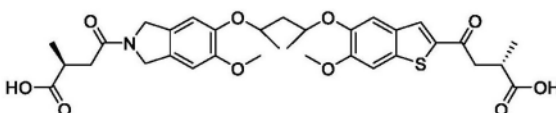
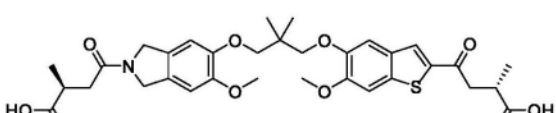
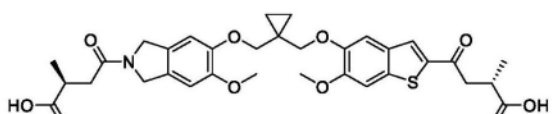
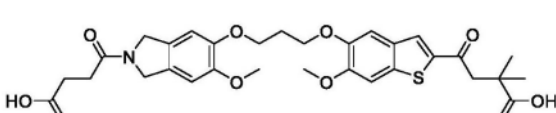
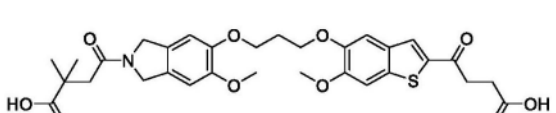
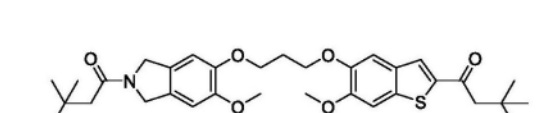
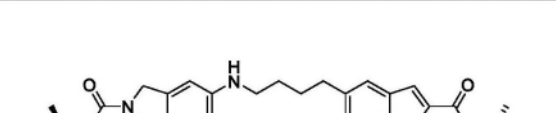
[0744] 表2

[0745]

实施例	化学名称	结构式	MS: (M+H) ⁺ & ¹ HNMR
22.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		614
23.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		614
24.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		600
25.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		600
26.	(S)-4-(5-(2-((2-((S)-3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)乙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		600

27.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		628
28.	(S)-4-(5-(5-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)戊基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		642
29.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		612
30.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氨基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		613
31.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氨基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		611
32.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		596
33.	(S)-4-(5-(5-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)戊基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		610

[0747]

34.	(2S)-4-(5-((4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)戊烷-2-基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		642
35.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		642
36.	(S)-4-(5-((1-(((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		640
37.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸		614
38.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸		614
39.	4-(5-(3-((2-(3-羧基-3-甲基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸		642
40.	(S)-4-(5-((4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁基)氨基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		611

[0748]

41.	(S)-4-(5-((3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙基)氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		613
42.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		612
43.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		632
44.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		648
45.	(S)-4-(5-(3-((4-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		692
46.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		615
47.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		600

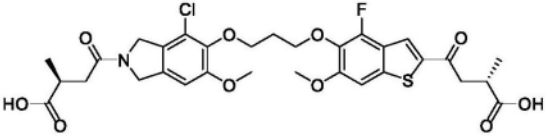
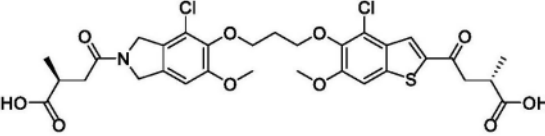
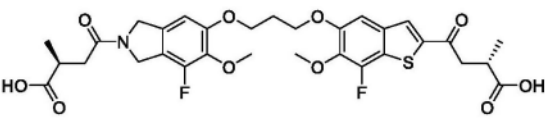
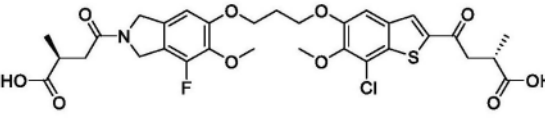
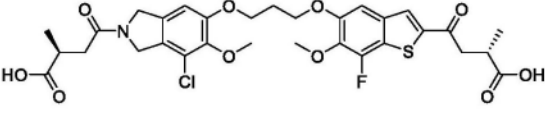
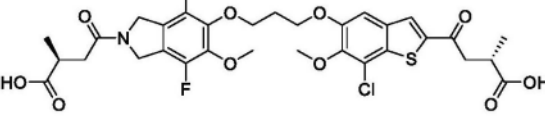
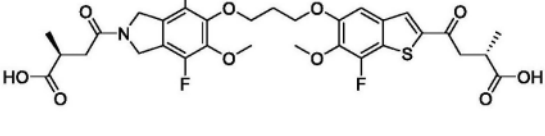
[0749]

