(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108017603 B
(45)授权公告日 2021.07.23

(21)申请号 201711200963.6

(22)申请日 2014.02.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108017603 A

(43)申请公布日 2018.05.11

(30)优先权数据
10-2013-0022038 2013.02.28 KR
10-2013-0109840 2013.09.12 KR

(62)分案原申请数据
201480011110.6 2014.02.28

(73)专利权人 株式会社蒂奥姆生物
地址 韩国京畿道城南市盆唐区板桥路310 5层

(72)发明人 李周永 李晶娥 安才承 柳济虎 韩敏永 俞兑暻 史俊豪 金载善 (续)

(74)专利代理机构 北京市万慧达律师事务所 11111
代理人 王蕊 李铁

(51)Int.Cl.
C07D 307/79(2006.01)
C07D 307/20(2006.01)
C07D 313/10(2006.01)
C07D 311/80(2006.01)
C07D 407/12(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 223/18(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 335/02(2006.01)
C07D 239/70(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 221/16(2006.01)
C07D 321/10(2006.01)
C07C 59/72(2006.01)
C07C 317/18(2006.01)
C07C 315/04(2006.01)
C07C 27/02(2006.01)
A61K 31/343(2006.01)
A61K 31/335(2006.01)
A61K 31/352(2006.01)
A61K 31/357(2006.01)
A61K 31/19(2006.01)
A61K 31/382(2006.01)
A61K 31/541(2006.01) (续)

(56)对比文件
WO 2005086661 A2,2005.09.22
EP 1559422 A1,2005.08.03
WO 2005051890 A1,2005.06.09
WO 2008001931 A2,2008.01.03
WO 2009058237 A1,2009.05.07
Sandip B Bharate 等.Progress in the discovery and development of small-molecule modulators of G-protein-coupled receptor 40 (GPR40/FFA1/FFAR1): an emerging target for type 2 diabetes.《Expert Opinion on Therapeutic Patents》.2009,第19卷(第2期),
武珅 等.G蛋白偶联受体40研究进展.《遗传》.2012,第35卷(第1期),

审查员 常彩珠

权利要求书9页 说明书261页

(54)发明名称

三环化合物及其用途

(57)摘要

本发明涉及:一种化合物,其选自由具有式I结构的三环化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物及前体组成的群组;及其用途。所述化合物有效控制GPR40,并因此可以有效用于预防或治疗与GPR40相关的疾病,例如,糖尿病和很多其他疾病。

CN 108017603 B

[转续页]

[接上页]

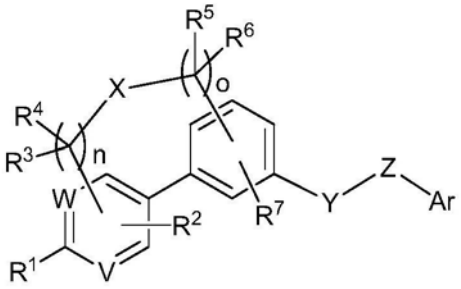
(72)发明人 徐廷昉

(51)Int.Cl.

A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/341(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 7/02(2006.01)
A61P 1/14(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 5/50(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

1.一种化合物,其选自由下述式I表示的三环化合物及其药学上可接受的盐组成的群组:

〈式I〉



其中,

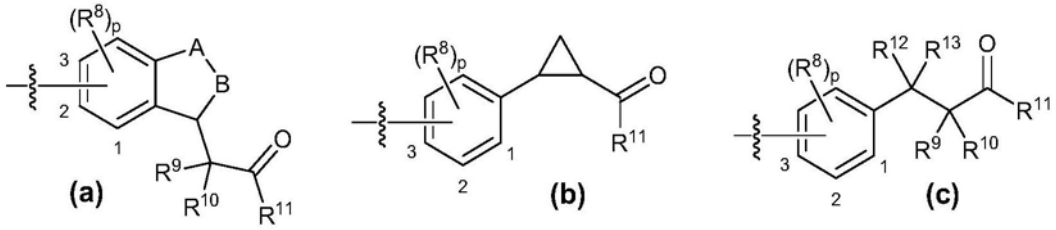
V和W各独立地为=CH-或=N-;

X是-CH_2-、-O-、-O-CH_2-O-或-N(CH_2CH_3)-;

Y是亚甲基;

Z是-O-或-NH-;

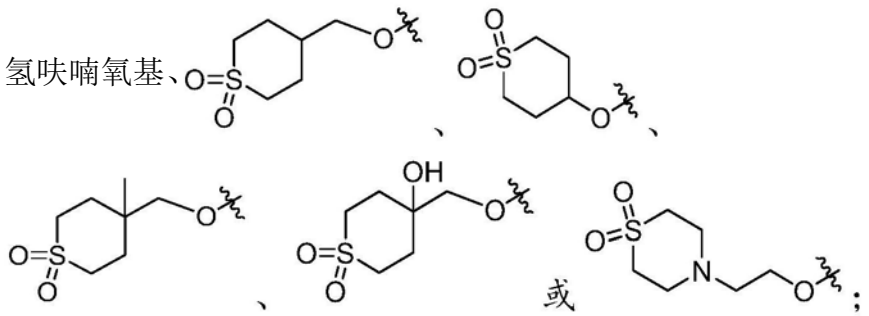
Ar是下述取代基(a)-(c)的一种,



其中A是-O-;

B是亚甲基;

R^1是甲基磺酰基丙氧基、乙基磺酰基丙氧基、乙氧基乙氧基、吗啉基、吗啉基乙氧基、四氢呋喃氧基、



R^2、R^3、R^4、R^5和R^6各独立地为氢或甲基;

R^7和R^8各自独立地为氢或氟;

R^9和R^{10}是氢;

R^{11}是羟基;

R^{12}是氢、甲基、丙基、环丙基、乙氧基甲基、乙炔基、-CH=CH-CH_3、-C≡C-CH_3、氟苯基、噁唑基、甲基噁唑基或异噁唑基;

R^{13}是氢;且

n和o各独立地为0、1或2;

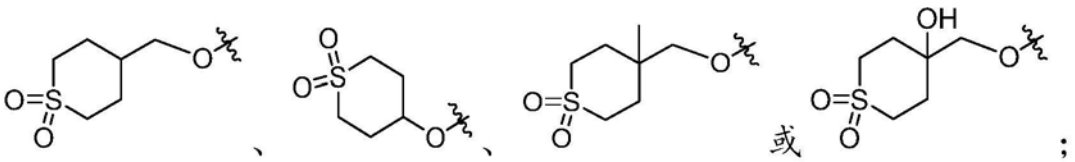
p是0或1。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中：

X是-CH_2-、-O-或-N(CH_2CH_3)-；

Z在Ar的第二或第三个碳原子上取代；

R^1是甲基磺酰基丙氧基、乙基磺酰基丙氧基、吗啉基、



；

R^{12}是氢或-C≡C-CH_3。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自由以下化合物组成的群组：

(2)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(3)(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(4)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(5)(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(7)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(8)(1R,2R)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(9)(1S,2S)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(10)(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(11)(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(12)(S)-2-(6-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(13)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(15)(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(16)(1S,2S)-2-(4-(((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(17)(S)-2-(6-((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(19) (1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(20) (S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(21) (1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(22) (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(23) (S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(24) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(27) (S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(28) (1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(29) (1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(30) (1S,2S)-2-(4-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(32) (S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(33)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(34) (1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(35)2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(36)2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(37)2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-二氧硫代吗啉)乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(39) (1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(40) (1S,2S)-2-(2-氟-4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(42) (S)-2-(6-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(43) (S)-2-(6-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧

杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(45)(1S,2S)-2-(4-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(46)2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(48)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(49)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(50)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸；

(51)(1S,2S)-2-{2-氟-4-[9-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-基甲氧基]-苯基}-环丙基羧酸；

(52)(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸；

(53)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸；

(54)2-((3S)-6-((6,6,11-三甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(55)2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(56)2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(58)(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(60)(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(62)(1S,2S)-2-(2-氟-4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(63)(1S,2S)-2-(2-氟-4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(64)(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(66)(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(67)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(68)(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(69) (1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(70) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(71) (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(72) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(73) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(74) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(75) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(77) (1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(80) (S)-2-(6-((9-(3-(甲氧基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(82) (S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(83) (S)-2-(6-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(84) (S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(85) (S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(86) (1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(87) (1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(88) 2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(89) (1S,2S)-2-(4-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(90) 2-((3S)-6-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(91) (S)-2-(6-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(92) (S)-2-(6-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-

2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(94)(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(95)(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(96)(S)-2-(6-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(97)(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(98)(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(99)(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(100)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(101)(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(102)(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(103)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

(104)(1S,2S)-2-(4-(((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

(106)2-((S)-6-((3-氟-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(107)(S)-2-(6-((3-氟-9-(2-吗啉乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

(110)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(111)(S)-3-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(112)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(113)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(114)(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(115)(R)-3-环丙基-3-(3-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸；

(116)3-环丙基-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸；

(117)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己酸；

(118)(R,Z)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-烯酸；

(120)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(异噁唑-3-基)丙酸；

(122)(S)-3-(4-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(123)(S)-3-(4-((3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(124)(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(125)(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(126)(S)-3-(4-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(127)(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(128)(S)-3-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(129)(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(130)(S)-3-(4-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(131)(S)-3-(4-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(132)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸；

(133)(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸；

(134)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-4-乙氧基丁酸；

(135)(S)-3-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸；

(136)(S)-3-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸；

(137)3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c]

[7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)丙酸；

(138)(S)-3-(4-((11-甲基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(139)(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)戊-4-炔酸；

(140)(S)-3-(4-((5-乙基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

(141)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸钠；

(142)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸钠；

(143)(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸钠；

(144)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸钠；

(145)(S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸钠；

(146)(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸钠；

(147)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸钠。

4.一种药物组合物，所述药物组合物用于预防或治疗选自如下群组的疾病，所述群组由糖尿病、葡萄糖耐量降低、酮病、酸中毒、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、高血脂症、生殖器失调、皮肤病、关节病、骨质减少、动脉硬化、血栓性疾病、消化不良、记忆和学习障碍、抑郁症、精神分裂症、注意力缺陷多动障碍、视觉障碍、食欲调节异常、肥胖、低血糖、高血压、水肿、胰岛素抵抗、脂肪萎缩、胰岛素过敏、脂毒性、胰源性疲劳、高胰岛素血症、癌症、代谢综合征、免疫性疾病、炎性疾病、多发性硬化症和急性肾功能衰竭组成，所述药物组合物包含权利要求1的化合物和药学上可接受的载体。

5.根据权利要求4所述的药物组合物，其中所述疾病是黄斑水肿、躁狂型抑郁症、胰岛素瘤或不稳定性糖尿病。

6.根据权利要求1所述的化合物用于制造用于预防和治疗选自以下群组的疾病的药物的用途，所述群组由糖尿病、葡萄糖耐量降低、酮病、酸中毒、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、高血脂症、生殖器失调、皮肤病、关节病、骨质减少、动脉硬化、血栓性疾病、消化不良、记忆和学习障碍、抑郁症、精神分裂症、注意力缺陷多动障碍、视觉障碍、食欲调节异常、肥胖、低血糖、高血压、水肿、胰岛素抵抗、脂肪萎缩、胰岛素过敏、脂毒性、胰源性疲劳、高胰岛素血症、癌症、代谢综合征、免疫性疾病、炎性疾病、多发性硬化症和急性肾功能衰竭组成。

7.根据权利要求6所述的用途，所述疾病是黄斑水肿、躁狂型抑郁症、胰岛素瘤或不稳定性糖尿病。

8.根据权利要求6所述的用途,其中所述药物用于预防或治疗II型糖尿病。

9.根据权利要求6所述的用途,其中所述药物用于调节GPR40。

三环化合物及其用途

[0001] 本申请是题为“三环化合物及其用途”的第201480011110.6号发明专利申请的分案申请。原申请对应国际申请PCT/KR2014/001686，申请日为2014年2月28日，优先权日为2013年2月28日。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种新型三环化合物及其用途，更具体地，涉及具有结构为式I的三环化合物，以及该化合物在预防或治疗多种疾病包括糖尿病中的用途。

背景技术

[0003] 糖尿病是一种逐渐使人虚弱的疾病，其导致各种微血管和大血管并发症和发病。II型糖尿病是最常见类型的糖尿病，其特征在于在补偿高胰岛素血后与胰岛素不正常分泌有关的胰岛素抗性增加。通常已知游离脂肪酸(FFAs)通过促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)影响β细胞的胰岛素分泌有，且当β细胞中表达的G蛋白耦合的受体(GPRs)响应血糖水平的改变时，游离脂肪酸能够调节胰岛素的释放(参见Nature,2003,vol.422,pp.173-176)。其中，GPR40(也称为脂肪酸受体1(FFARI))是膜结合的FFA受体，其优先在胰岛且尤其是β细胞中表达以介导重链(heavy chain)且长链的脂肪酸诱导的胰岛素分泌。已知调节GPR40表达的化合物可以用于显示肠降血糖素效果从而促进GSIS，也可以结合广泛的抗糖尿病药物来治疗糖尿病等。而且，除糖尿病之外，已知调节GPR40表达的化合物还可以用于治疗多种疾病，例如葡萄糖耐量降低、酮病、酸中毒、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、黄斑水肿、高血脂症、生殖器失调、皮肤病、关节病、骨质减少、动脉硬化、血栓性疾病、消化不良、记忆和学习障碍、抑郁症，躁狂型抑郁症、精神分裂症，注意力缺陷多动障碍(ADHD)、视觉障碍、食欲调节异常(例如，食欲过盛)、肥胖、低血糖、高血压、水肿，胰岛素抵抗、不稳定性糖尿病、脂肪萎缩、胰岛素过敏、胰岛素瘤、脂毒性、胰源性疲劳、高胰岛素血症、癌症(例如乳腺癌)、代谢综合征、免疫性疾病(例如，免疫缺陷)、炎性疾病(例如，肠炎、关节炎、过敏症)、多发性硬化症、急性肾功能衰竭等。

[0004] 大量报道的化合物具有调节GPR40受体的能力且用作药物预防和治疗糖尿病。例如，WO 2004/106276和WO 2005/051890公开了具有调节GPR40受体能力的化合物。近年来，WO 2008/001931、WO 2008/130514和WO 2012/010413公开了具有调节GPR40受体能力的化合物，且这些化合物用作预防和治疗糖尿病的药物。

[0005] 虽然如上所述，已经继续努力探索调节GPR40受体的化合物，但依然需要具有极好效果的新型化合物。

发明内容

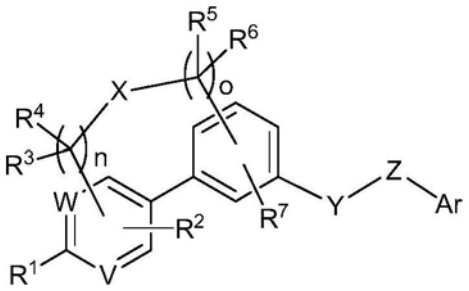
[0006] 因此，本发明的一方面是提供新型三环化合物。

[0007] 本发明的另一方面是提供该三环化合物的药物用途。

[0008] 为了实现上述目标，本发明提供了一种化合物，其选自由下述式I表示的三环化合

物、及其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物和前体组成的群组。

[0009] 〈式I〉

[0010] 

[0011] 在式I中，V、W、X、Y、Z、Ar、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、n和o如本公开内容中定义的。

[0012] 根据另一个方面，本发明提供了选自下述群组的化合物的用途，所述群组由式I的三环化合物、及其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物和前体组成，其用于制备预防和治疗各种与GRP40有关的疾病的药物，例如疾病选自糖尿病，葡萄糖耐量降低、酮病、酸中毒、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、黄斑水肿、高血脂症、生殖器失调、皮肤病、关节病、骨质减少、动脉硬化、血栓性疾病、消化不良、记忆和学习障碍、抑郁症，躁狂型抑郁症、精神分裂症，注意力缺陷多动障碍、视觉障碍、食欲调节异常、肥胖、低血糖、高血压、水肿，胰岛素抵抗、不稳定性糖尿病、脂肪萎缩、胰岛素过敏、胰岛素瘤、脂毒性、胰源性疲劳、高胰岛素血症、癌症、代谢综合征、免疫性疾病、炎性疾病、多发性硬化症和急性肾功能衰竭。

[0013] 而且，本发明提供了一种用于预防和治疗多种与GRP40有关的疾病的药物组合物，其包括选自由式I的三环化合物、及其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物和前体组成的群组的化合物和药学上可接受的载体。

[0014] 进一步地，本发明提供了一种预防和治疗哺乳动物中各种与GRP40有关的疾病的方法，该方法包括将选自由式I的三环化合物、及其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物和前体组成的群组的化合物给予哺乳动物。

具体实施方式

[0015] 在下文中，将定义本发明中使用的术语。

[0016] 本发明中使用的术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0017] 本发明中使用的术语“烷基”或“亚烷基”包括具有具体碳原子数目的支链或直链的饱和脂肪族烃基。例如，术语“C_{1-6}烷基”是指具有1-6个碳原子的烷基基团。该烷基基团具体的实施例包括甲基(Me)，乙基(Et)，丙基(例如，正丙基和异丙基)，丁基(例如，正丁基、异丁基和叔丁基)和戊基(例如，正戊基、异戊基和新戊基)，但不限于此。

[0018] 本发明中使用的术语“烷氧基”是指-O-烷基基团。术语“C_{1-6}烷氧基”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5和C_6的烷氧基基团。该烷氧基基团具体的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基，但不限于此。同样地，本发明使用的术语“烷硫基”包括具有具体碳原子数目的烷基，该烷基通过硫键连接，例如-S-甲基基团和-S-乙基基团。

[0019] 本发明中使用的术语“氨基”包括单或二-C_{1-6}烷基-氨基基团(例如，甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基和二乙氨基)，单或二-C_{6-14}芳基-氨基基团(例如，苯基氨基、二苯基氨基、1-萘基氨基和2-萘基氨基)，单或二-C_{7-16}芳烷基-氨基基团(例如，苄基氨基和苯基氨

基)，N-C_{1-6}烷基-N-C_{6-14}芳基-氨基基团(例如，N-甲基-N-苯基氨基和N-乙基-N-苯基氨基)和N-C_{1-6}烷基-N-C_{7-16}芳烷基-氨基基团(例如，N-甲基-N-苄基氨基和N-乙基-N-苄基氨基)，但本发明不限于此。

[0020] 本发明中使用的术语“酰基”包括甲酰基基团、羧基基团、氨基甲酰基基团、C_{1-6}烷基-羰基基团、C_{1-6}烷氧基-羰基基团、C_{3-8}环烷基-羰基基团，C_{6-14}芳基-羰基基团、C_{7-16}芳烷基-羰基基团、C_{6-14}芳氧基-羰基基团、C_{7-16}芳烷氧基-羰基基团、单-或二-C_{1-6}烷基氨基甲酰基基团、单-或二-C_{6-14}芳基-氨基甲酰基基团、C_{3-8}环烷基-氨基甲酰基基团、C_{7-16}芳烷基-氨基甲酰基基团、含氮杂环-羰基基团、硫代氨基甲酰基基团和单-或二-C_{1-6}烷基-膦酰基基团，但不限于此。

[0021] 本发明中使用的用语“取代的或未取代的”是指未取代或被1-3个选自下述实例的取代基取代的化合物。例如，取代的化合物是指可以被至少一个选自下述取代基组成群组的取代基取代的化合物，所述群组由包含1-4个选自由N、O、S、S(=O)和$S(=O)_2$组成群组的杂成分的4-至7-元杂环(其也可以被1-3个选自由卤代C_{1-6}烷基基团、羟基基团和C_{1-6}烷氧基-羰基基团组成群组的取代基取代，优选地被1-3个选自由吡啶基、噻唑基、吡咯烷基、氧代吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-氧四氢噻喃基、1,1-二氧四氢噻喃基和环氧丙烷基组成群组的取代基取代)、C_{3-8}环烷基、羟基、卤代C_{1-6}烷氧基、氨基、单-或二-C_{1-6}烷基-氨基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷基-羰基-氨基、C_{7-16}芳烷基氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基亚磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰基和单-或二-C_{1-6}烷基-膦酰基组成。

[0022] 本发明中使用的术语“碳环”包括任意稳定的3-、4-、5-、6-、7-或8-元单环或双环的自由基基团，或7-,8-,9-或10-元双环，它们可以是饱和的、或不饱和的、部分不饱和的或芳香族的。这样碳环的实例包括环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、苏基、苯基、萘基、茚满基、和金刚烷基，但不限于此。除非另有说明，优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或萘基。当使用“碳环”时，该碳环包括“芳基”基团。“芳基”基团例如，是指单环或双环的芳烃基团，包括苯基和萘基。术语“双环碳环”是指稳定的9-或10-元碳环基团，其包含两个稠环且由碳原子构成。在该两个稠环中，第一个环是与第二环稠合的苯并环；第二个环是饱和的、不饱和的或部分不饱和的5-或6-元碳环。双环碳环基团可以通过可生成稳定的结构的任意碳原子连到侧基上。

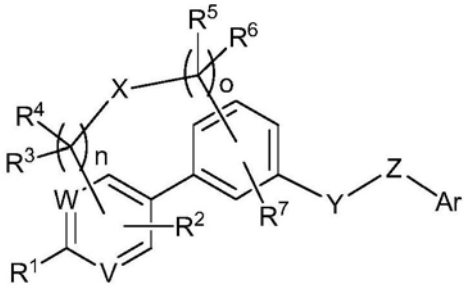
[0023] 除非另行说明，本发明使用的术语“杂环基”，例如包括5-至14-元(单环、双环或三环)的杂环，所述杂环除碳原子外包含一个或两个或多个选自由N、O、S、S(=O)和$S(=O)_2$组成群组的杂成分作为成环元素，优选(i)5-至14-元(优选5-至10-元)芳香杂环，和(ii)5-至10-元非芳香杂环，等。这些杂环中，优选5-或6-元芳香杂环。芳香杂环的实例可以包括噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基、吲哚基、2-苯并噻唑基、2-苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、喹啉基和异喹啉基，但不限于此。非芳香杂环的实例可以包括吡咯烷基、噁唑烷基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧四氢-2H-噻喃基、和四氢吡喃基，但不限于此。

[0024] 本发明使用的词组“药学上可接受的”是指适用于与人类和动物组织接触而不会导致过度毒性、刺激和过敏反应和/或在合理的医学判断范围内的其它问题或并发症的化

合物、材料、组合物和/或剂量形式，它们平衡着合适的疗效风险比。

[0025] 本发明提供了一种化合物，其选自由下述式I表示的三环化合物、及其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物和前体组成的群组：

[0026] <式I>

[0027] 

[0028] 其中，

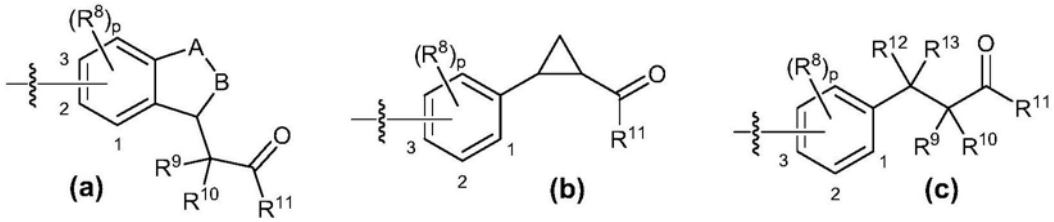
[0029] V和W各独立地为＝C(R^{14})-或＝N-；

[0030] X是-CH$_2$-、-O-、-O-CH$_2$-O-、-S-、-C(＝O)-、-S(＝O)-、-S(＝O)$_2$-或-NR^{15}-；

[0031] Y是C$_{1-6}$亚烷基；

[0032] Z是-O-、-S-、-C(＝O)-、-S(＝O)-、-S(＝O)$_2$-或-NR^{15}-；

[0033] Ar是下述取代基(a)-(c)的一种，

[0034] 

[0035] 其中A是-CH$_2$-、-CF$_2$-、-O-、-NR^{15}-、-S-、-S(＝O)-、-S(＝O)$_2$-、-C(＝O)-、或-CH(OR^{15})-；

[0036] B是C$_{1-3}$亚烷基；

[0037] R^{1}是氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-10}$烷氧基、C$_{1-6}$烷硫基、酰基、C$_{1-6}$烷基磺酰氧基、C$_{3-12}$碳环、C$_{3-12}$碳环氧基、C$_{3-12}$碳环磺酰氧基、5-至14-元杂环、5-至14-元杂环氧基或5-至14-元杂环磺酰氧基；

[0038] R^2、R^3、R^4、R^5、R^{6}和R^{7}各独立地为氢、卤素、氨基、氰基、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷硫基、C$_{3-12}$碳环或5-至14-元杂环；

[0039] R^{8}是氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基或C$_{1-6}$烷硫基；

[0040] R^{9}和R^{10}各独立地为氢、卤素、羟基、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基；

[0041] R^{11}是氢、氨基或C$_{1-6}$烷氧基；

[0042] R^{12}是氢、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷氧基-C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$碳环或5-至14-元杂环；

[0043] R^{13}是氢或C$_{1-6}$烷基；

[0044] R^{14}是氢、卤素、氨基、-CF$_3$、硝基、氰基、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷硫基、酰基、C$_{3-12}$碳环或5-至14-元杂环；

[0045] R^{15}是氢或C$_{1-6}$烷基；且

[0046] n、o和p各独立地为0、1、2或3；

[0047] 条件是:所述亚烷基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、氨基、酰基、烷基磺酰氧基、碳环、碳环氧基、碳环磺酰氧基、杂环、杂环氧基和杂环磺酰氧基可以各独立地被至少一个选自下述群组的取代基取代,所述群组由4-至7-元杂环(未取代或被1-3个选自由羟基、卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基-羰基组成的群组的取代基取代)、C_{3-8}环烷基、羟基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、氨基、单-或二-C_{1-6}烷基-氨基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷基-羰基-氨基、C_{7-16}芳烷基氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基亚磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰基和单-或二-C_{1-6}烷基-膦酰基组成;且

[0048] 所述杂环包含1-4个选自由N、O、S、S(=O)和$S(=O)_2$组成的群组的杂成分。

[0049] 根据一个优选的实施方案,在式I的化合物中:

[0050] V和W各独立地为=C(R^{14})-或=N-;

[0051] X是-CH_2-、-O-、-O-CH_2-O-、-S-、或-NR^{15}-;

[0052] Y是C_{1-3}亚烷基;

[0053] Z是-O-、-S-或-NR^{15}-,条件是Z在Ar的第二或第三个碳原子上取代;

[0054] Ar是取代基(a)-(c)的一种;

[0055] A是-CH_2-、-CF_2-、-O-或-NR^{15}-;

[0056] B是C_{1-2}亚烷基;

[0057] R^1是氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、酰基、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{3-12}碳环、C_{3-12}碳环氧基、C_{3-12}碳环磺酰氧基、5-至14-元杂环、5-至14-元杂环氧基或5-至14-元杂环磺酰氧基;

[0058] R^2是氢、卤素、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-12}碳环或5-至14-元杂环;

[0059] R^3、R^4、R^5和R^6各独立地为氢、卤素、氨基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基;

[0060] R^7是氢、卤素、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{3-12}碳环或5-至14-元杂环;

[0061] R^8是氢、卤素、氨基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基;

[0062] R^9和R^{10}各独立地为氢、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基;

[0063] R^{11}是羟基或C_{1-6}烷氧基;

[0064] R^{12}是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{3-12}碳环或5-至14-元杂环;

[0065] R^{13}是氢或C_{1-6}烷基;

[0066] R^{14}是氢、卤素、氨基、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、酰基、C_{3-12}碳环或5-至14-元杂环;

[0067] R^{15}是氢或C_{1-6}烷基;且

[0068] n、o和p各独立地为0、1或2;

[0069] 条件是:所述亚烷基、烷基、炔基、烷氧基、烷硫基、氨基、酰基、烷基磺酰氧基、碳环、碳环氧基、碳环磺酰氧基、杂环、和杂环氧基可以各独立地被至少一个选自下述群组的取代基取代,所述群组由4-至7-元杂环(未取代或被1-3个选自由羟基、卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基-羰基组成的群组的取代基取代)、C_{3-8}环烷基、羟基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、氨基、单-或二-C_{1-6}烷基-氨基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷基-羰基-氨基、C_{7-16}芳烷基氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基亚磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰基和单-或二-C_{1-6}烷基-膦酰基组成;且

[0070] 所述杂环包含1-4个选自由N、O、S、S(=O)和$S(=O)_2$组成的群组的杂成分。

[0071] 根据另一个优选的实施方案,在式I的化合物中:

[0072] V和W各独立地为=C(R^{14})-或=N-;

[0073] X是-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-、-S-、或-NR^{15}-;

[0074] Y是C_{1-3}亚烷基;

[0075] Z是-O-、-S-或-NR^{15}-,条件是Z在Ar的第二或第三个碳原子上取代;

[0076] Ar是取代基(a)-(c)的一种;

[0077] A是-CH_2-、-CF_2-、-O-或-NR^{15}-;

[0078] B是C_{1-2}亚烷基;

[0079] R^1是氢、卤素、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-10}烷氧基、酰基、C_{1-6}烷基磺酰氧基、C_{3-12}碳环氧基、5-至14-元杂环或5-至14-元杂环氧基;

[0080] R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8各独立地为氢、卤素、氨基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基;

[0081] R^9和R^{10}各独立地为氢或卤素;

[0082] R^{11}是羟基或C_{1-6}烷氧基;

[0083] R^{12}是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{3-12}碳环或5-至14-元杂环;

[0084] R^{13}是氢;

[0085] R^{14}是氢、卤素、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或酰基;

[0086] R^{15}是氢或甲基、乙基或异丙基;且

[0087] n、o和p各独立地为0、1或2;

[0088] 条件是:所述亚烷基、烷基、炔基、烷氧基、氨基、酰基、烷基磺酰氧基、碳环氧基、杂环、和杂环氧基可以各独立地被至少一个选自下述群组的取代基取代,所述群组由4-至7-元杂环(未取代或被1-3个选自由羟基、卤代C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基-羰基组成的群组的取代基取代)、C_{3-8}环烷基、羟基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、氨基、单-或二-C_{1-6}烷基-氨基、N-C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷基-羰基-氨基、C_{7-16}芳烷基氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基亚磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰基和单-或二-C_{1-6}烷基-膦酰基组成;且

[0089] 所述杂环包含1-4个选自由N、O、S、S(=O)和$S(=O)_2$组成的群组的杂成分。

[0090] 根据再一个优选的实施方案,在式I的化合物中:

[0091] V和W各独立地为=CH-或=N-;

[0092] X是-CH_2-、-O-、-O-CH_2-O-、或-N(CH_2CH_3)-;

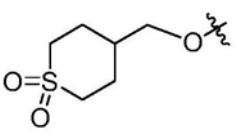
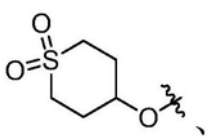
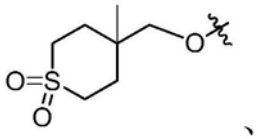
[0093] Y是亚甲基;

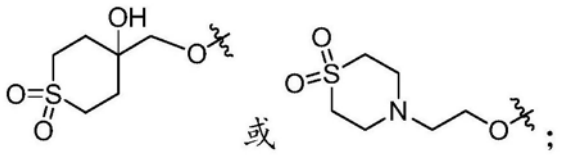
[0094] Z是-O-或-NH-,条件是Z在Ar的第二或第三个碳原子上取代;

[0095] Ar是取代基(a)-(c)的一种;

[0096] A是-O-;

[0097] B是亚甲基;

[0098] R^1是甲基磺酰基丙氧基、乙基磺酰基丙氧基、乙氧基乙氧基、吗啉基、吗啉基乙氧基、四氢呋喃氧基、、、、



[0099] R^2是氢或甲基；

[0100] R^3、R^4、R^5和R^6各独立地为氢或甲基；

[0101] R^7和R^8各独立地为氢或氟；

[0102] R^9和R^{10}是氢；

[0103] R^{11}是羟基；

[0104] R^{12}是氢、甲基、丙基、环丙基、乙氧基甲基、乙炔基、-CH=CH-CH_3,-C≡C-CH_3、氟苯基或甲基噁唑基；

[0105] R^{13}是氢；

[0106] n和o各独立地为0、1或2；且

[0107] p可以是0或1。

[0108] 根据本发明的优选化合物的具体实例如下所述：

[0109] (1)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0110] (2)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0111] (3)(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0112] (4)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0113] (5)(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0114] (6)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0115] (7)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0116] (8)(1R,2R)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0117] (9)(1S,2S)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0118] (10)(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0119] (11)(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0120] (12)(S)-2-(6-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0121] (13)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0122] (14)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0123] (15)(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0124] (16)(1S,2S)-2-(4-(((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0125] (17)(S)-2-(6-((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0126] (18)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0127] (19)(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0128] (20)(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0129] (21)(1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0130] (22)(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0131] (23)(S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0132] (24)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0133] (25)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0134] (26)(S)-2-(6-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0135] (27)(S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0136] (28)(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0137] (29)(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0138] (30)(1S,2S)-2-(4-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0139] (31)(1S,2S)-2-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0140] (32)(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-

基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0141] (33)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0142] (34)(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0143] (35)2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0144] (36)2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0145] (37)2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-二氧硫代吗啉)乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0146] (38)2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0147] (39)(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0148] (40)(1S,2S)-2-(2-氟-4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0149] (41)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸；

[0150] (42)(S)-2-(6-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0151] (43)(S)-2-(6-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0152] (44)(S)-2-(6-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0153] (45)(1S,2S)-2-(4-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0154] (46)2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0155] (47)2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0156] (48)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0157] (49)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0158] (50)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸；

[0159] (51)(1S,2S)-2-{2-氟-4-[9-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-基甲氧基]-苯基}-环丙基羧酸；

[0160] (52)(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸；

[0161] (53)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸；

[0162] (54)2-((3S)-6-((6,6,11-三甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0163] (55)2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0164] (56)2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0165] (57)2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0166] (58)(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0167] (59)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0168] (60)(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0169] (61)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0170] (62)(1S,2S)-2-(2-氟-4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0171] (63)(1S,2S)-2-(2-氟-4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0172] (64)(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0173] (65)(S)-2-(6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0174] (66)(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0175] (67)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0176] (68)(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0177] (69)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0178] (70)(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0179] (71)(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-

二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0180] (72)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0181] (73)(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0182] (74)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0183] (75)(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0184] (76)(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0185] (77)(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0186] (78)(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0187] (79)2-((S)-6-(((R)-6-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0188] (80)(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0189] (81)2-((3S)-6-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0190] (82)(S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0191] (83)(S)-2-(6-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0192] (84)(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0193] (85)(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0194] (86)(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0195] (87)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0196] (88)2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0197] (89)(1S,2S)-2-(4-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0198] (90)2-((3S)-6-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0199] (91)(S)-2-(6-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0200] (92)(S)-2-(6-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0201] (93)(S)-2-(6-((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0202] (94)(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0203] (95)(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0204] (96)(S)-2-(6-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0205] (97)(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0206] (98)(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0207] (99)(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0208] (100)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0209] (101)(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0210] (102)(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0211] (103)(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸；

[0212] (104)(1S,2S)-2-(4-(((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0213] (105)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸；

[0214] (106)2-((S)-6-((3-氟-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0215] (107)(S)-2-(6-((3-氟-9-(2-吗啉代乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸；

[0216] (108)(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0217] (109)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0218] (110)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯

并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0219] (111)(S)-3-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0220] (112)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0221] (113)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0222] (114)(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0223] (115)(R)-3-环丙基-3-(3-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸；

[0224] (116)3-环丙基-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸；

[0225] (117)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己酸；

[0226] (118)(R,Z)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-烯酸；

[0227] (119)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丙酸；

[0228] (120)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(异噁唑-3-基)丙酸；

[0229] (121)3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(3-甲基异噁唑-5-基)丙酸；

[0230] (122)(S)-3-(4-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0231] (123)(S)-3-(4-((3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0232] (124)(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0233] (125)(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0234] (126)(S)-3-(4-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0235] (127)(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0236] (128)(S)-3-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0237] (129)(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸；

[0238] (130)(S)-3-(4-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸;

[0239] (131)(S)-3-(4-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸;

[0240] (132)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸;

[0241] (133)(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸;

[0242] (134)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-4-乙氧基丁酸;

[0243] (135)(S)-3-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸;

[0244] (136)(S)-3-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸;

[0245] (137)3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)丙酸;

[0246] (138)(S)-3-(4-((11-甲基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸;

[0247] (139)(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)戊-4-炔酸;

[0248] (140)(S)-3-(4-((5-乙基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸;

[0249] (141)(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙烯羧酸钠;

[0250] (142)2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸钠;

[0251] (143)(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙烯甲酸钠;

[0252] (144)(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙烯羧酸钠;

[0253] (145)(S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸钠;

[0254] (146)(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸钠;和

[0255] (147)(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸钠。

[0256] 本发明包括式I化合物的药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物和前体。

[0257] 本发明使用的术语“药学上可接受的盐”是指通过使用酸或碱将母体化合物转化为其盐所获得的衍生物。该药学上可接受的盐的实例包括含有碱性部分例如胺的无机或有

机酸盐;含有酸性部分例如羧酸的碱或有机盐,但不限于此。例如,药学上可接受的盐包括母体化合物的常规无毒性的盐或季铵盐,它们由无毒性的无机或有机酸形成。例如,这样的常规无毒性的盐包括来源于下述无机酸的盐和由下述有机酸制备的盐,其中无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸,有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。

[0258] 根据本发明的药学上可接受的盐可以通过使用常规化学反应由包含碱性或酸性部分的母体化合物制备。通常,这样的盐可以通过使游离酸或碱形式的化合物与水、有机溶剂或有机溶剂的混合物中(通常,优选无水介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈)的化学计量的酸或碱反应来制备。

[0259] 而且,式I的化合物可以具有如下结构,其中化合物中含有的羧基基团(-COOH)的氢原子通过离子键被碱金属(Li、Na、K等)替代。这样的离子盐化合物也可以是式I化合物的药学上可接受盐的形式,其包含在本发明的范围内。

[0260] 而且,式I的化合物可以包括一个或多个不对称取代的碳原子,且可以以光学活性或消旋体分离。因此,式I的化合物尤其包括式I的化合物的所有手性的、非对映异构的、外消旋的和几何异构的形式。制备和分离这样光学活性形式的方法是相关领域众所周知的。例如,立体异构体的混合物可以通过下述方法分离,即消旋体的分离,正相色谱分析、反向色谱分析、或手性色谱分析,包括盐形成和重结晶等的标准技术,或由手性原材料手性合成或通过合成目标手性中心进行手性合成。