48.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		650
49.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		682
50.	(2S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基-3-甲基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		628
51.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		632
52.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		648
53.	(S)-4-(5-(3-((4-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		692
54.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		600

[0750]

55.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		632
56.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		648
57.	(S)-4-(5-(3-((7-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		692
58.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		650
59.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		666
60.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		682
61.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		666

[0751]

62.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		666
63.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		682
64.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		650
65.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		666
66.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		666
67.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		684
68.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		668

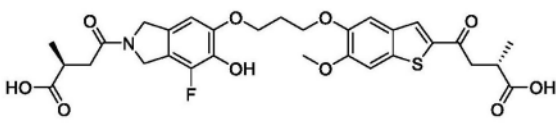
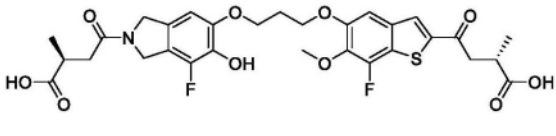
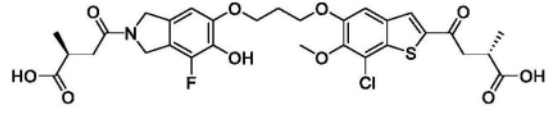
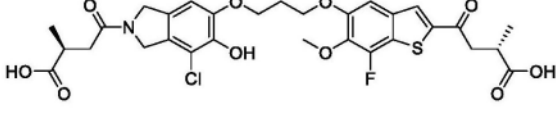
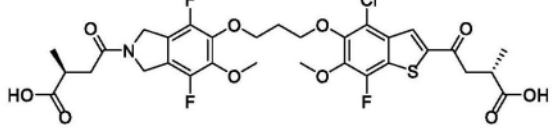
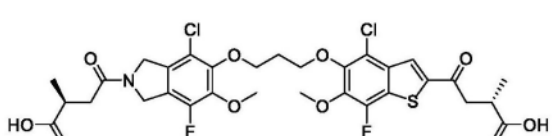
[0752]

69.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		684
70.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		668
71.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		684
72.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		700
73.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		700
74.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		700

[0753]

75.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		684
76.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		684
77.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		700
78.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		636
79.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		652
80.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		652
81.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		668

[0754]

82.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		618
83.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		636
84.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-羟基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		652
85.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		652
86.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		702
87.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		718

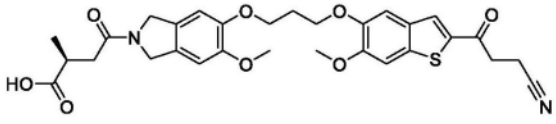
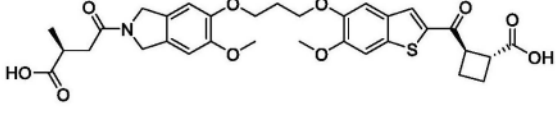
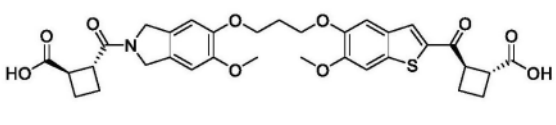
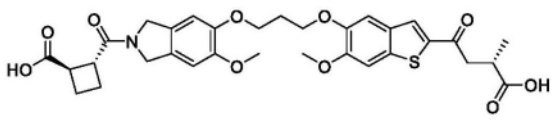
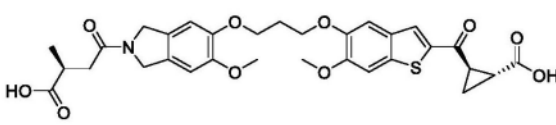
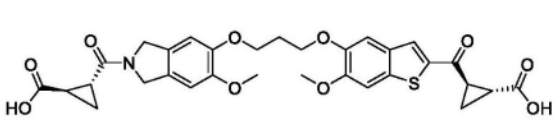
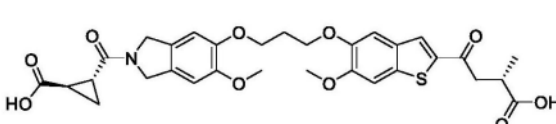
[0755]