[0261] 进一步地,式I的化合物可以是溶剂化物的形式。溶剂化物是指本发明的化合物和一种或多种溶剂分子(无论是有机或无机溶剂)的物理聚集。物理聚集包括氢键。在某些情况下,例如当一种或多种溶剂分子并入晶体的晶格中,可以分离溶剂化物。溶剂分子可以以规则排列和/或不规则排列存在于溶剂化物中。溶剂化物可以包括化学计量的或非化学计量的溶剂分子。术语“溶剂化物”包括溶液相的溶剂化物和能够分离的溶剂化物。示例的溶剂化物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、和异丙醇合物,但不限于此。溶剂化方法是本领域通常已知的。

[0262] 而且,式I的化合物可以是前体的形式。可以在体内转化以提供生理学上的活性物质(即,式I的化合物)的任意化合物都是落入本发明范围的前药。多种类型的前药及其制备方法是本领域众所周知的。

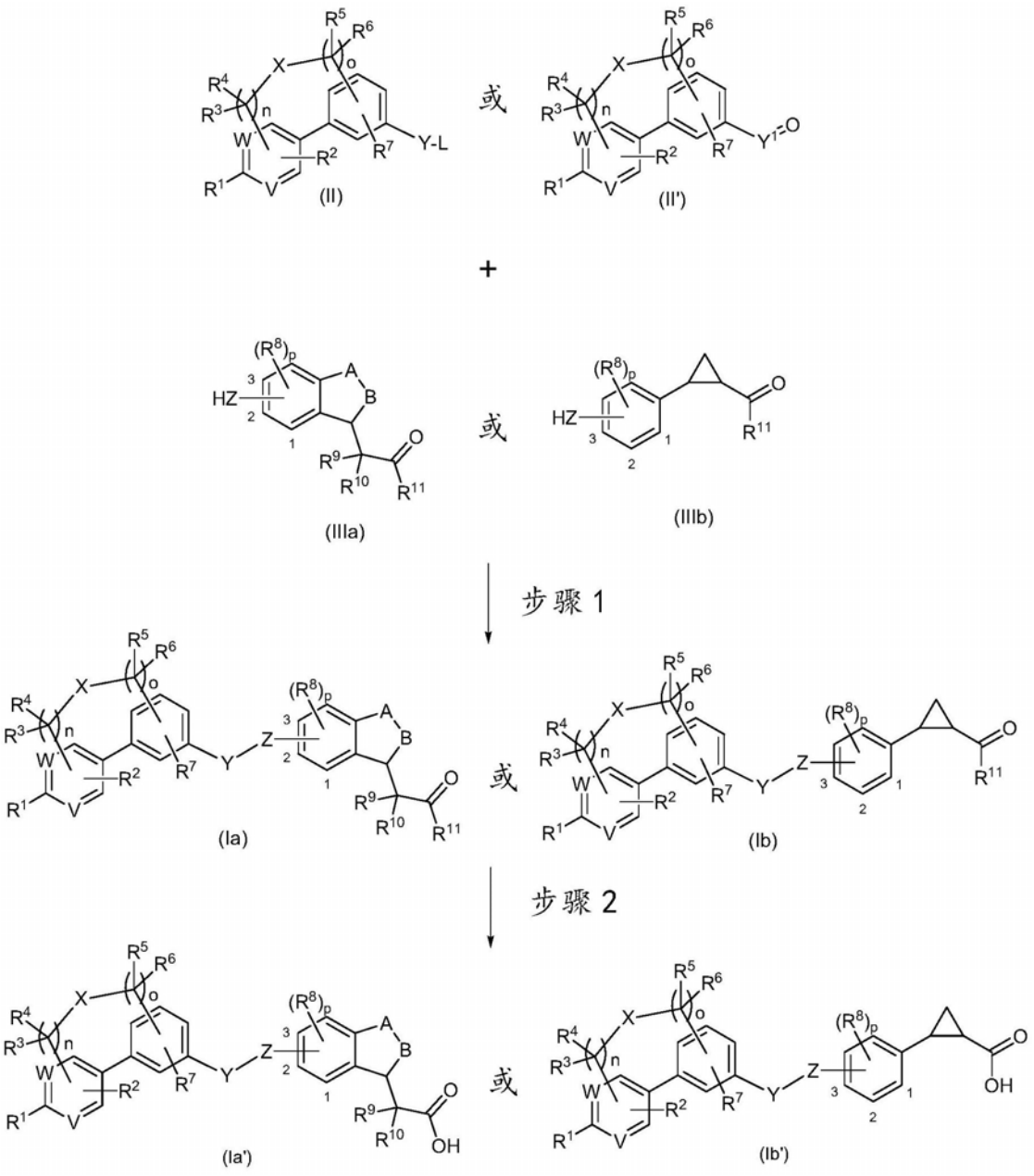
[0263] 包含羧基基团的化合物可以形成生理学上可水解的酯,其可作为前药通过在体内水解产生式I的化合物。优选地,因为在许多情况中,水解通常在消化酶的影响下发生,这样的前药口服给药。当酯自身有活性,或水解在血液中发生,前药可以用于非消化道给药。式I化合物的生理学上可水解的酯的实例包括C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基苄基、4-甲氧基苄基、茚满基、邻苯二酰、甲氧基甲基、C_{1-6}烷酰基氧基-C_{1-6}烷基(例如,乙酰氧基甲基、特戊酰氧基甲基、或丙酰氧基甲基)、C_{1-6}烷氧基羰基氧基-C_{1-6}烷基(例如,甲氧基羰基-氧基甲基、乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酰氧基甲基、苯基甘氨酰基氧基甲基、或(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl))和其他广泛已知的生理学上可水解的酯,例如用于青霉素和头孢菌素工业中的那些。这样的酯可以通过本领域已

知的常规技术制备。

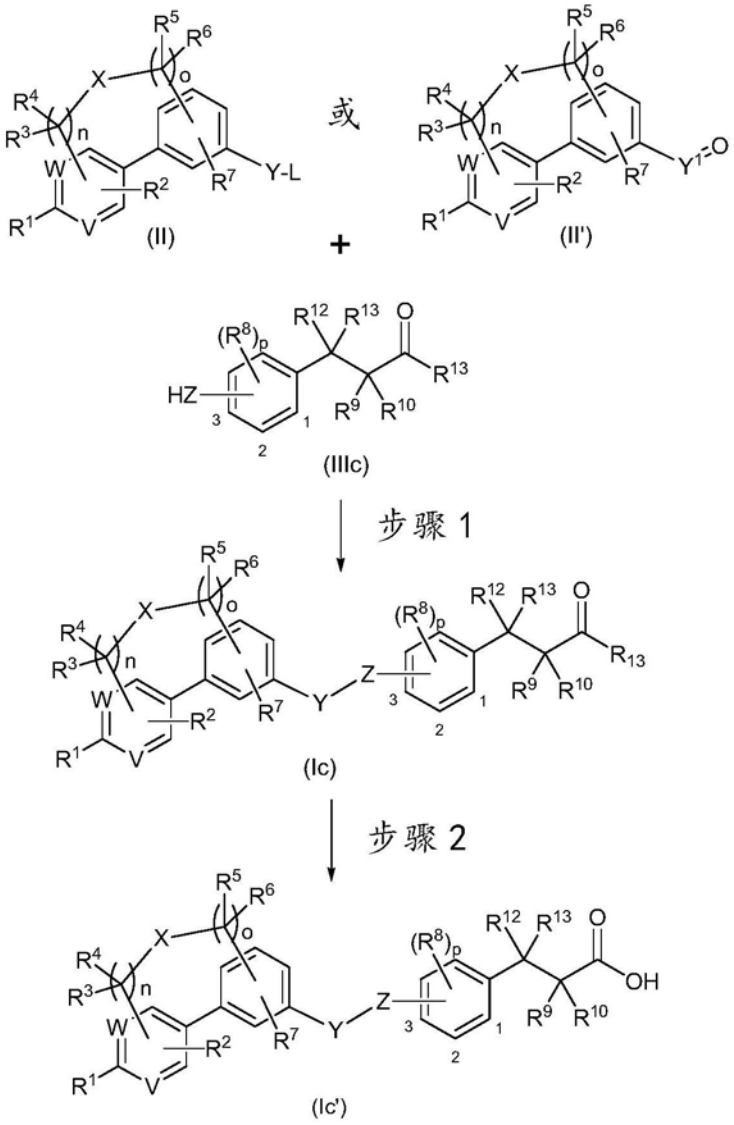
[0264] 本发明的化合物可以通过使用下文描述的方法或实施例中的方法、或其他已知方法、或本领域那些技术人员显而易见的方法、或这些方法的变型来制备。除非另行说明，下述反应路线中化合物的符号分别如上文中定义的。

[0265] 化合物Ia、Ia'、Ib、Ib'、Ic和Ic'可以通过使用下述反应路线1或2，或与反应路线1或2相似的方法制备。

[0266] <反应路线1>

[0267] 

[0268] <反应路线2>



[0269]

[0270] 在反应路线1和2中,L是离去基团或羟基基团,且Y^1=O是Y的酮或醛的形式。

[0271] 例如,当L是离去基团时,化合物Ia可以是中间体II和IIIa在合适碱(例如氢化钠(sodium hydride)、碳酸钾、碳酸铯等)的存在下通过结合反应合成,当L是羟基基团时,可以在三信(Mitsunobu)反应下合成。而且,化合物Ia可以是中间体II'和IIIa在合适的还原剂(例如,氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠等)的存在下通过还原胺化反应合成。当亚胺产物作为中间体可以稳定的从反应体系中分离时,化合物Ia可以在获得相应的亚胺产物后通过分离的还原反应合成。

[0272] 当化合物Ia、Ib或Ic中的R"不是羟基时,化合物Ia、Ib或Ic可以在合适的酸或碱的存在下水解以合成包含羧基基团的化合物Ia'、Ib'或Ic'。

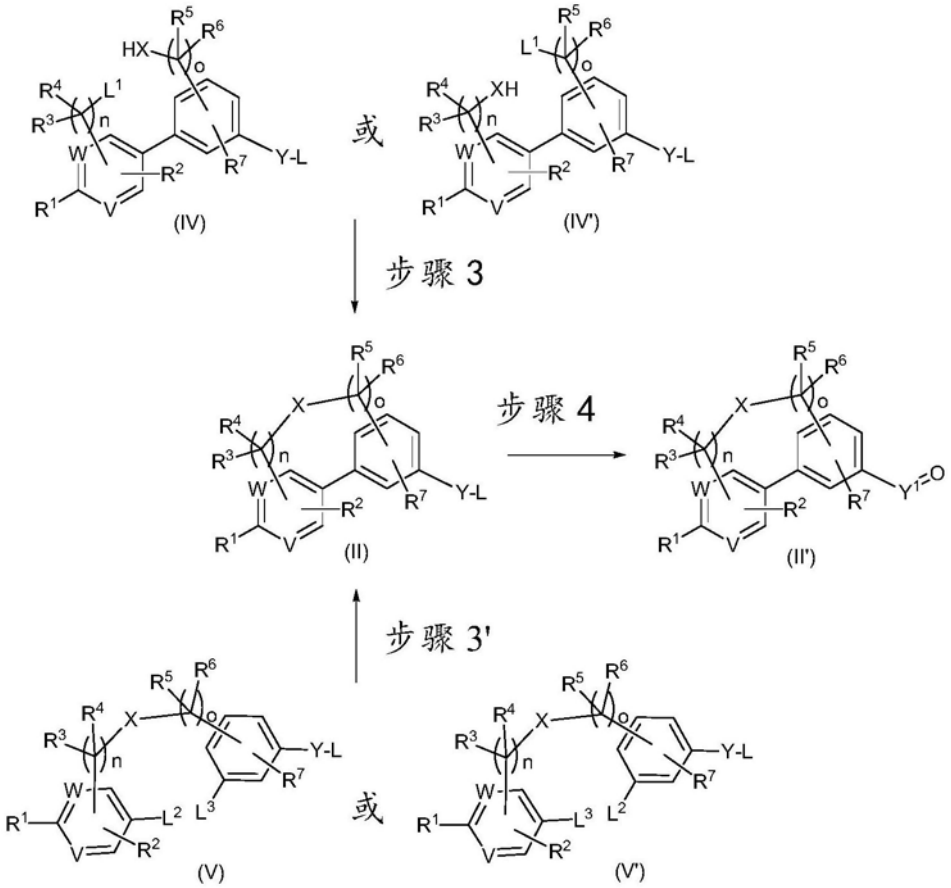
[0273] 反应路线1中的中间体II和II'可以通过下述反应路线3或与反应路线3相似的方法制备。在一些情况下,中间体II和II'可以根据骨架或取代基类型特征通过各种已知的合成方法制备。对于制备技术,在制备原始材料或中间体的步骤期间,根据功能性基团的类型,也可以有效地用合适的保护性基团取代功能性基团,所述保护性基团是容易转化成相应功能性基团的那些基团。随后,保护性基团可以任选地除去以提供期望的化合物。

[0274] 如步骤3中所示,反应路线1的中间体II可以在合适的碱的存在下通过分子内环化

反应来制备，必要时也可以如步骤3'显示的通过铃木(Suzuki)反应制备。

[0275] 同时，中间体II'可以通过使用合适的氧化剂(例如氧化锰、Dess-Martin试剂(1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮)等)氧化中间体II制备。

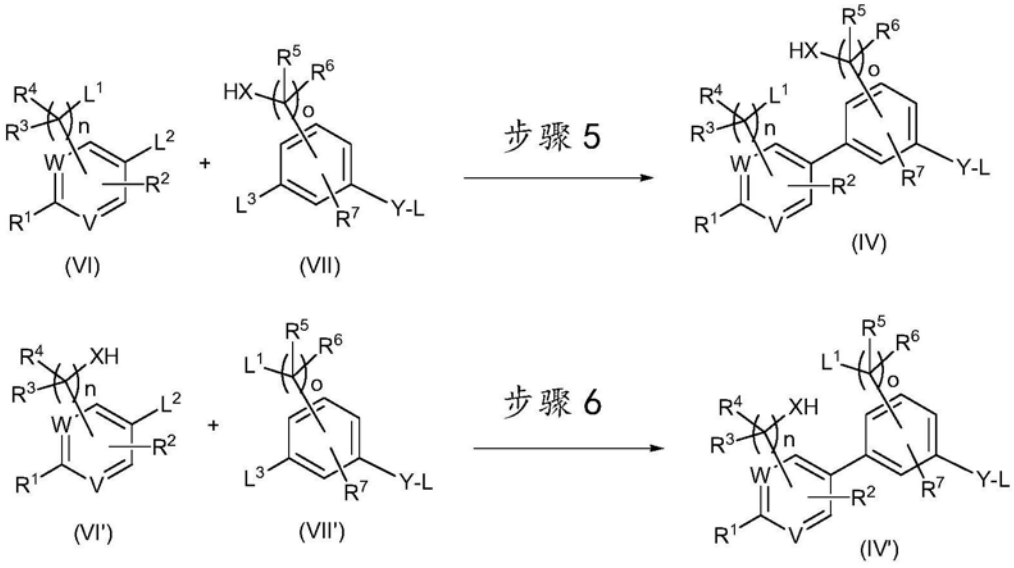
[0276] <反应路线3>

[0277] 

[0278] 在反应路线3中，L、L^1、L^2和L^3代表离去基团。

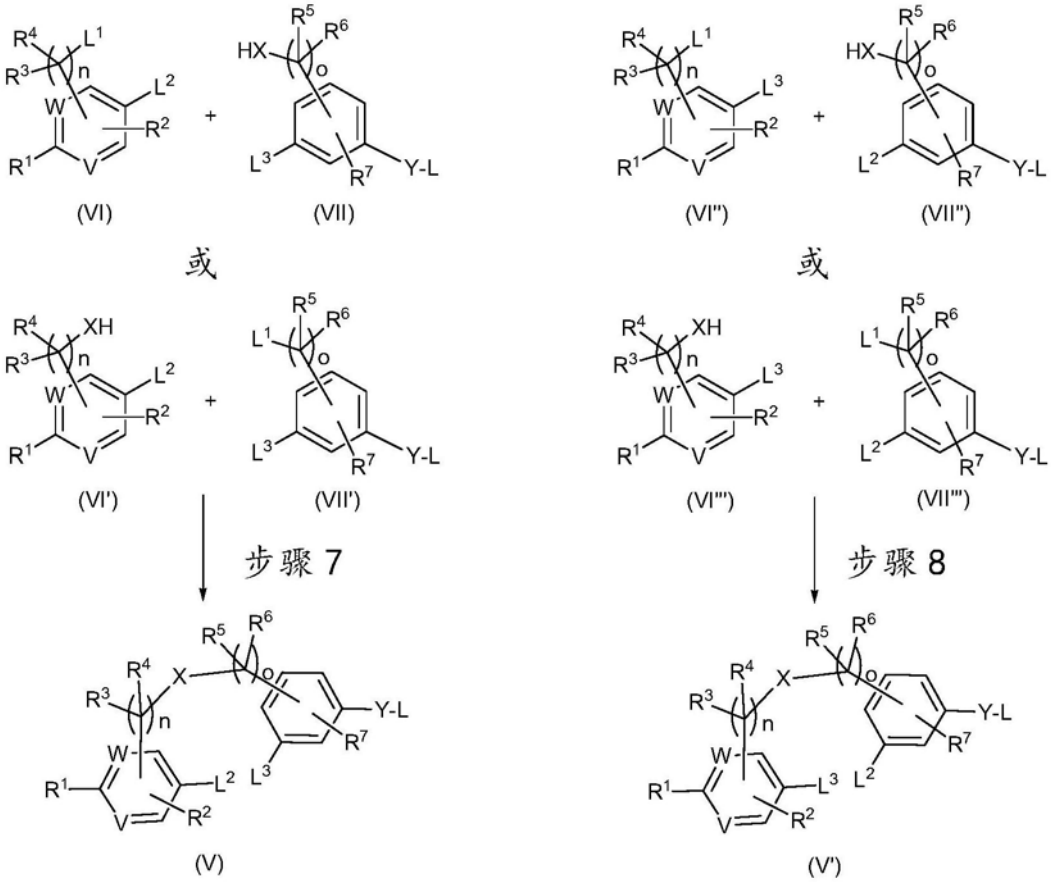
[0279] 如下述反应路线4中显示的，反应路线3中的中间体IV和IV'可以通过铃木反应或与铃木反应相似的方法制备。

[0280] <反应路线4>

[0281] 

[0282] 而且，如下述反应路线5中显示的，反应路线3中的中间体V和V'可以在合适的碱的存在下通过连接反应制备。

[0283] <反应路线5>

[0284] 

[0285] 根据本发明制备的化合物随后以游离态，或使用常规方法通过进行盐形成处理作为其盐分离和纯化。分离/纯化使用常规化学方法例如萃取、浓缩、蒸馏、移除、结晶、过滤、重结晶、各种色谱分析法等进行。

[0286] 利用异构体之间物理化学性质的不同使用常规方法可以分离各种异构体。例如，使用外消旋拆分法可以将外消旋混合物分离成光学上纯的异构体，例如通过使用具有典型光学活性的酸(例如酒石酸)的非对映异构的盐制备以光学拆分外消旋混合物，或通过各种色谱法。此外，产生的非对映异构的混合物可以例如通过分次结晶或各种色谱法分离。另外，该光学活性化合物也可以通过使用合适的光学活性原始材料制备。

[0287] 当式I的化合物包括立体异构体时，各个异构体或各个异构体的混合物都在本发明的范围内。此外，式I的化合物可以是水合物或非水合物。

[0288] 式I的化合物可以使用同位素(例如^{3}H、^{14}C、^{35}S)等标记。

[0289] 选自由根据本发明的式I化合物或其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物和前体组成的群组的化合物具有调节GPR40受体功能(GPR40受体激动剂活性和GPR40受体拮抗剂活性)，尤其是GPR40受体激动剂活性的能力，且其表现出低毒性和较少的副作用(例如，急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、发育毒性、心脏毒性、药物相互作用或致癌性)。因此，根据本发明的化合物用作稳定的GPR40受体调节剂，优选GPR40激动剂。

[0290] 根据本发明的化合物或包含该化合物的药物组合物在哺乳动物(例如，小鼠、大

鼠、仓鼠、兔子、猫、狗、牛、羊、猴、人类等)中能够极好地调节GPR40受体功能,且其作为药物用于调节GPR40受体参与的生理功能,或作为药物用于预防或治疗GPR40受体参与的疾病。

[0291] 特别地,根据本发明的化合物或包含该化合物的药物组合物用作胰岛素分泌调节剂(优选胰岛素促分泌素)、降血糖药和胰β细胞保护剂。

[0292] 此外,根据本发明的一个示例实施方案的化合物或含该化合物的药物组合物用作药物用于预防和治疗下述疾病,例如糖尿病,葡萄糖耐量降低、酮病、酸中毒、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、黄斑水肿、高血脂症、生殖器失调、皮肤病、关节病、骨质减少、动脉硬化、血栓性疾病、消化不良、记忆和学习障碍、抑郁症,躁狂型抑郁症、精神分裂症,注意力缺陷多动障碍、视觉障碍、食欲调节异常(例如,食欲过盛)、肥胖、低血糖、高血压、水肿,胰岛素抵抗、不稳定性糖尿病、脂肪萎缩、胰岛素过敏、胰岛素瘤、脂毒性、胰源性疲劳、高胰岛素血症、癌症(例如,乳腺癌)、代谢综合征、免疫性疾病(例如,免疫缺陷)、炎性疾病(例如肠炎、关节炎和过敏)、多发性硬化症、急性肾功能衰竭等;特别是下述疾病,例如糖尿病,葡萄糖耐量降低、酮病、酸中毒、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、黄斑水肿、高血脂症、生殖器失调、皮肤病、关节病、骨质减少、动脉硬化、血栓性疾病、消化不良、记忆和学习障碍等。

[0293] 在此,糖尿病包括I型糖尿病、II型糖尿病和妊娠糖尿病。另外,高血脂可以包括高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高-高密度脂蛋白(HDL)-胆固醇血症、餐后高血脂等。

[0294] 根据一个示例的实施方案,本发明的化合物或包含该化合物的药物组合物可以用于预防和治疗II型糖尿病。

[0295] 本发明的化合物可以与其他药物联合使用。可以与本发明的化合物联合使用的其他药物的实例可以包括抗糖尿病药剂、抗糖尿病并发症的药剂、抗高血脂的药剂、抗高血压的药剂、抗肥胖的药剂、利尿药剂、化疗药剂、免疫治疗药剂、抗炎药,抗血栓形成药剂、用于治疗骨质疏松症的药剂、维生素、抗痴呆药、用于尿失禁或尿频的治疗药剂、抗排尿困难的药剂等,但不限于此。

[0296] 包含本发明的化合物的药物组合物可以通过使用相关领域中常用的药学上可接受的载体、赋形剂等,根据常规制备方法制备。

[0297] 本发明的药物组合物可以制备成各种类型的制剂并进行给药。制剂的给药途径包括经片剂、丸剂、胶囊、颗粒、粉末、溶液等口服给药、或经关节内、静脉内、肌肉内的注射、栓剂、滴眼液、眼膏、经皮使用的液体、软膏、经皮使用的贴剂(adhesive)、透粘膜液体、透粘膜贴剂、吸入剂等非消化道给药。

[0298] 根据本发明的用于口服给药的固体制剂的实例可以包括片剂、丸剂、粉末、颗粒等。这样的制剂通过使至少一种或两种或更多种活性成分与至少一种药学上惰性的赋形剂混合制备,所述赋形剂例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和/或硅酸铝镁混合制备。该制剂可以包括药学上惰性的添加剂,例如,润滑剂例如硬脂酸镁、崩解剂例如羧甲基淀粉钠、稳定剂、增溶剂等。片剂或丸剂可以使用糖衣包衣或使用胃液可溶解的材料或肠溶材料形成的膜包衣。

[0299] 根据本发明用于口服给药的液体制剂的实例可以包括乳剂、溶液、悬浮液、药浆或酏剂。就此,液体制剂可以包含常规惰性稀释剂,例如纯化的水或乙醇。而且,液体制剂可以包含增溶剂、湿润剂、助剂例如悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂等。

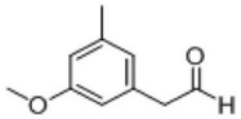
[0300] 用于非消化道给药的注射剂包括无菌水或非水溶液、悬浮剂、或乳剂。例如，可注射的蒸馏水或盐溶液作为水性溶剂被包括在内。例如非水溶剂可以是丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄榄油、醇类例如乙醇、或聚山梨酯80。这样的组合物可以进一步包含等渗剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂或增溶剂。这些成分可以例如通过使用阻挡细菌的过滤器过滤、与消毒剂混合或辐射来灭菌。而且，这些成分也可以用于制备无菌固体组合物，可以在使用前溶解或悬浮在无菌水或无菌可注射溶剂中。

[0301] 下文中，将参照示例的实施方案进一步详细描述本发明。

[0302] 然而，应该理解的是，本文中的详细描述仅为举例说明本发明，并不意在限定本发明的范围。除非另行说明，下述实施例中使用的缩写词和化学符号具有本领域普通技术人员通常理解的通常含义。除非另行说明，通过使用本文公开的反应路线和其他方法制备、分离和鉴定本文公开的化合物。

[0303] 实施例1：制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

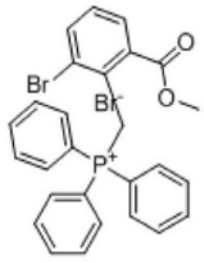
[0304] <1-1>制备2-(3-甲氧基-5-甲基苯基)乙醛

[0305] 

[0306] 0℃下将Dess-Martin氧化剂(periodinane)(3.25g,7.65mmol)缓慢加入2-(3-甲氧基-5-甲基苯基)乙醇的二氯甲烷(60mL)溶液中(根据文献[Australian Journal of Chemistry,1999,vol.52,#11,pp.1093-1108]公开的方法制备;1.06g,6.37mmol)，并在环境温度下搅拌30分钟。产生的混合物用二氯甲烷稀释，并使用1N NaOH的水溶液和水洗涤。有机层使用硫酸钠干燥，并减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡黄色油，749mg，4.56mmol，收率为72%)。

[0307] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.72(t,1H),6.65(d,2H),6.56(s,1H),3.79(s,3H),3.61(d,2H),2.33(s,3H)。

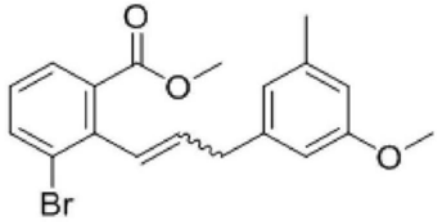
[0308] <1-2>制备(2-溴-6-(甲氧基羰基)苄基)三苯基磷溴化物

[0309] 

[0310] 将三苯基膦(3.58g,13.64mmol)加入甲基3-溴-2-(溴甲基)苯甲酸酯的甲苯(100mL)溶液(根据文献[US 6518257B1]公开的方法制备;4.2g,13.64mmol)，并在95℃下搅拌15小时。将产生的化合物冷却至环境温度，使用己烷(100mL)稀释，随后在环境温度下搅拌至少10分钟。过滤混合物并用己烷洗涤。然后，产生的固体在真空下干燥以获得标题化合物(白色固体，7.0g，12.27mmol，收率为90%)。

[0311] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.74(m,5H),7.71-7.52(m,12H),7.35(td,1H),5.58(d,2H),3.59(s,3H)。

[0312] <1-3>制备甲基3-溴-2-(3-(3-甲氧基-5-甲基苯基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸酯

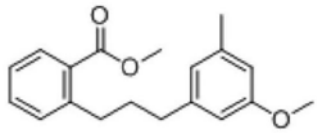
[0313] 

[0314] <1-1>中获得的化合物(1.57g,9.56mmol)溶解于二氯甲烷(57mL)和THF(38mL)中,向其中加入<1-2>中获得的化合物(5.45g,9.56mmol)。随后,加入K_2CO_3(3.97g,28.7mmol)和18-冠醚-6(505mg,1.91mmol)。混合物在70℃下搅拌1小时,并随后加入<1-2>中获得的化合物(1.09g,1.91mmol),并搅拌4小时。混合物冷却至室温,并用EtOAc和NH_4Cl的水溶液稀释。分层,有机层用硫酸镁干燥,过滤,随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(E/Z混合物,无色油,1.11g,收率为31%)。

[0315] E形式:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.67(dd,1H),7.54(dd,1H),7.13(t,1H),6.66-6.58(m,4H),5.82(dt,1H),3.80(d,3H),3.67(d,3H),3.50(d,2H),2.32(t,3H)。

[0316] Z形式:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.76(ddd,2H),7.22(m,1H),6.62-6.49(m,4H),5.93(dt,1H),3.82(d,3H),3.75(s,3H),3.08(d,2H),2.27(t,3H)。

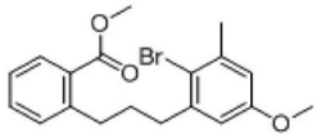
[0317] <1-4>制备甲基2-(3-(3-甲氧基-5-甲基苯基)丙基)苯甲酸酯

[0318] 

[0319] <1-3>中获得的化合物(1.5g,3.99mmol)溶解于EtOAc(15mL)中,向其中加入10%Pd/C(1.5g,1.40mmol),在氢气下搅拌5小时。反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤,并将滤液减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,984mg,收率为83%)。

[0320] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,1H),7.41(t,1H),7.28-7.21(m,2H),6.62(s,1H),6.55(d,2H),3.85(s,3H),3.78(s,3H),3.02-2.96(m,2H),2.66-2.60(m,2H),2.30(s,3H),1.96-1.87(m,2H)。

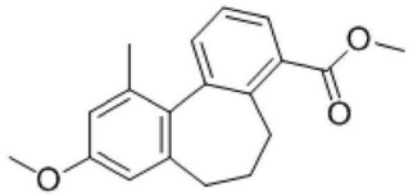
[0321] <1-5>制备甲基2-(3-(2-溴-5-甲氧基-3-甲基苯基)丙基)苯甲酸酯

[0322] 

[0323] <1-4>中获得的化合物(980mg,3.29mmol)溶解于CH_3CN(30mL)中,向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺(585mg,3.29mmol),在环境温度下搅拌3小时。产生的化合物减压浓缩,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.2g,收率为97%)。

[0324] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(dd,1H),7.41(m,1H),7.30-7.20(m,2H),6.64(s,2H),3.87(s,3H),3.76(s,3H),3.10-2.98(m,2H),2.86-2.74(m,2H),2.38(s,3H),1.99-1.84(m,2H)。

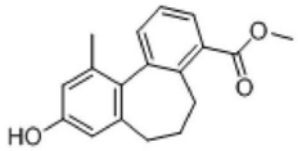
[0325] <1-6>制备甲基9-甲氧基-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-羧酸酯

[0326] 

[0327] <1-5>中获得的化合物(500mg,1.32mmol)、三环己基膦四氟硼酸盐(137mg,0.370mmol)、和K_2CO_3(365mg,2.64mmol)与N,N-二甲基乙酰胺(4mL)混合,向其中加入乙酸钯(II)(42mg,0.185mmol),用氮气置换并在150℃下搅拌15小时。混合物冷却至室温,使用EtOAc稀释,并用饱和的NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。此后,混合物使用硫酸钠干燥,并减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,43mg,收率为11%)。

[0328] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.77-7.66(m,1H),7.42-7.28(m,2H),6.75(d,1H),6.65(d,1H),3.92(s,3H),3.84(s,3H),3.30-3.21(m,1H),2.47(m,1H),2.30(s,3H),2.24-1.95(m,4H)。

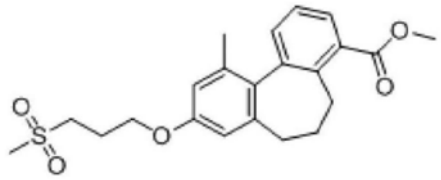
[0329] <1-7>制备甲基9-羟基-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-羧酸酯

[0330] 

[0331] <1-6>中获得的化合物(147mg,0.5mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,在0℃下向其中缓慢加入三溴化硼(1M二氯甲烷溶液,1mL,1mmol),缓慢加热,并在环境温度下搅拌3小时。反应混合物用甲醇(2mL)和二氯甲烷(15mL)稀释,并用饱和的NH_4Cl水溶液洗涤。有机层使用硫酸钠干燥,并减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,93mg,收率为66%)。

[0332] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73(dd,1H),7.40-7.28(m,2H),6.69(d,1H),6.58(d,1H),4.67(s,1H),3.92(s,3H),3.30-3.19(m,1H),2.49-2.37(m,1H),2.25(s,3H),2.23-2.10(m,3H),2.05-1.95(m,1H)。

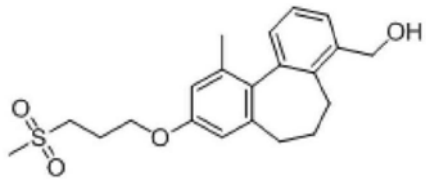
[0333] <1-8>制备甲基11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-羧酸酯

[0334] 

[0335] <1-7>中获得的化合物(90mg,0.318mmol)溶解于DMF(4mL)中,向其中加入3-(甲基磺酰基)丙基4-甲基苯磺酸酯(112mg,0.383mmol)和K_2CO_3(66mg,0.478mmol),并在90℃下搅拌15小时。反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并随后用饱和的NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。有机层使用硫酸钠干燥,并减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,124mg,收率为97%)。

[0336] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73(dd,1H),7.40-7.27(m,2H),6.74(d,1H),6.63(d,1H),4.15(m,2H),3.92(s,3H),3.27(m,2H),2.97(s,3H),2.55-2.28(m,4H),2.27(s,3H),2.18(m,3H),2.01(m,1H)。

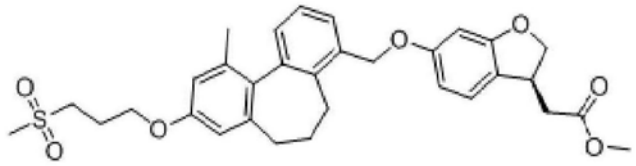
[0337] <1-9>制备(11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-基)甲醇

[0338] 

[0339] <1-8>中获得的化合物(122mg,0.303mmol)溶解于THF(4mL)中,在0℃下向其中缓慢加入$LiAlH_4$(1M THF溶液,455μL,且0.455mmol)。反应混合物缓慢加热,并在环境温度下搅拌1小时。混合物用二氯甲烷和饱和的硫酸钠水溶液稀释,分离层。有机层用$MgSO_4$干燥,并减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,100mg,收率为88%)。

[0340] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.17(m,3H),6.73(d,1H),6.62(d,1H),4.78(s,2H),4.20-4.12(m,2H),3.34-3.22(m,2H),2.97(s,3H),2.87(dd,1H),2.49-2.30(m,2H),2.29(s,3H),2.25-2.04(m,2H),1.67(br s,1H)。

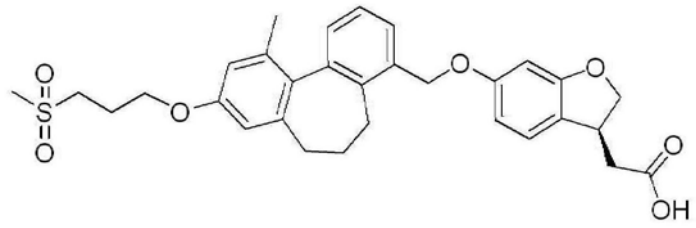
[0341] <1-10>制备甲基2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0342] 

[0343] <1-9>中获得的化合物(100mg,0.267mmol)、(S)-甲基2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯(根据文献[WO 2008/001931]公开的方法制备;56mg,0.267mmol)和三丁基膦(100μL,0.4mmol)溶解于THF(3.6mL)中,向其中缓慢加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(101mg,0.4mmol),并在环境温度下搅拌2小时。浓缩混合物,并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,126mg,收率为84%)。

[0344] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.36(dd,1H),7.29-7.23(m,2H),7.06(d,1H),6.73(d,1H),6.63(d,1H),6.53(dd,1H),6.51(d,1H),5.08(d,1H),5.00(d,1H),4.77(t,1H),4.28(dd,1H),4.15(t,2H),3.87-3.78(m,1H),3.72(s,3H),3.31-3.25(m,2H),2.97(s,3H),2.80-2.75(m,1H),2.75-2.71(m,2H),2.58(dd,1H),2.44(dd,1H),2.40-2.33(m,2H),2.30(s,3H),2.22(ddt,2H),2.09(m,1H),1.99(m,1H)。

[0345] <1-11>制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0346] 

[0347] <1-10>中获得的化合物(126mg,0.223mmol)溶解于甲醇(2.4mL)和THF(1.2mL)中,向其中加入2N NaOH(330μL,0.66mmol),并在75℃下搅拌2小时。混合物冷却至室温,向混合

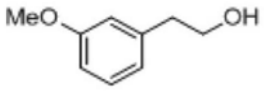
物中加入水调节1N的柠檬酸水溶液的pH值至pH5。混合物使用二氯甲烷萃取，用硫酸钠干燥并减压浓缩。随后，剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫，122mg，收率为91％)。

[0348] MS m/z 549[M-H]⁻。

[0349] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.36(dd,1H),7.29-7.23(m,2H),7.10(d,1H),6.74(d,1H),6.63(d,1H),6.55(dd,1H),6.52(d,1H),5.08(d,1H),5.00(d,1H),4.78(t,1H),4.31(dd,1H),4.14(t,2H),3.88-3.79(m,1H),3.31-3.25(m,2H),2.97(s,3H),2.83(dd,1H),2.74(dd,1H),2.64(dd,1H),2.44(dd,1H),2.41-2.33(m,2H),2.30(s,3H),2.22(ddt,2H),2.09(m,1H),1.99(m,1H)。

[0350] 实施例2：制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

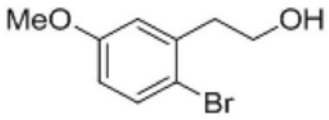
[0351] <2-1>制备2-(3-甲氧基-苯基)-乙醇

[0352] 