88.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		686
89.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		702
90.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		718
91.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		734
92.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		718
93.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		734

[0756]

94.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		718
95.	(2S,2'S)-4,4'-(7,8,11,13,17,18-六氢-6H,12H,16H-噻吩并[2'',3'':4',5']苯并[1',2':9,10][1,4,8,11]四氧酰基四氮杂[2,3-f]异吲哚-2,12-二基)双(2-甲基-4-氧代丁酸)		626
96.	(S)-4-(6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		691
97.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		720
98.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-氰基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		581
99.	4-(5-(3-((2-(3-氰基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁腈		548

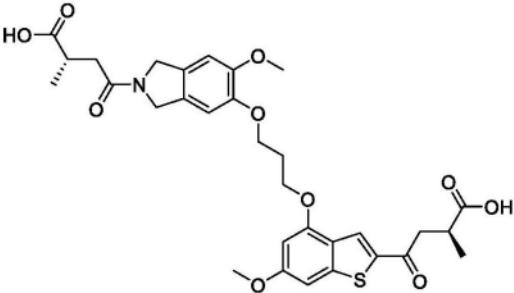
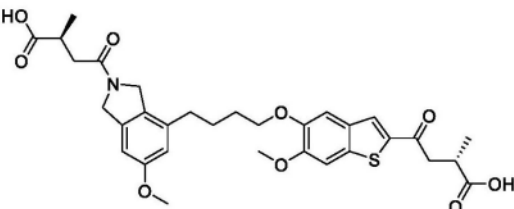
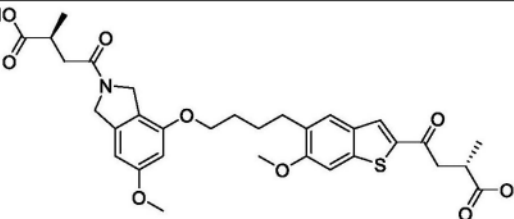
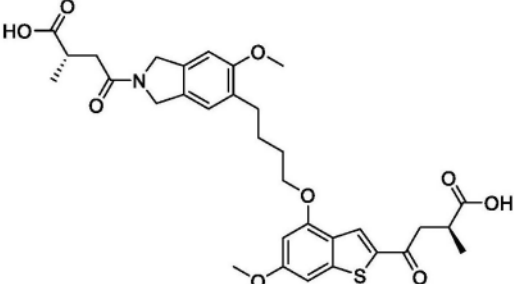
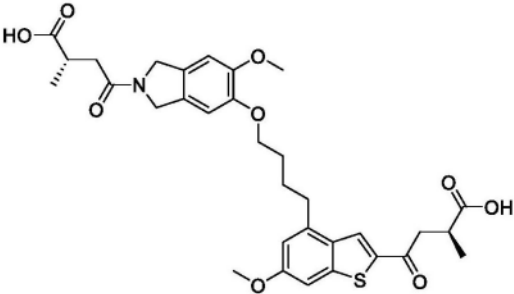
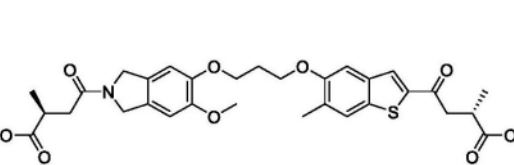
[0757]