[0353] 将(3-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯(2.5g，13.9mmol)溶解于EtOH/H_2O(40/10mL)中，向其中加入$CaCl_2$(1.5g，13.9mmol)。此后，当固体完全溶解时，缓慢加入$NaBH_4$(1.1g，27.8mmol)。产生的混合物搅拌一个半小时，加入水和2N HCl调节pH值为3-4，随后浓缩。该混合物用水稀释，并用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥，减压浓缩。随后，剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油，1.44g，收率为68％)。

[0354] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.24(t,1H),6.78-6.84(m,3H),3.85(m,2H),3.79(s,3H),2.85(t,2H),1.52(br s,1H)。

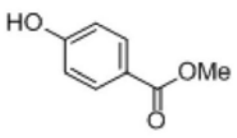
[0355] <2-2>制备2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙醇

[0356] 

[0357] <2-1>中获得的化合物(1.44g，9.46mmol)溶解于CH_3CN(26mL)中，向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺(1.68g，9.46mmol)，并搅拌1小时。反应混合物减压浓缩，随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡褐色油，2.1g，收率为96％)。

[0358] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,1H),6.83(d,1H),6.67(dd,1H),3.88(q,2H),3.79(s,3H),2.99(t,2H),1.41(t,1H)。

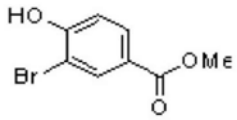
[0359] <2-3>制备4-羟基-苯甲酸甲酯

[0360] 

[0361] 将4-羟基-苯甲酸(10g，72.4mmol)溶解于甲醇(130mL)中，向其中加入硫酸(1.9mL)，并在回流下搅拌4小时。将反应混合物浓缩，用水稀释，并使用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩。随后，剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体，11.01g，收率为99％)。

[0362] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,2H),6.87(d,2H),3.89(s,3H)。

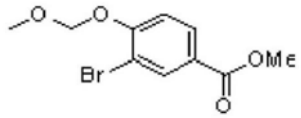
[0363] <2-4>制备3-溴-4-羟基-苯甲酸甲酯

[0364] 

[0365] <2-3>中获得的化合物(5g,32.9mmol)溶解于二氯甲烷(350mL)中,在0℃下向其中缓慢加入Br_2(1.7mL,32.9mmol)溶解于二氯甲烷(50mL)获得的溶液,并在环境温度下搅拌1小时。混合物在环境温度下再搅拌5小时,向其中加入水和$Na_2S_2O_3$水溶液。混合物用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,6.18g,收率为81%)。

[0366] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.19(d,1H),7.92(dd,1H),7.05(d,1H),5.93(s,1H),3.89(s,3H)。

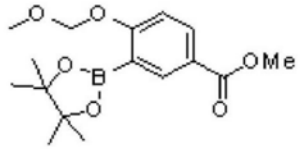
[0367] <2-5>制备3-溴-4-甲氧基甲氧基-苯甲酸甲酯

[0368] 

[0369] <2-4>中获得的化合物(3g,13.0mmol)溶解于丙酮(25mL)中,向其中加入K_2CO_3(2.3g,16.9mmol)和氯-甲氧基-甲烷(1.2mL,15.6mmol),并在环境温度下搅拌。3小时后,过滤混合物并浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,3.25g,收率为91%)。

[0370] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.24(d,1H),7.94(dd,1H),7.17(d,1H),5.31(s,2H),3.90(s,3H),3.52(s,3H)。

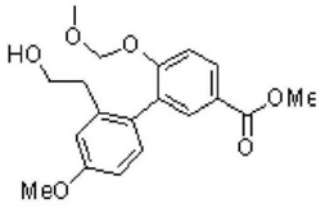
[0371] <2-6>制备4-甲氧基甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼戊环-2-基)-苯甲酸甲酯

[0372] 

[0373] <2-5>中获得的化合物(3.2g,11.6mmol)和双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron)(4.4g,17.4mmol)溶解于1,4-二噁烷(60mL)中,向其中加入乙酸钾(3.4g,34.8mmol)以及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷的复合物(473mg,0.58mmol),且随后使用氮气置换。混合物在90℃下搅拌22小时,冷却至环境温度,随后用盐水稀释。混合物使用EtOAc萃取,用硫酸镁干燥,通过硅胶过滤,并减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,2.79g,收率为75%)。

[0374] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,1H),8.06(dd,1H),7.05(d,1H),5.26(s,2H),3.89(s,3H),3.51(s,3H),1.36(s,12H)。

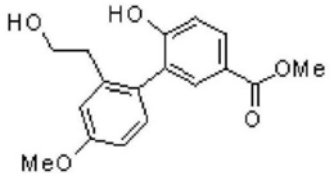
[0375] <2-7>制备2'-(2-羟基-乙基)-4'-甲氧基-6-甲氧基甲氧基-二苯基-3-羧酸甲酯

[0376] 

[0377] <2-2>中获得的化合物(1.67g,7.2mmol)、<2-6>中获得的化合物(2.5g,7.8mmol)和K_2CO_3(3.4g,34.8mmol)溶解于1,4-二噁烷(26mL)中,向其中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷的复合物(294mg,0.36mmol),且随后使用氮气置换。反应混合物在90℃下搅拌14小时,冷却至环境温度,随后用盐水稀释。混合物使用EtOAc萃取,用硫酸镁干燥,并减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(油,2.4g,收率为96%)。

[0378] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(dd,1H),7.84(d,1H),7.22(d,1H),7.09(d,1H),6.89(d,1H),6.82(dd,1H),5.14(s,2H),3.88(s,3H),3.85(s,3H),3.66(q,2H),3.37(s,3H),2.73(m,2H),1.37(t,1H)。

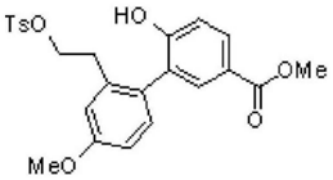
[0379] <2-8>制备6-羟基-2'-(2-羟基-乙基)-4'-甲氧基-二苯基-3-羧酸甲酯

[0380] 

[0381] <2-7>中获得的化合物(2.4g,6.9mmol)溶解于甲醇(60mL)中,向其中加入p-TsOH·H_2O(4.0g,20.8mmol),并在环境温度下搅拌。30分钟后,加入p-TsOH·H_2O(2.0g,10.4mmol),搅拌14小时,随后浓缩。混合物使用水和二氯甲烷稀释,使用饱和的$NaHCO_3$水溶液碱化,随后进行萃取。有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,1.50g,收率为72%)。

[0382] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.98(dd,1H),7.81(d,1H),7.14(d,1H),7.01(d,1H),6.94(d,1H),6.88(dd,1H),6.00(br s,1H),3.88(s,3H),3.86(s,3H),3.79(t,2H),2.70(m,2H),1.50(br s,1H)。

[0383] <2-9>制备6-羟基-4'-甲氧基-2'-[2-(甲苯-4-磺酰氧基)-乙基]-二苯基-3-羧酸甲酯

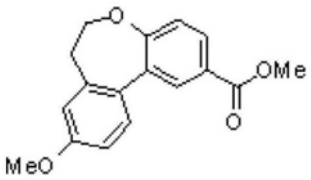
[0384] 

[0385] <2-8>中获得的化合物(1.5g,4.96mmol)溶解于二氯甲烷(60mL)中,向其中加入吡啶(2.0mL,24.8mmol)以溶解固体,在0℃下加入p-TsCl(1.4g,7.44mmol)。将混合物缓慢加热,在环境温度下搅拌16小时,并用水稀释,随后进行萃取。有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,2.23g,收率为98%)。

[0386] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95(dd,1H),7.70(d,1H),7.61(d,1H),7.26(d,1H),7.11(d,1H),6.96(d,1H),6.90(d,1H),6.86(dd,1H),5.23(s,1H),4.00(t,2H),3.88(s,3H),

3.84(s,3H),2.78(m,2H),2.43(s,3H)。

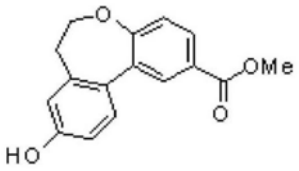
[0387] <2-10>制备9-甲氧基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-羧酸甲酯

[0388] 

[0389] <2-9>中获得的化合物(2.23g,4.88mmol)溶解于DMF(60mL)中,向其中加入K_2CO_3(2.0g,14.65mmol),且在90℃下搅拌1小时30分钟。混合物用水和盐水稀释、过滤且用水洗涤。产生的固体在35℃的真空下干燥以获得标题化合物(白色固体,1.26g,收率为91%)。

[0390] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,1H),7.96(dd,1H),7.43(d,1H),7.14(d,1H),6.94(dd,1H),6.83(d,1H),4.62(t,2H),3.92(s,3H),3.86(s,3H),2.81(t,2H)。

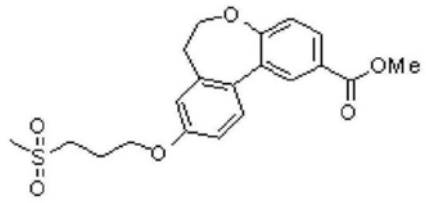
[0391] <2-11>制备9-羟基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-羧酸甲酯

[0392] 

[0393] 根据<1-7>中描述的方法由<2-10>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,852.2mg,收率为77%)。

[0394] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.08(d,1H),7.96(dd,1H),7.36(d,1H),7.14(d,1H),6.86(dd,1H),6.78(d,1H),5.18(s,1H),4.61(t,2H),3.93(s,3H),2.78(t,2H)。

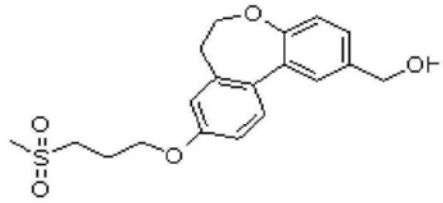
[0395] <2-12>制备9-(3-甲基磺酰基-丙氧基)-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-羧酸甲酯

[0396] 

[0397] 根据<1-8>中描述的方法由<2-11>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,396.7mg,收率大于100%)。

[0398] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.08(d,1H),7.97(dd,1H),7.42(d,1H),7.14(d,1H),6.91(dd,1H),6.83(d,1H),4.61(t,2H),4.18(t,2H),3.92(s,3H),3.29(t,2H),2.97(s,3H),2.80(t,2H),2.38(m,2H)。

[0399] <2-13>制备[9-(3-甲基磺酰基-丙氧基)-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-基]-甲醇

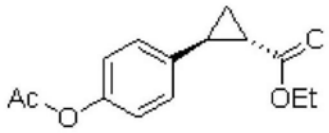
[0400] 

[0401] 根据<1-9>中描述的方法由<2-12>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,

294.7mg,收率为86%)。

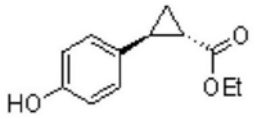
[0402] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.37(dd,1H),7.29(dd,1H),7.11(d,1H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),4.72(d,2H),4.55(t,2H),4.16(t,2H),3.28(t,2H),2.97(s,3H),2.77(t,2H),2.37(m,2H),1.75(br t,1H)。

[0403] <2-14>制备(1S,2S)-2-(4-乙酰氧基-苯基)-环丙基羧酸乙酯

[0404] 

[0405] 使用氩气置换氯仿(10mL),加入$(CuOTf)_2$-甲苯(39.8mg,0.077mmol)和(2R)-4-叔丁基-2-{1-[(4R)-4-叔丁基-4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基]-1-甲基乙基}-4,5-二氢-1,3-噁唑(45.3mg,0.154mmol),并搅拌1小时10分钟。将乙酸4-乙烯基-苯基酯(2.5g,15.4mmol)溶解于氯仿(10mL)中,且用氩气置换,向其中加入所述制备的溶液。将重氮-乙酸乙酯(2.1mL,17.0mmol)溶解于氯仿(30mL)中,用氩气置换,随后历时3小时缓慢加入到混合物中。反应混合物通过硅胶过滤,使用EtOAc/二氯甲烷(比值为1/9)洗涤,减压浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,3.6g,收率为94%)。

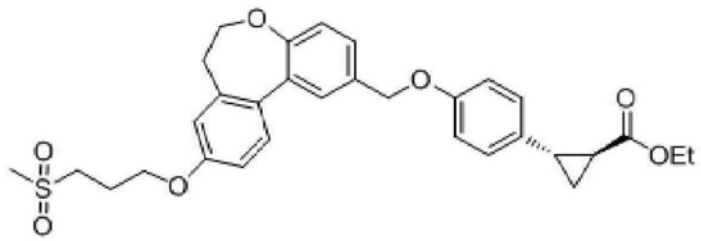
[0406] <2-15>制备(1S,2S)-2-(4-羟基-苯基)-环丙基羧酸乙酯

[0407] 

[0408] <2-14>中获得的化合物(2.6g,10.47mmol)溶解于MeOH/H_2O(80/20mL)中,向其中加入NH_4OAc(6.46g,83.78mmol),并在回流下搅拌3小时30分钟。反应混合物冷却至环境温度并浓缩。此后,反应混合物使用水稀释,并用EtOAc萃取,有机层随后使用盐水洗涤。其后,有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.77g,收率为80%,97%对映体超量)。

[0409] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.00(d,2H),6.74(d,2H),4.85(br s,1H),4.16(q,2H),2.47(m,1H),1.81(m,1H),1.55(m,1H),1.28(t,3H),1.24(m,1H)。

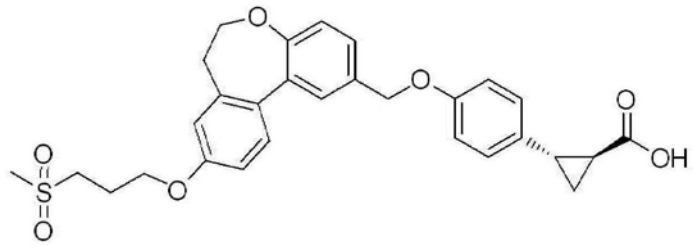
[0410] <2-16>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[0411] 

[0412] <2-13>中获得的化合物(88.8mg,0.25mmol)、<2-15>中获得的化合物(50.5mg,0.25mmol)和PPh_3(96.5mg,0.37mmol)溶解于THF(2mL)中,向其中缓慢加入二乙基偶氮二羧酸酯(diethyl azodicarboxylate)(40%甲苯溶液,0.17mL,0.37mmol),并搅拌3小时30分钟。反应混合物减压浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(油,99.4mg,收率为74%)。

[0413] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,1H),7.37(d,1H),7.34(dd,1H),7.13(d,1H),7.04(d,2H),6.91(d,2H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),5.05(s,2H),4.56(t,2H),4.18(t,2H),4.15(q,2H),3.28(t,2H),2.97(s,3H),2.78(t,2H),2.47(m,1H),2.37(m,2H),1.82(m,1H),1.55(m,1H),1.26(t,3H),1.24(m,1H)。

[0414] <2-17>制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[0415] 

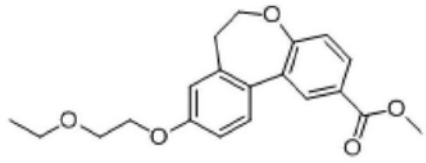
[0416] 根据<1-11>中描述的方法由<2-16>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,74.5mg,收率为79%)。

[0417] MS m/z 521[M-H]$^-$。

[0418] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.37(d,1H),7.34(dd,1H),7.13(d,1H),7.05(d,2H),6.91(d,2H),6.90(dd,1H),5.05(t,2H),4.56(t,2H),4.17(t,2H),3.28(t,2H),2.97(s,3H),2.78(t,2H),2.56(m,1H),2.37(m,2H),1.84(m,1H),1.62(m,1H),1.35(m,1H)。

[0419] 实施例3:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

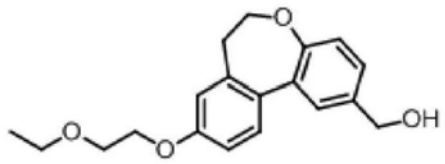
[0420] <3-1>制备甲基9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[0421] 

[0422] <2-11>中获得的化合物(100mg,0.37mmol)和K_2CO_3(61mg,0.44mmol)溶解于DMF(1.5mL)中,向该悬浮液中依次加入KI(12mg,74μmol)和2-氯乙基乙醚(62μL,0.56mmol),并在80℃下搅拌18小时。混合物用EtOAc稀释,并用饱和的NH_4Cl水溶液洗涤。有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩。随后,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,94mg,收率为73%)。

[0423] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,1H),7.96(dd,1H),7.42(d,1H),7.14(d,1H),6.96(dd,1H),6.88(d,1H),4.61(t,2H),4.18(t,2H),3.92(s,3H),3.82(t,2H),3.63(q,2H),2.80(t,2H),1.26(t,3H)。

[0424] <3-2>制备(9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲醇

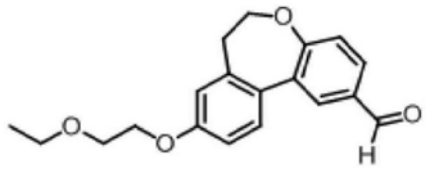
[0425] 

[0426] <3-1>中获得的化合物(90mg,0.26mmol)溶解于THF(5mL)中,在0℃下向其中缓慢加入$LiAlH_4$(0.53mL,0.53mmol),并在室温下搅拌1小时。反应混合物冷却至0℃,并用饱和

的硫酸钠水溶液稀释。分层，有机层用硫酸钠干燥，减压浓缩，随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油，80mg，收率为97％)。

[0427] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.38-7.39(m，1H)，7.37(s，1H)，7.29(dd，1H)，7.11(d，1H)，6.94(dd，1H)，6.88(d，1H)，4.73(d，2H)，4.55(t，2H)，4.18(t，2H)，3.82(t，2H)，3.63(q，2H)，2.77(t，2H)，1.67(t，1H)，1.26(t，3H)。

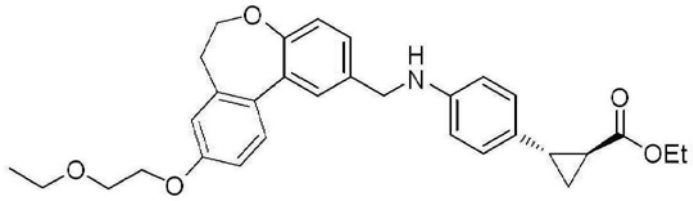
[0428] <3-3>制备9-(2-乙氧基乙氧基)-6，7-二氢二苯并[b，d]氧杂卓-2-甲醛

[0429] 

[0430] <3-2>中获得的化合物(80mg，0.25mmol)溶解于CH_3CN(4mL)中，向其中加入MnO_2(110mg，1.27mmol)，并在60℃下搅拌70分钟。反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤，减压浓缩，随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油，79mg，收率为100％)。

[0431] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ10.01(s，1H)，7.92(d，1H)，7.81(dd，1H)，7.43(d，1H)，7.23(d，1H)，6.97(dd，1H)，6.89(d，1H)，4.64(t，2H)，4.19(q，2H)，3.83(t，2H)，3.63(q，2H)，2.83(t，2H)，1.26(t，3H)。

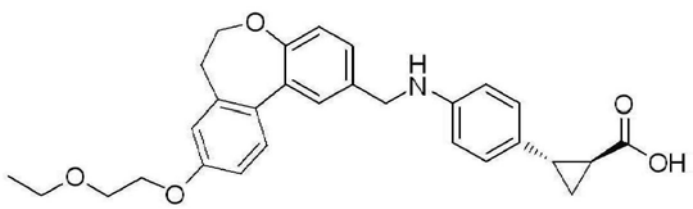
[0432] <3-4>制备(1S，2S)-乙基2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6，7-二氢二苯并[b，d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[0433] 