100.	(S)-4-(5-(3-((2-(3- 氧基丙酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		581
101.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-(S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧基)环丁烷-1-羧酸		626
102.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-(1R,2R)-2-羧基环丁烷-1-羧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧基)环丁烷-1-羧酸		638
103.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-(S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧基)环丁烷-1-羧酸		626
104.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-(S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧基)环丙烷-1-羧酸		612
105.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-(1R,2R)-2-羧基环丙烷-1-羧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧基)环丙烷-1-羧酸		610
106.	(1R,2R)-2-(5-(3-((2-(S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-羧基)环丙烷-1-羧酸		612

[0758]

107.	(S)-N-(N,N-二甲基氨基)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨基磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁胺		826
108.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-二甲基氨基磺酰)氨基)-3-甲基-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		720
109.	(S)-4-(6-甲氧基-5-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-N-(甲基磺酰基)-4-氧代丁胺		768
110.	(S)-4-(5-甲氧基-6-(3-((6-甲氧基-2-((S)-3-甲基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		691
111.	(S)-4-(4-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		614

[0759]

112.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		614
113.	(S)-4-(4-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		612
114.	(S)-4-(4-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		612
115.	(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)氧基)丁基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		612
116.	(S)-4-(5-(4-(2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-4-基)丁氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		612
117.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		598

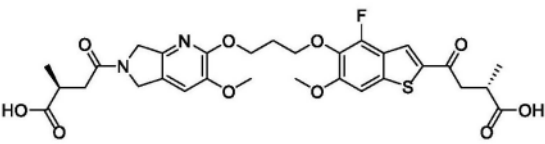
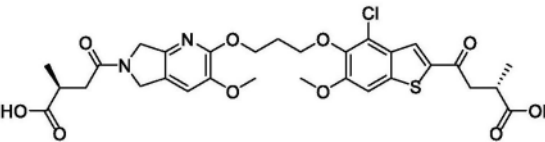
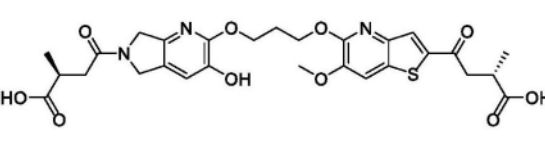
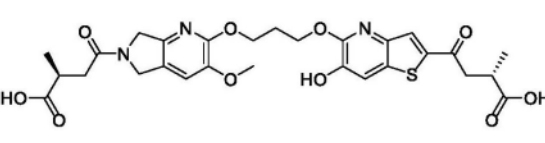
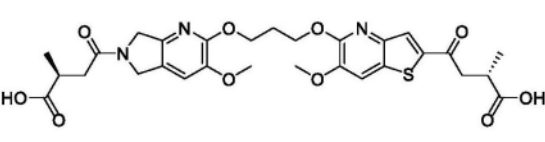
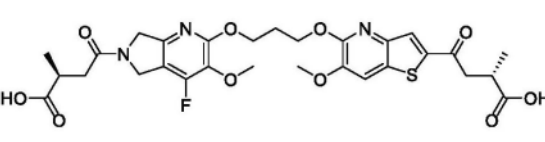
[0760]

118.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		612
119.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-乙炔基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		610
120.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙炔基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		608
121.	(S)-4-(5-(3-((6-氨基-2-((S)-3-羧基丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		599
122.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-(甲基氨基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		613
123.	(S)-4-(5-(3-((6-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		662
124.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		598

[0761]

125.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		612
126.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-6-乙烯基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		610
127.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-乙炔基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		608
128.	(S)-4-(5-(3-((6-氨基-2-((S)-3-羧基丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		599
129.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-(甲基氨基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		613
130.	(S)-4-(5-(3-((6-溴-2-((S)-3-羧基丁酰基)异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		662
131.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		615

[0762]