[0434] <3-3>中获得的化合物(79mg，0.25mmol)和(1S，2S)-2-(4-氨基-苯基)-环丙基羧酸乙酯(根据文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry，2006，pp.1840-1845]公开的方法制备；52mg，0.25mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中，向其中加入AcOH(29μL，0.51mmol)，并在室温下搅拌1小时。混合物冷却至0℃，并缓慢加入$Na(OAc)_3BH$(107mg，0.51mmol)。混合物在室温下搅拌2小时，随后用水稀释。分层，有机层用硫酸钠干燥，减压浓缩，且随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色泡沫，121mg，收率为95％)。

[0435] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.36(d，1H)，7.34(d，1H)，7.25-7.27(m，1H)，7.08(d，1H)，6.90-6.94(m，3H)，6.88(d，1H)，6.57-6.62(m，2H)，4.54(t，2H)，4.32(s，2H)，4.13-4.18(m，4H)，4.00(br，1H)，3.81(t，2H)，3.63(q，2H)，2.76(t，2H)，2.42-2.45(m，1H)，1.77-1.80(m，1H)，1.50-1.53(m，1H)，1.24-1.28(m，6H)，1.21-1.23(m，1H)。

[0436] <3-5>制备(1S，2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6，7-二氢二苯并[b，d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0437] 

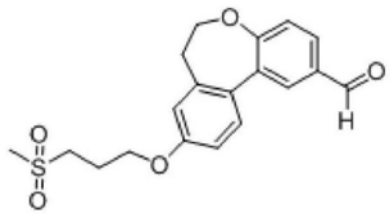
[0438] <3-4>中获得的化合物(121mg,0.24mmol)溶解于THF(1.5mL)和MeOH(3mL)中,向其中加入2N NaOH(0.36mL,0.72mmol),随后在80℃下搅拌2小时。混合物用0.5M的柠檬酸水溶液稀释,直到pH接近pH为3-4。萃取层,有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色泡沫,100mg,收率为88%)。

[0439] MS m/z 472[M-H]$^-$。

[0440] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.34(d,1H),7.25-7.27(m,1H),7.08(d,1H),6.92-6.96(m,3H),6.88(d,1H),6.58-6.60(m,2H),4.54(t,2H),4.32(s,2H),4.17(t,2H),3.82(t,2H),3.63(q,2H),2.76(t,2H),2.50-2.53(m,1H),1.77-1.80(m,1H),1.56-1.59(m,1H),1.31-1.34(m,1H),1.26(t,3H)。

[0441] 实施例4:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

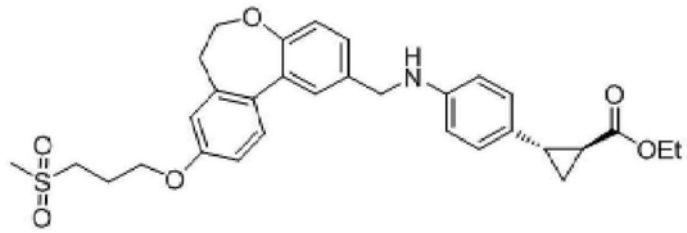
[0442] <4-1>制备9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-甲醛

[0443] 

[0444] 根据<3-3>中描述的方法由<2-13>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,103.4mg,收率为99%)。

[0445] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.01(s,1H),7.92(d,1H),7.82(dd,1H),7.43(d,1H),7.23(d,1H),6.93(dd,1H),6.84(d,1H),4.65(t,2H),4.19(t,2H),3.29(t,2H),2.98(s,3H),2.84(t,2H),2.39(m,2H)。

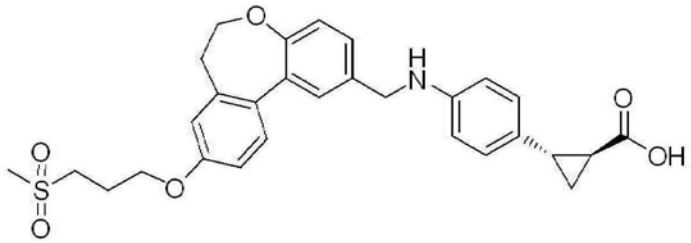
[0446] <4-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[0447] 

[0448] 根据<3-4>中描述的方法由<4-1>中获得的化合物获得标题化合物(油,150.2mg,收率为94%)。

[0449] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35(d,1H),7.33(d,1H),7.27(dd,1H),7.07(d,1H),6.93(d,2H),6.87(dd,1H),6.82(d,1H),6.57(d,2H),4.53(t,2H),4.31(s,2H),4.15(t,2H),4.14(q,2H),4.00(br s,1H),3.27(t,2H),2.96(s,3H),2.76(t,2H),2.32-2.46(m,3H),1.77(m,1H),1.50(m,1H),1.26(t,3H),1.21(m,1H)。

[0450] <4-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0451] 

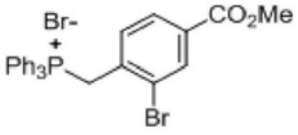
[0452] 根据<3-5>中描述的方法由<4-2>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,68.9mg,收率为49%)。

[0453] MS m/z 520[M-H]⁻。

[0454] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35(d,1H),7.34(d,1H),7.27(dd,1H),7.08(d,1H),6.94(d,2H),6.88(dd,1H),6.83(d,1H),6.58(d,2H),4.55(t,2H),4.33(s,2H),4.16(t,2H),3.28(t,2H),2.97(s,3H),2.77(t,2H),2.52(m,1H),2.38(m,2H),1.79(m,1H),1.58(m,1H),1.32(m,1H)。

[0455] 实施例5:制备(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

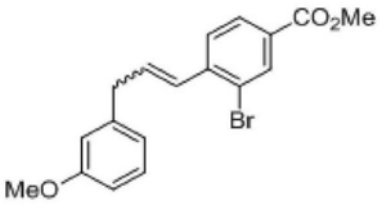
[0456] <5-1>制备(2-溴-4-(甲氧基羰基)苄基)三苯基磷溴化物

[0457] 

[0458] 根据<1-2>中描述的方法由甲基3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸酯(根据文献[Journal of the American Chemical Society,2002,vol.124,#50,pp.14993-15000]公开的方法制备;2.90g,9.42mmol)获得标题化合物(白色固体,4.95g,收率为92%)。

[0459] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.04(s,1H),7.84-7.62(m,17H),5.90(d,2H),3.90(s,3H)。

[0460] <5-2>制备甲基3-溴-4-(3-(3-甲氧基苯基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸酯

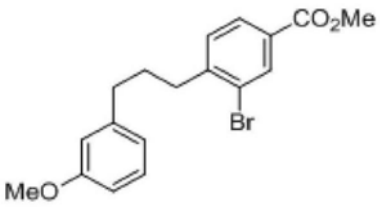
[0461] 

[0462] 根据<1-3>中描述的方法由<5-1>中获得的化合物以及2-(3-甲氧基苯基)乙醛获得标题化合物(E/Z混合物,淡黄色油,3.13g,收率为84%)。

[0463] E形式:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.21(d,1H),7.88(dd,1H),7.54(d,1H),7.23(d,1H),6.90-6.73(m,4H),6.41(dt,1H),3.91(s,3H),3.81(s,3H),3.59(d,2H)。

[0464] Z形式:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,1H),7.94(dd,1H),7.38(d,1H),7.21(d,1H),6.90-6.73(m,3H),6.63(d,1H),6.05(dt,1H),3.93(s,3H),3.80(s,3H),3.49(d,2H)。

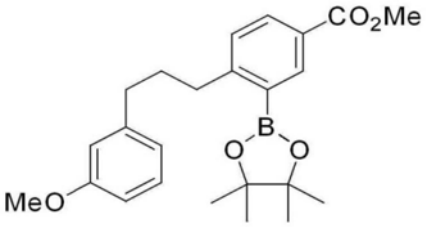
[0465] <5-3>制备甲基3-溴-4-(3-(3-甲氧基苯基)丙基)苯甲酸酯

[0466] 

[0467] <5-2>中获得的化合物(3.13g,8.67mmol)溶解于EtOAc(30mL)中,向其中加入10%Pd/C(600mg,0.56mmol),在氢气流下搅拌2小时。反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤,使用EtOAc洗涤,滤液随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,2.39g,收率为76%)。

[0468] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.20(d,1H),7.88(dd,1H),7.27(d,1H),7.24-7.18(m,1H),6.80(d,1H),6.76-6.73(m,2H),3.91(s,3H),3.80(s,3H),2.81(t,2H),2.68(t,2H),2.01-1.91(m,2H)。

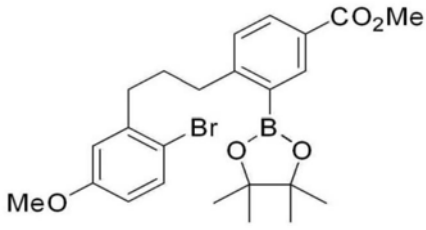
[0469] <5-4>制备甲基4-(3-(3-甲氧基苯基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[0470] 

[0471] <5-3>中获得的化合物(2.39g,6.58mmol)溶解于DMF(30mL)中,向其中加入双(频哪醇合)二硼(2.01g,7.90mmol)和KOAc(1.94g,19.74mmol),且用氮气置换。此后,加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(269mg,0.33mmol),并在100℃下搅拌10小时。反应混合物冷却至室温,并加入水。产生的混合物用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.88g,收率为70%)。

[0472] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,1H),7.99(dd,1H),7.23(d,1H),7.22-7.16(m,1H),6.78(d,1H),6.73-6.71(m,2H),3.90(s,3H),3.79(s,3H),2.98(t,2H),2.65(t,2H),1.93-1.83(m,2H),1.34(s,12H)。

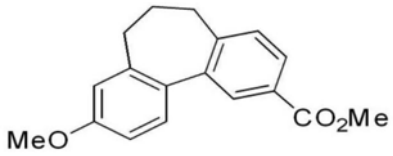
[0473] <5-5>制备甲基4-(3-(2-溴-5-甲氧基苯基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[0474] 

[0475] <5-4>中获得的化合物(1.87g,4.56mmol)溶解于乙腈(30mL)中,在0℃下向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺(0.81g,4.56mmol),加热至室温,并搅拌3小时。反应混合物减压浓缩,并加入水。随后该混合物使用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥,过滤,随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.96g,收率为88%)。

[0476] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,1H),8.00(dd,1H),7.39(d,1H),7.27(d,1H),6.74(d,1H),6.61(dd,1H),3.90(s,3H),3.76(s,3H),3.03(t,2H),2.74(t,2H),1.93-1.83(m,2H),1.34(s,12H)。

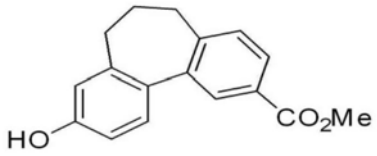
[0477] <5-6>制备甲基9-甲氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[0478] 

[0479] <5-5>中获得的化合物(1.82g,3.72mmol)溶解于1,4-二噁烷(25mL)中,向其中加入K_2CO_3(1.54g,11.16mmol),用氮气置换。此后,加入$PdCl_2$(dppf)(152mg,0.19mmol),并在95℃下搅拌16小时。反应混合物冷却至室温,并加入饱和的NH_4Cl水溶液。随后,混合物使用EtOAc萃取,有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,695mg,收率为66%)。

[0480] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.92(dd,1H),7.35(d,1H),7.29(d,1H),6.89(dd,1H),6.81(d,1H),3.93(s,3H),3.86(s,3H),2.55(t,2H),2.46(t,2H),2.25-2.16(m,2H)。

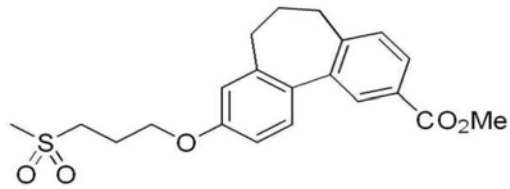
[0481] <5-7>制备甲基9-羟基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[0482] 

[0483] <5-6>中获得的化合物(685mg,2.43mmol)溶解于二氯甲烷(25mL)中,在0℃下向其中缓慢加入BBr_3(1M二氯甲烷溶液,4.85mL,4.85mmol),加热至室温并搅拌1小时。在0℃下向反应混合物中依次加入甲醇和水,随后使用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥,过滤并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色泡沫,643mg,收率为99%)。

[0484] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.92(dd,1H),7.29(d,2H),6.83(dd,1H),6.75(d,1H),5.08(s,1H),3.93(s,3H),2.54(t,2H),2.43(t,2H),2.24-2.14(m,2H)。

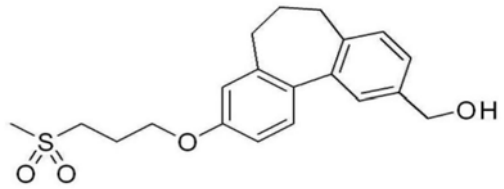
[0485] <5-8>制备甲基9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[0486] 

[0487] 根据<1-8>中描述的方法由<5-7>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,424mg,收率为98%)。

[0488] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.93(dd,1H),7.35(d,1H),7.30(d,1H),6.87(dd,1H),6.80(d,1H),4.17(t,2H),3.93(s,3H),3.29(t,2H),2.98(s,3H),2.54(t,2H),2.46(t,2H),2.43-2.34(m,2H),2.25-2.16(m,2H)。

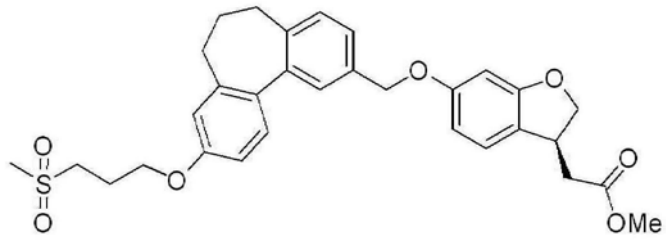
[0489] <5-9>制备(9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[0490] 

[0491] 根据<1-9>中描述的方法由<5-8>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,338mg,收率为87%)。

[0492] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34(d,1H),7.32(d,1H),7.29-7.21(m,2H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),4.74(d,2H),4.17(t,2H),3.29(t,2H),2.97(s,3H),2.49(t,2H),2.46(t,2H),2.42-2.33(m,2H),2.22-2.13(m,2H),1.65(t,1H)。

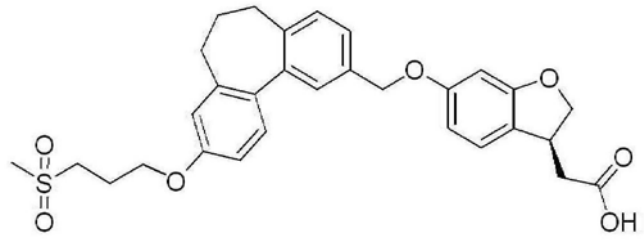
[0493] <5-10>制备(S)-甲基2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0494] 

[0495] 根据<1-10>中描述的方法由<5-9>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,103mg,收率为84%)。

[0496] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.31(d,2H),7.23(d,1H),7.03(d,1H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),6.53-6.48(m,2H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.27(dd,1H),4.17(t,2H),3.86-3.76(m,1H),3.72(s,3H),3.29(t,2H),2.97(s,3H),2.76(dd,1H),2.56(dd,1H),2.50(t,2H),2.47(t,2H),2.42-2.33(m,2H),2.22-2.13(m,2H)。

[0497] <5-11>制备(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0498] 

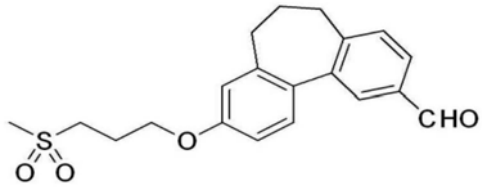
[0499] 根据<1-11>中描述的方法由<5-10>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,81mg,收率为83%)。

[0500] MS m/z 535[M-H]$^-$。

[0501] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.31(d,2H),7.23(d,1H),7.07(d,1H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),6.54-6.49(m,2H),5.04(s,2H),4.77(t,1H),4.29(dd,1H),4.16(t,2H),3.87-3.77(m,1H),3.29(t,2H),2.97(s,3H),2.82(dd,1H),2.62(dd,1H),2.50(t,2H),2.47(t,2H),2.42-2.33(m,2H),2.22-2.13(m,2H)。

[0502] 实施例6:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

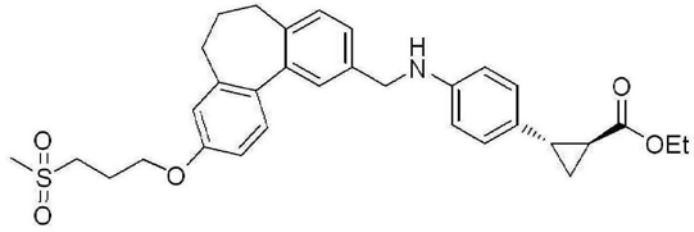
[0503] <6-1>制备9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[0504] 

[0505] 根据<3-3>中描述的方法由<5-9>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,80mg,收率为89%)。

[0506] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.05(s,1H),7.84(d,1H),7.78(dd,1H),7.40(d,1H),7.35(d,1H),6.89(dd,1H),6.81(d,1H),4.18(t,2H),3.30(t,2H),2.98(s,3H),2.57(t,2H),2.47(t,2H),2.43-2.34(m,2H),2.27-2.18(m,2H)。

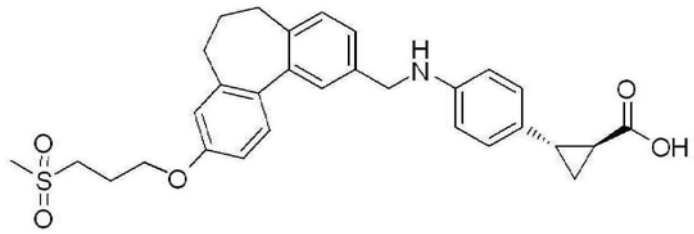
[0507] <6-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[0508] 

[0509] 根据<3-4>中描述的方法由<6-1>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,115mg,收率为97%)。

[0510] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,1H),7.29-7.18(m,3H),6.93(d,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),6.59(d,2H),4.33(s,2H),4.16(t,2H),4.15(q,2H),4.01(s,1H),3.29(t,2H),2.97(s,3H),2.48(t,2H),2.46(t,2H),2.44-2.33(m,3H),2.21-2.12(m,2H),1.81-1.75(m,1H),1.53-1.48(m,1H),1.27(t,3H),1.24-1.19(m,1H)。

[0511] <6-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0512] 

[0513] 根据<3-5>中描述的方法由<6-2>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,82mg,收率为77%)。

[0514] MS m/z 518[M-H]$^-$。

[0515] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 7.31(s,1H),7.28-7.17(m,3H),6.94(d,2H),6.84(dd,1H),6.78(d,1H),6.58(d,2H),4.33(s,2H),4.16(t,2H),3.28(t,2H),2.97(s,3H),

2.55-2.49(m,1H),2.48(t,2H),2.46(t,2H),2.41-2.32(m,2H),2.21-2.12(m,2H),1.81-1.76(m,1H),1.60-1.54(m,1H),1.35-1.24(m,2H)。

[0516] 实施例7:制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0517] <7-1>制备甲基3-溴-4-(3-(3-甲氧基-5-甲基苯基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸酯

[0518] 

[0519] 根据<1-3>中描述的方法由<5-1>中获得的化合物和由<1-1>中获得的化合物获得标题化合物(E/Z混合物,无色油,3.04g,收率为94%)。

[0520] E形式:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.21(d,1H),7.88(ddd,1H),7.55(d,1H),6.84(d,1H),6.67-6.54(m,3H),6.40(dt,1H),3.91(s,3H),3.79(s,3H),3.55(d,2H),2.32(s,3H)。

[0521] Z形式:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,1H),7.93(dd,1H),7.39(d,1H),6.67-6.54(m,4H),6.04(dt,1H),3.93(s,3H),3.78(s,3H),3.45(d,2H),2.31(s,3H)。

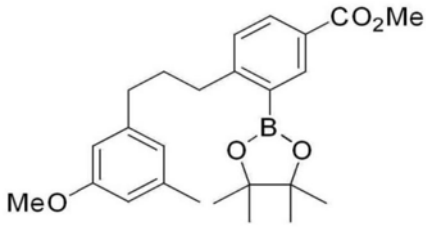
[0522] <7-2>制备甲基3-溴-4-(3-(3-甲氧基-5-甲基苯基)丙基)苯甲酸酯

[0523] 

[0524] 根据<5-3>中描述的方法由<7-1>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,2.68g,收率为88%)。

[0525] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.20(d,1H),7.88(dd,1H),7.27(d,1H),6.62(s,1H),6.56(s,2H),3.91(s,3H),3.78(s,3H),2.81(t,2H),2.64(t,2H),2.31(s,3H),2.00-1.89(m,2H)。

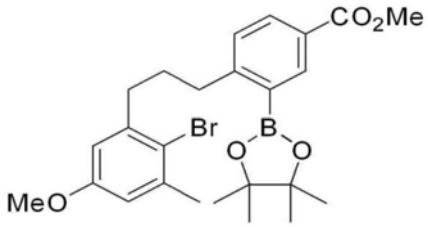
[0526] <7-3>制备甲基4-(3-(3-甲氧基-5-甲基苯基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[0527] 

[0528] 根据<5-4>中描述的方法由<7-2>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,1.21g,收率为40%)。

[0529] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,1H),7.99(dd,1H),7.23(d,1H),6.60(s,1H),6.54(s,2H),3.90(s,3H),3.77(s,3H),2.98(t,2H),2.61(t,2H),2.29(s,3H),1.92-1.81(m,2H),1.34(s,12H)。

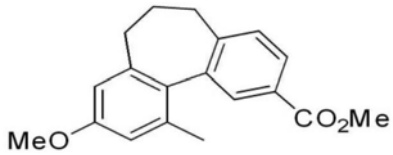
[0530] <7-4>制备甲基4-(3-(2-溴-5-甲氧基-3-甲基苯基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[0531] 

[0532] 根据<5-5>中描述的方法由<7-3>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,1.36g,收率为96%)。

[0533] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,1H),8.00(dd,1H),7.27(d,1H),6.65(d,1H),6.59(d,1H),3.90(s,3H),3.75(s,3H),3.03(t,2H),2.78(t,2H),2.38(s,3H),1.93-1.83(m,2H),1.34(s,12H)。

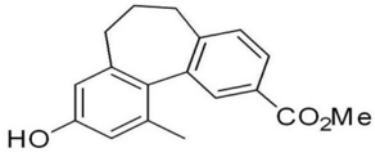
[0534] <7-5>制备甲基9-甲氧基-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[0535] 

[0536] 根据<5-6>中描述的方法由<7-4>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,283mg,收率为35%)。

[0537] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,1H),7.91(dd,1H),7.30(d,1H),6.76(d,1H),6.65(d,1H),3.91(s,3H),3.84(s,3H),2.60-2.52(m,1H),2.49-2.35(m,2H),2.31(s,3H),2.28-2.17(m,1H),2.12-1.98(m,2H)。

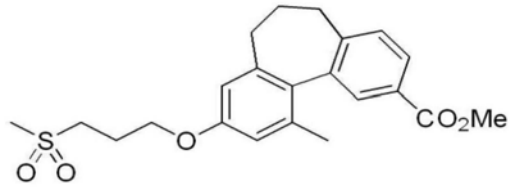
[0538] <7-6>制备甲基9-羟基-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[0539] 

[0540] 根据<5-7>中描述的方法由<7-5>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,345mg,收率为97%)。

[0541] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.94(d,1H),7.91(dd,1H),7.30(d,1H),6.70(d,1H),6.58(d,1H),4.79(s,1H),3.91(s,3H),2.59-2.53(m,1H),2.46-2.35(m,2H),2.27(s,3H),2.25-2.14(m,1H),2.10-1.99(m,2H)。

[0542] <7-7>制备甲基11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

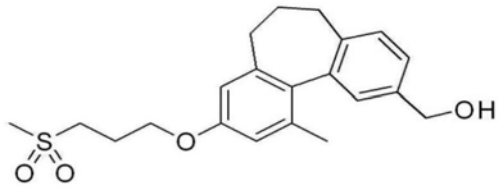
[0543] 

[0544] 根据<1-8>中描述的方法由<7-6>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,

285mg,收率为93%)。

[0545] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.93-7.90(m,2H),7.30(d,1H),6.74(d,1H),6.63(d,1H),4.16(t,2H),3.91(s,3H),3.29(t,2H),2.97(s,3H),2.60-2.54(m,1H),2.47-2.32(m,4H),2.30(s,3H),2.27-2.16(m,1H),2.09-2.00(m,2H)。

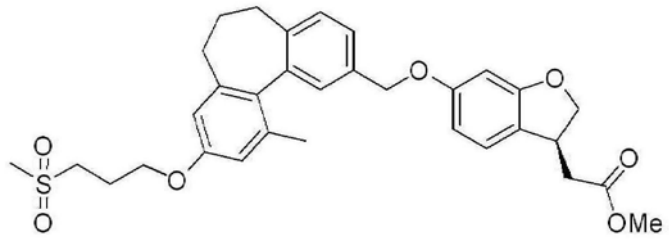
[0546] <7-8>制备11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[ac][7]轮烯-2-基)甲醇

[0547] 

[0548] 根据<1-9>中描述的方法由<7-7>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,212mg,收率为81%)。

[0549] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.24(s,2H),7.23(s,1H),6.73(d,1H),6.62(d,1H),4.71(d,2H),4.15(t,2H),3.28(t,2H),2.97(s,3H),2.54-2.43(m,1H),2.42-2.31(m,4H),2.30(s,3H),2.26-2.19(m,1H),2.06-1.97(m,2H),1.62(t,1H)。

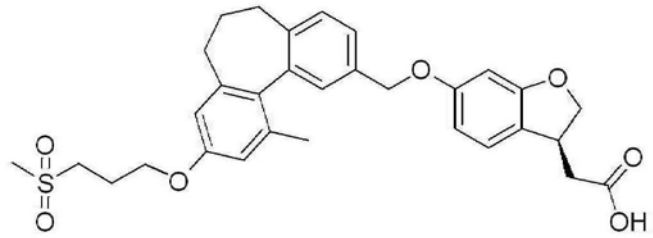
[0550] <7-9>制备甲基2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0551] 

[0552] 根据<1-10>中描述的方法由<7-8>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,59mg,收率为36.3%)。

[0553] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δppm 7.31-7.26(m,2H),7.25-7.21(m,1H),7.02(d,1H),6.71(d,1H),6.62(d,1H),6.49(dt,1H),6.47-6.45(m,1H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.28-4.23(m,1H),4.14(t,2H),3.84-3.76(m,1H),3.71(s,3H),3.30-3.24(m,2H),2.97(s,3H),2.74(dd,1H),2.55(dd,1H),2.53-2.48(m,1H),2.45-2.39(m,1H),2.39-2.32(m,3H),2.31-2.25(m,1H),2.24(s,3H),2.06-1.98(m,2H)。

[0554] <7-10>制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0555] 

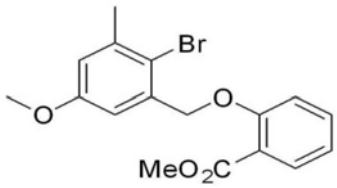
[0556] 根据<1-11>中描述的方法由<7-9>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,27mg,收率为47%)。

[0557] MS m/z 549[M-H]⁻。

[0558] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δppm 7.31-7.26(m,2H),7.25-7.21(m,1H),7.05(d,1H),6.71(d,1H),6.62(d,1H),6.50(dt,1H),6.47-6.45(m,1H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.31-4.25(m,1H),4.14(t,2H),3.86-3.76(m,1H),3.31-3.22(m,2H),2.97(s,3H),2.82(dd,2H),2.61(dd,1H),2.54-2.48(m,1H),2.45-2.39(m,1H),2.38-2.33(m,3H),2.32-2.25(m,1H),2.24(s,3H),2.04-1.97(m,2H)。

[0559] 实施例8:制备(1R,2R)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

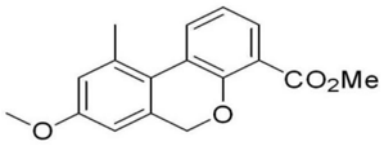
[0560] <8-1>制备甲基2-((2-溴-5-甲氧基-3-甲基苄基)氧基)苯甲酸酯

[0561] 

[0562] 将2-溴-1-(溴甲基)-5-甲氧基-3-甲苯(根据文献[Journal of Organic Chemistry,1994,vol.59,#16,pp.4473-4481]公开的方法制备;2.50g,8.50mmol)溶解于DMF(25mL),向其中加入K_2CO_3(2.35g,17.01mmol)和甲基2-羟基苯甲酸酯(1.42g,9.35mmol),在65℃下搅拌15小时。反应混合物冷却至室温,并加入饱和的NH_4Cl水溶液。随后,产生的混合物用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,2.71g,收率为87%)。

[0563] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(dd,1H),7.47(ddd,1H),7.35(d,1H),7.04(d,1H),7.02(t,1H),6.77(d,1H),5.18(s,2H),3.92(s,3H),3.82(s,3H),2.41(s,3H)。

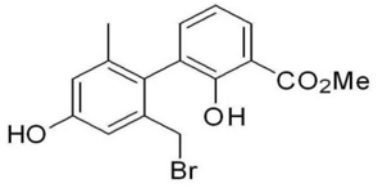
[0564] <8-2>制备甲基8-甲氧基-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-4-羧酸酯

[0565] 

[0566] <8-1>中获得的化合物(2.70g,7.39mmol)、PCy_3-HBF_4(381mg,1.04mmol)和K_2CO_3(2.04g,14.79mmol)悬浮于DMA(25mL)中,随后用氮气置换。向其中加入$Pd(OAc)_2$(116mg,0.52mmol),在135℃下搅拌16小时。反应混合物冷却至室温,并加入饱和的NH_4Cl水溶液。产生的混合物用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡黄色油,1.85g,收率为88%)。

[0567] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.82(dd,1H),7.68(dd,1H),7.08(t,1H),6.79(d,1H),6.62(d,1H),4.99(s,2H),3.92(s,3H),3.83(s,3H),2.59(s,3H)。

[0568] <8-3>制备甲基2'-(溴甲基)-2,4'-二羟基-6'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

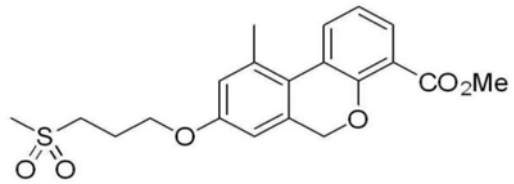
[0569] 

[0570] <8-2>中获得的化合物(1.84g,6.47mmol)溶解于二氯甲烷(25mL)中,在0℃下向其

中缓慢加入BBr_3(1M二氯甲烷溶液,19.4mL,19.4mmol),加热至室温,随后搅拌1小时。在0℃下向反应混合物中依次加入蒸馏水和1N HCl的水溶液,并使用5%甲醇/二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥,过滤并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,1.55g,收率为68%)。

[0571] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ11.02(s,1H),7.93(dd,1H),7.41(dd,1H),7.00(t,1H),6.85(d,1H),6.75(d,1H),4.86(s,1H),4.30(d,1H),4.07(d,1H),3.98(s,3H),2.01(s,3H)。

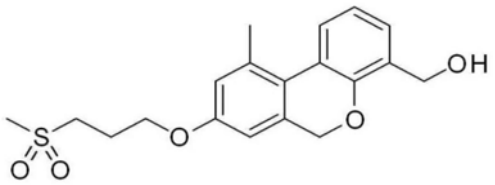
[0572] <8-4>制备甲基10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-羧酸酯

[0573] 

[0574] <8-3>中获得的化合物(800mg,2.28mmol)溶解于DMF(10mL)中,向其中加入K_2CO_3(945mg,6.83mmol),并在室温下搅拌1小时。向其中加入3-(甲基磺酰基)丙基4-甲基苯磺酸酯(799mg,2.73mmol),并在90℃下搅拌15小时。反应混合物冷却至室温,随后加入饱和的NH_4Cl水溶液,并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,848mg,收率为95%)。

[0575] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.82(dd,1H),7.69(dd,1H),7.09(t,1H),6.77(d,1H),6.61(d,1H),4.98(s,2H),4.15(t,2H),3.92(s,3H),3.27(t,2H),2.97(s,3H),2.58(s,3H),2.41-2.32(m,2H)。

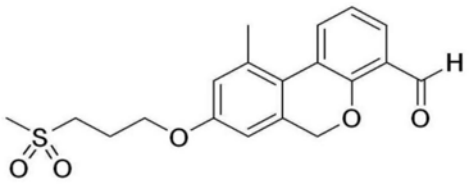
[0576] <8-5>制备10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-基)甲醇

[0577] 

[0578] <8-4>中获得的化合物(840mg,2.15mmol)悬于THF(25mL)中,在0℃下向其中加入$LiAlH_4$(1M THF溶液,3.23mL,3.23mmol),加热至室温,随后搅拌2小时。在0℃下向反应混合物中加入饱和的硫酸钠水溶液,并加入水。产生的混合物用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥,过滤并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,652mg,收率为84%)。

[0579] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.67(dd,1H),7.23(dd,1H),7.06(t,1H),6.77(d,1H),6.61(d,1H),4.96(s,2H),4.76(d,2H),4.15(t,2H),3.27(t,2H),2.97(s,3H),2.61(s,3H),2.41-2.32(m,2H),2.21(t,1H)。

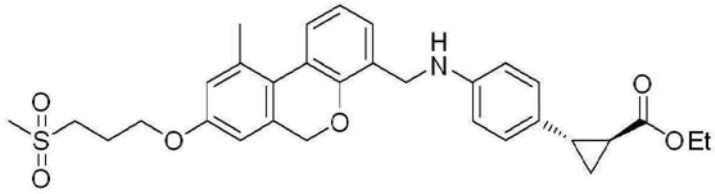
[0580] <8-6>制备10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-甲醛

[0581] 

[0582] 根据<3-3>中描述的方法由<8-5>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,

90.2mg,收率为91%)。

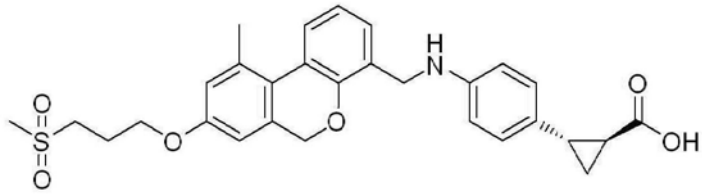
[0583] <8-7>制备(1R,2R)-乙基2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[0584] 

[0585] 根据<3-4>中描述的方法由<8-6>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,125.7mg,收率为91%)。

[0586] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.63(d,1H),7.23(d,1H),7.01(t,1H),6.92(d,2H),6.77(s,1H),6.60(d,3H),4.94(s,2H),4.37(s,2H),4.15(dt,4H),3.32-3.20(m,2H),2.97(s,3H),2.60(s,3H),2.39(s,3H),1.83-1.72(m,1H),1.54-1.44(m,1H),1.26(t,4H)。

[0587] <8-8>制备(1R,2R)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0588] 

[0589] 根据<3-5>中描述的方法由<8-7>中获得的化合物获得标题化合物(红褐色泡沫,57.5mg,收率为48%)。

[0590] MS m/z 520[M-H]$^-$。

[0591] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,1H),7.23(d,1H),7.01(t,1H),6.93(d,2H),6.76(s,1H),6.60(d,3H),4.94(s,2H),4.37(s,2H),4.15(t,2H),3.33-3.20(m,2H),2.97(s,3H),2.60(s,3H),2.50(s,1H),2.44-2.29(m,2H),1.77(dd,1H),1.62-1.50(m,1H),1.30(d,1H)。

[0592] 实施例9:制备(1S,2S)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

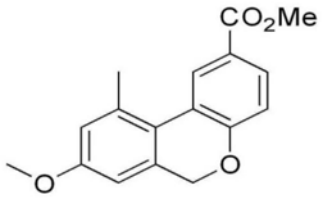
[0593] <9-1>制备甲基2-((2-溴-5-甲氧基-3-甲基苄基)氧基)苯甲酸酯

[0594] 

[0595] 根据<8-1>中描述的方法由2-溴-1-(溴甲基)-5-甲氧基-3-甲基苯和甲基4-羟基苯甲酸酯获得标题化合物(白色固体,2.85g,收率为92%)。

[0596] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.00(d,2H),7.00(d,2H),6.93(d,1H),6.78(d,1H),5.17(s,2H),3.89(s,3H),3.77(s,3H),2.42(s,3H)。

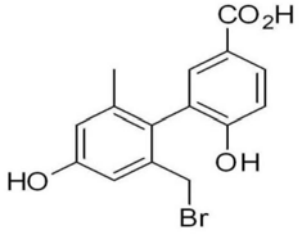
[0597] <9-2>制备甲基8-甲氧基-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-羧酸酯

[0598] 

[0599] 根据<8-2>中描述的方法由<9-1>中获得的化合物获得标题化合物(淡黄色固体，1.99g，收率为91％)。

[0600] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.45(d，1H)，7.89(dd，1H)，7.06(d，1H)，6.80(d，1H)，6.61(d，1H)，4.99(s，2H)，3.92(s，3H)，3.84(s，3H)，2.66(s，3H)。

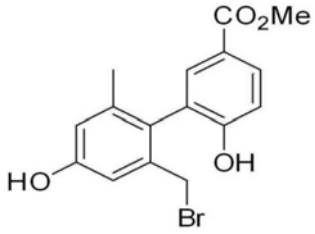
[0601] <9-3>制备2'-(溴甲基)-4'，6-二羟基-6'-甲基-[1，1'-联苯基]-3-羧酸

[0602] 

[0603] <9-2>中获得的化合物(1.98g，6.96mmol)溶解于二氯甲烷(25mL)中，在0℃下向其中缓慢加入BBr_3(1M二氯甲烷溶液，20.9mL，20.9mmol)，加热至室温，随后搅拌3小时。在0℃下向反应混合物中依次加入水和1NHCl水溶液，并用10％甲醇/二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥，过滤并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡黄色泡沫，1.64g，收率为70％)。

[0604] ^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ10.14(s，1H)，9.45(s，1H)，7.82(dd，1H)，7.60(d，1H)，7.00(d，1H)，6.77(d，1H)，6.67(d，1H)，4.40(d，1H)，4.05(d，1H)，1.88(s，3H)。