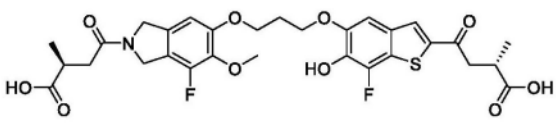
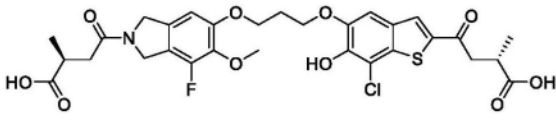
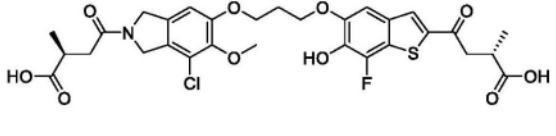
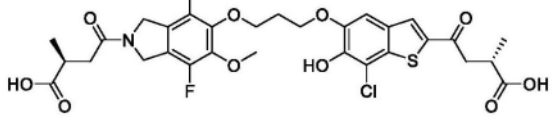
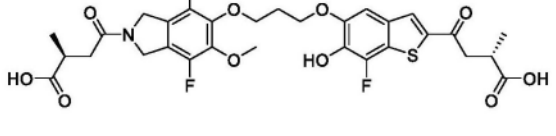
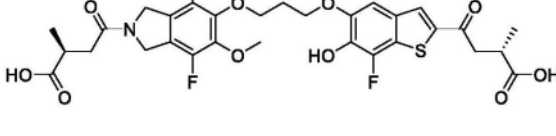
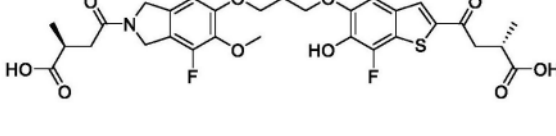
132.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		633
133.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		649
134.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		602
135.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-羟基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		602
136.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		616
137.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		634

[0763]

138.	(S)-4-(5-(3-((6-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		650
139.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		615
140.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		633
141.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		649
142.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		683
143.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		667

[0764]

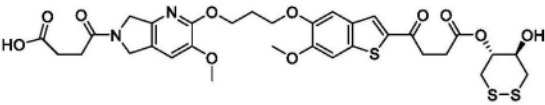
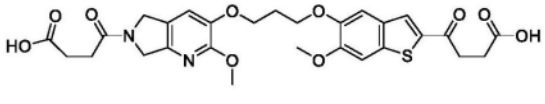
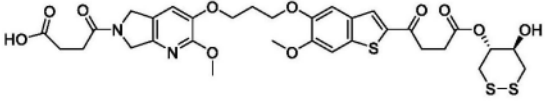
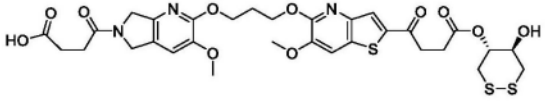
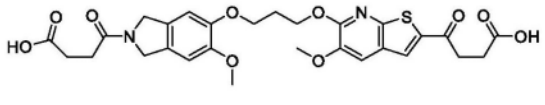
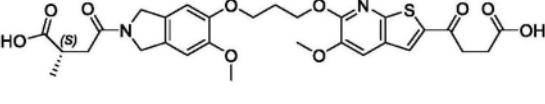
144.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		651
145.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-羟基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		637
146.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		636
147.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		652
148.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		652
149.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氯-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		668
150.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		618

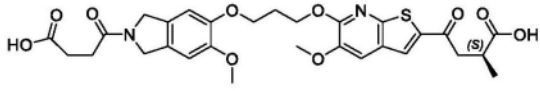
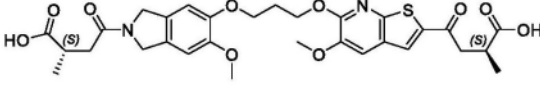
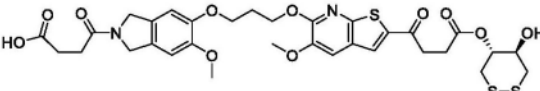
151.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		636
152.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		652
153.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		652
[0765] 154.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氯-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		670
155.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		654
156.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4-氯-7-氟-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-7-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		670
157.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		654

[0766]

158.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-7-氯-4-氟-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		670
159.	(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-4,7-二氯-6-羟基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-4-氟-5-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		686
160.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		614
161.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氧代丁酸		587
162.	4-(5-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸		721
163.	4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-3-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸		587

[0767]

164.	4-(2-(3-((2-(4-(((4R, 5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸		721
165.	4-(5-(3-((6-(3-羧基丙酰基)-2-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-4-氧代丁酸		587
166.	4-(3-(3-((2-(4-(((4R, 5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)氧基)丙氧基)-2-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸		721
167.	4-(2-(3-((2-(4-(((4R, 5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-6-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)氧基)丙氧基)-3-甲氧基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-4-氧代丁酸		722
168.	4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸		587
169.	(S)-4-(5-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		601

[0768]	170.	(S)-4-(6-(3-((2-(3-羧基丙酰基)-6-甲氧基异吲哚啉-5-基)氧基)丙氧基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		601
	171.	(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-羧基丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-2-甲基-4-氧代丁酸		615
	172.	4-(5-(3-((2-(4-(((4R,5R)-5-羟基-1,2-二噻烷-4-基)氧基)-4-氧代丁酰基)-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙氧基)-6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-4-氧代丁酸		721

[0769] 实施例A:STING WT结合测定

[0770] 采用Cisbio的human STING WT binding试剂盒检测(#64BDSTGPEG&64BDSTGPEH, Cisbio)。

[0771] 1.添加化合物

[0772] 阴性对照孔:每个阴性对照孔中添加5 μ L稀释液。标准品孔:每孔添加5 μ L Human STING WT标准品2'3'-cGAMP(Std 0-Std 7)。化合物孔:每孔添加5 μ L化合物。

[0773] 2.添加蛋白

[0774] 阴性对照孔:每孔添加5 μ L的1 $\times$ detection buffer。其它孔:每孔添加5 μ L的6His标记的human STING WT蛋白。

[0775] 3.添加抗体

[0776] 向所有孔中添加10 μ L d2标记和6His标记的混合抗体工作液。

[0777] 4.室温孵育

[0778] 密封平板并在室温下孵育3h,必要时可孵育过夜。

[0779] 5.读板:

[0780] 移除封板膜并在酶标仪(PerkinElmer,USA)上在620nm和665nm处测量HTRF信号。

[0781] 6.数据处理和曲线拟合

[0782] 计算HTRF Ratio:

[0783] 采用GraphPad拟合曲线得到IC₅₀值,使用方程式进行非线性回归分析:

[0784] Equation (2): $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))}$

[0785] Y轴是HTRF Ratio,X是药物浓度。

[0786] 人类STING WT结合测定的IC₅₀值如下:

[0787]

实施例	hSTING WT 结合 IC ₅₀ /nM
1	0.06
2	11.37
3	8.40
4	0.18
5	0.32
6	0.36
7	1.04
8	0.65
9	2.23
10	0.28

实施例	hSTING WT 结合 IC ₅₀ /nM
11	2.54
13	12.84
14	46.60
15	92.57
16	>150
17	0.19
18	4.59
19	54.62
20	0.19
21	158.60

[0788] 本发明提供的化合物优选配制成通过各种途径给药的药物组合物。最优选地,该药物组合物用于口服给药,这种药物组合物及其制备方法在本技术领域中公知的,可参见如雷明顿:药学科学与实践(阿·詹纳罗等人编,第19版,麦克出版公司,1995)[REMINGTON:THE SCIENCE和PRACTICE OF PHARMACY(A.Gennaro,et al,eds.,19th ed.,Mack Publishing Co.,1995)],结构式I、II、III、IV或V所示化合物通常在很宽的剂量范围内有效。

[0789] 例如,每日剂量通常落在约0.2mg至100mg剂量的范围内,优选0.2mg至50mg剂量,更优选0.2mg至20mg剂量。在一些情况下,低于上述范围下限的剂量水平可能就足够了,而在其他情况下,可以采用更大的剂量。上述剂量范围并不以任何方式限制本发明的范围。应该理解的是,化合物的实际给药量将由医生根据相关情况确定,包括待治疗的病症、选择的给药途径、实际的给药化合物、个体患者的年龄、体重和反应,以及患者病症的严重程度。