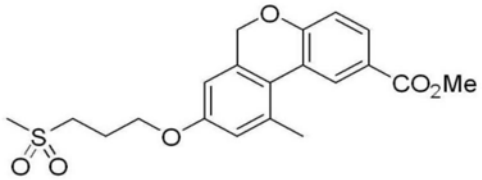
[0605] <9-4>制备甲基2'-(溴甲基)-4'，6-二羟基-6'-甲基-[1，1'-联苯基]-3-羧酸酯

[0606] 

[0607] <9-3>中获得的化合物(1.40g，4.15mmol)溶解于甲醇(20mL)中，在0℃下缓慢加入$SOCl_2$(0.6mL，8.30mmol)，在70℃回流下搅拌1小时。在0℃下向反应混合物中缓慢加入饱和$NaHCO_3$水溶液中和反应混合物，随后使用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥，过滤并随后减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体，0.92g，收率为63％)。

[0608] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.03(dd，1H)，7.81(d，1H)，7.06(d，1H)，6.90(d，1H)，6.79(d，1H)，5.55(s，1H)，5.18(s，1H)，4.21(d，1H)，4.09(d，1H)，3.90(s，3H)，1.97(s，3H)。

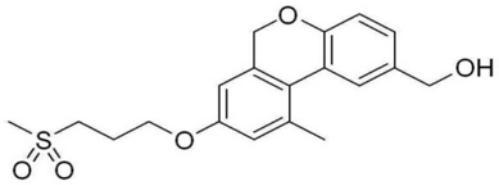
[0609] <9-5>制备甲基2-(10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)乙酸酯

[0610] 

[0611] 根据<8-4>中描述的方法由<9-4>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体，520mg，收率为99％)。

[0612] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.45(d,1H),7.89(dd,1H),7.06(d,1H),6.79(d,1H),6.60(d,1H),4.98(s,2H),4.16(t,2H),3.92(s,3H),3.27(t,2H),2.97(s,3H),2.66(s,3H),2.42-2.33(m,2H)。

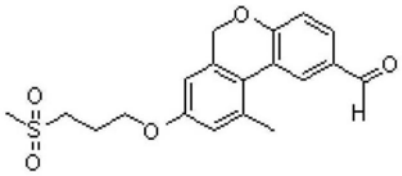
[0613] <9-6>制备(10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲醇

[0614] 

[0615] 根据<8-5>中描述的方法由<9-5>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体，436mg，收率为82％)。

[0616] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73(d,1H),7.21(dd,1H),7.04(d,1H),6.77(d,1H),6.60(d,1H),4.92(s,2H),4.70(d,2H),4.15(t,2H),3.27(t,2H),2.97(s,3H),2.63(s,3H),2.41-2.32(m,2H),1.66(t,1H)。

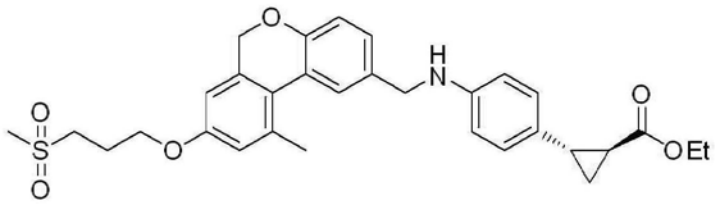
[0617] <9-7>制备8-(3-甲基磺酰基-丙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-甲醛

[0618] 

[0619] 根据<3-3>中描述的方法由<9-6>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体，95.2mg，收率为96％)。

[0620] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.95(s,1H),8.25(d,1H),7.72(dd,1H),7.14(d,1H),6.79(d,1H),6.60(d,1H),5.01(s,2H),4.16(t,2H),3.26(t,2H),2.97(s,3H),2.66(s,3H),2.37(m,2H)。

[0621] <9-8>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

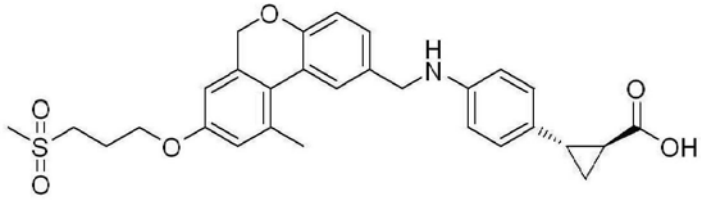
[0622] 

[0623] 根据<3-4>中描述的方法由<9-7>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体，126.9mg，不纯)。

[0624] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.26(1H,d),7.74(dd,1H),7.11-7.18(m,5H),6.79(d,

1H),6.61(d,1H),4.98(s,2H),4.11-4.22(m,6H),3.27(t,2H),2.97(s,3H),2.69(s,3H),2.54(m,1H),2.37(m,2H),1.91(m,1H),1.62(m,1H),1.32(m,1H),1.30(t,3H)。

[0625] <9-9>制备(1S,2S)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0626] 

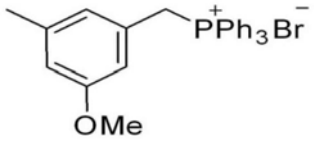
[0627] 根据<3-5>中描述的方法由<9-8>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,21.7mg,收率为18%)。

[0628] MS m/z 520[M-H]⁻。

[0629] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,1H),7.17(dd,1H),7.01(d,1H),6.94(d,2H),6.73(d,1H),6.60(d,1H),6.59(d,2H),4.90(s,2H),4.32(s,2H),4.14(t,2H),3.26(t,2H),2.96(s,3H),2.52(m,1H),2.49(s,3H),2.36(m,2H),1.78(m,1H),1.57(m,1H),1.32(m,1H)。

[0630] 实施例10:制备(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

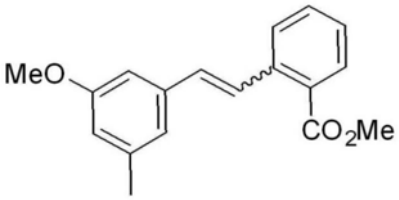
[0631] <10-1>制备(3-甲氧基-5-甲基苄基)三苯基磷溴化物

[0632] 

[0633] 将1-(溴甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯(根据文献[Australian Journal of Chemistry,1999,vol.52,pp.1093-1108]公开的方法制备;2.3g,10.46mmol)和PPh_3(2.74g,10.46mmol)加入至甲苯(70mL)中,在95℃下搅拌16小时。反应混合物冷却至环境温度,并加入己烷,搅拌10分钟。此后,将产生的混合物过滤并用己烷洗涤。随后,混合物真空干燥以获得标题化合物(白色固体,3.75g,收率为75%)。

[0634] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.84-7.57(m,15H),6.57(s,2H),6.34(s,1H),5.28(d,2H),3.53(s,2H),2.07(s,3H)。

[0635] <10-2>制备甲基2-(3-甲氧基-5-甲基苯乙烯基)苯甲酸酯

[0636] 

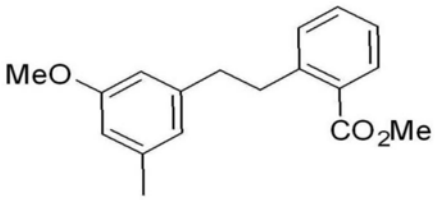
[0637] K_2CO_3(3.80g,27.46mmol)和18-冠醚-6(484mg,1.83mmol)加入至包含<10-1>中获得的化合物(4.37g,9.15mmol)、甲基2-甲酰苯甲酸酯(1.50g,9.15mmol)、THF(92mL)和二氯甲烷(69mL)的混合物中,回流下搅拌3小时。反应混合物冷却至环境温度,随后加入饱和的NH_4Cl水溶液。此后,混合物使用EtOAc萃取,有机层随后用硫酸镁干燥。随后,滤液减压浓缩。使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,2.58g,收率接近100%,为E/Z混合物)。

[0638] Z-形式:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02-7.97(m,1H),7.36-7.23(m,3H),7.04(d,

1H),6.58(d,1H),6.53-6.49(m,2H),6.35(s,1H),3.90(s,3H),3.52(s,3H),2.18(s,3H)。

[0639] E-形式:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,1H),7.95-7.90(m,1H),7.70(m,1H),7.51(m,1H),7.36-7.28(m,1H),6.99(m,1H),6.95(d,1H),6.89(s,1H),6.66(s,1H),3.93(s,3H),3.83(s,3H),2.36(s,3H)。

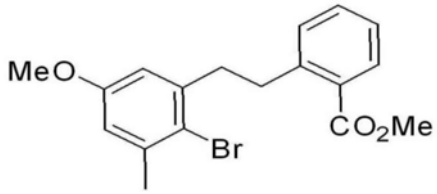
[0640] <10-3>制备甲基2-(3-甲氧基-5-甲基苯乙基)苯甲酸酯

[0641] 

[0642] <10-2>中获得的化合物(2.65g,9.38mmol)溶解于EtOAc(90mL)中,向其中加入Pd/C(265mg,基于干燥产物重量的10%),并在氢气氛围下搅拌1小时。反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤,并使用EtOAc洗涤。滤液减压浓缩并在真空下干燥以获得标题化合物(黄色油,2.43g,收率为91%)。

[0643] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.90(dd,1H),7.41(td,1H),7.32-7.17(m,2H),6.65(s,1H),6.57(s,2H),3.91(s,3H),3.77(s,3H),3.23(m,2H),2.83(m,2H),2.31(s,3H)。

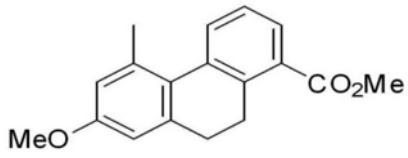
[0644] <10-4>制备甲基2-(2-溴-5-甲氧基-3-甲基苯乙基)苯甲酸酯

[0645] 

[0646] <10-3>中获得的化合物(2.43g,8.54mmol)溶解于CH_3CN(85mL)中,向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺(1.60g,8.97mmol),随后在环境温度下搅拌1小时。反应混合物减压浓缩,剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,2.87g,收率为92%)。

[0647] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.89(dd,1H),7.42(td,1H),7.33-7.20(m,2H),6.67(d,1H),6.60(d,1H),3.90(s,3H),3.82(s,3H),3.24(m,2H),3.03(m,2H),2.41(s,3H)。

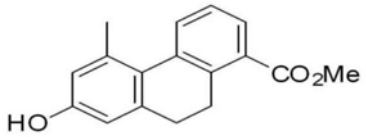
[0648] <10-5>制备甲基7-甲氧基-5-甲基-9,10-二氢菲-1-羧酸酯

[0649] 

[0650] <10-4>中获得的化合物(2.87g,7.90mmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(26mL)中,向其中加入三环己基膦四氟硼酸酯(tricyclohexylphosphinetetrafluoroborate)(407mg,1.10mmol)和K_2CO_3(2.18g,15.80mmol),并用氮气置换。此后,加入乙酸钯(II)(124mg,0.55mmol),并在135℃下搅拌15小时。反应混合物冷却至环境温度,并加入饱和NH_4Cl水溶液和水。随后,混合物用EtOAc萃取,有机层用盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥,过滤并随后浓缩。产生的剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.18g,收率为53%)。

[0651] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.70(m,2H),7.30(t,1H),6.73(d,1H),6.69(d,1H),3.92(s,3H),3.84(s,3H),3.08(m,2H),2.68(m,2H),2.55(s,3H)。

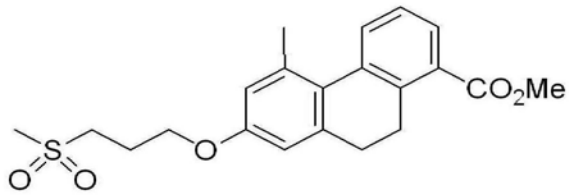
[0652] <10-6>制备甲基7-羟基-5-甲基-9,10-二氢菲-1-羧酸酯

[0653] 

[0654] <10-5>中获得的化合物(1.06g,3.75mmol)溶解于二氯甲烷(37mL)中,在0℃下向其中逐滴缓慢加入三溴化硼(1M MC溶液,7.5mL,7.50mmol),搅拌1小时40分钟。混合物加热至环境温度,再搅拌20分钟,随后在0℃下加入甲醇。向反应混合物中加入水,该混合物使用二氯甲烷萃取,用硫酸镁干燥。滤液减压浓缩并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,994mg,收率为94%)。

[0655] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.70(m,2H),7.29(t,1H),6.67(d,1H),6.62(d,1H),4.69(s,1H),3.92(s,3H),3.07(m,2H),2.64(m,2H),2.52(s,3H)。

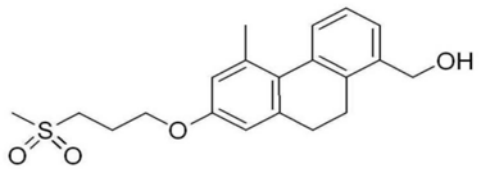
[0656] <10-7>制备甲基5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-羧酸酯

[0657] 

[0658] 根据<1-8>中描述的方法由<10-6>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,284mg,收率为98%)。

[0659] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.70(td,2H),7.30(t,1H),6.72(d,1H),6.67(d,1H),4.15(t,2H),3.92(s,3H),3.27(m,2H),3.08(m,2H),2.97(s,3H),2.67(m,2H),2.54(s,3H),2.37(m,1H)。

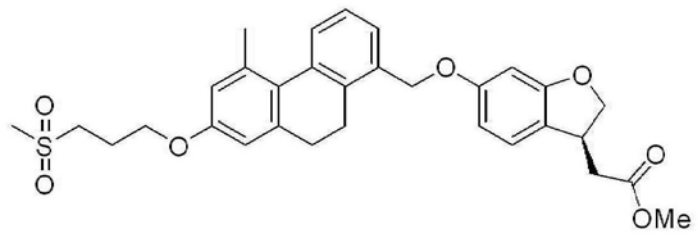
[0660] <10-8>制备(5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲醇

[0661] 

[0662] 根据<1-9>中描述的方法由<10-7>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,215mg,收率为82%)。

[0663] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56(m,1H),7.33-7.21(m,2H),6.71(d,1H),6.67(d,1H),4.79(d,2H),4.15(t,2H),3.27(m,2H),2.97(s,3H),2.86-2.68(m,4H),2.57(s,3H),2.44-2.28(m,2H),1.55(t,1H)。

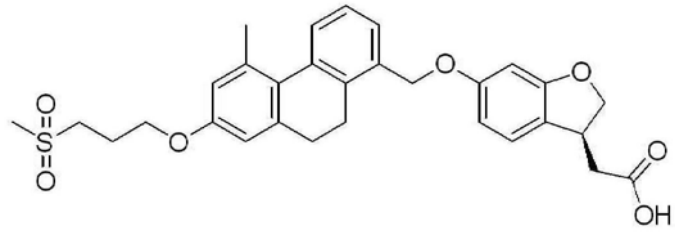
[0664] <10-9>制备(S)-甲基2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0665] 

[0666] 根据<1-10>中描述的方法由<10-8>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫，89mg，收率为79％)。

[0667] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.59(dd，1H)，7.34-7.23(m，2H)，7.08(d，1H)，6.71(d，1H)，6.66(d，1H)，6.51(m，2H)，5.06(s，2H)，4.77(t，1H)，4.28(dd，1H)，4.15(t，2H)，3.81(m，1H)，3.27(m，2H)，2.97(s，3H)，2.84-2.69(m，5H)，2.59(m，4H)，2.36(m，2H)。

[0668] <10-10>制备(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9，10-二氢菲-1-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0669] 

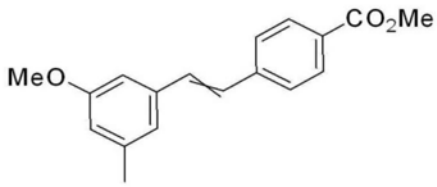
[0670] 根据<1-11>中描述的方法由<10-9>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫，84mg，收率为99％)。

[0671] MS m/z 535[M-H]$^-$。

[0672] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.59(dd，1H)，7.35-7.21(m，2H)，7.08(d，1H)，6.75(d，1H)，6.62(d，1H)，6.58-6.46(m，2H)，5.06(s，2H)，4.78(t，1H)，4.30(dd，1H)，4.14(t，2H)，3.88-3.77(m，1H)，3.33-3.21(m，2H)，2.97(s，3H)，2.87-2.62(m，5H)，2.57(s，3H)，2.36(m，2H)。

[0673] 实施例11：制备(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9，10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0674] <11-1>制备甲基4-(3-甲氧基-5-甲基苯乙烯基)苯甲酸酯

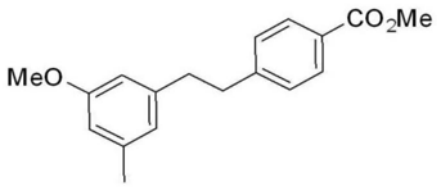
[0675] 

[0676] 根据<10-2>中描述的方法由<10-1>中获得的化合物和甲基4-甲酰苯甲酸酯获得标题化合物(白色固体，1.70g，收率为96％，，为E/Z混合物)。

[0677] Z-形式：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.02(d，2H)，7.55(d，2H)，7.15(d，2H)，6.96(s，1H)，6.88(s，1H)，6.68(s，1H)，3.93(s，3H)，3.84(s，3H)，2.36(s，3H)。

[0678] E-形式：^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.89(d，2H)，7.32(d，2H)，6.72-6.52(m，5H)，3.89(s，3H)，3.62(s，3H)，2.24(s，3H)。

[0679] <11-2>制备甲基4-(3-甲氧基-5-甲基苯乙基)苯甲酸酯

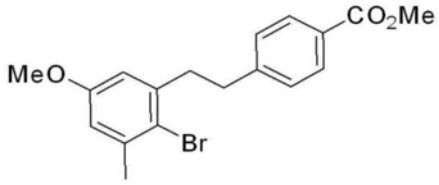
[0680] 

[0681] 根据<10-3>中描述的方法由<11-1>中获得的化合物获得标题化合物(无色油，

1.70g,收率为99%)。

[0682] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,2H),7.24(d,2H),6.60(s,1H),6.57(s,1H),6.51(s,1H),3.90(s,3H),3.76(s,3H),3.02-2.79(m,4H),2.30(s,3H)。

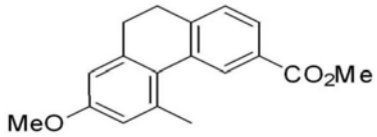
[0683] <11-3>制备甲基4-(2-溴-5-甲氧基-3-甲基苯乙基)苯甲酸酯

[0684] 

[0685] 根据<10-4>中描述的方法由<11-2>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,1.86g,收率为85%)。

[0686] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.96(d,2H),7.29(d,2H),6.68(d,1H)6.60(d,1H),3.91(s,3H),3.72(s,3H),3.09-2.89(m,4H),2.41(s,3H)。

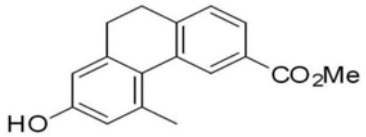
[0687] <11-4>制备甲基7-甲氧基-5-甲基-9,10-二氢菲-3-羧酸酯

[0688] 

[0689] 根据<10-5>中描述的方法由<11-3>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,1.23g,收率为86%)。

[0690] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,1H),7.84(dd,1H),7.31(d,1H),6.75(d,1H),6.68(d,1H),3.93(s,3H),3.84(s,3H),2.84-2.70(m,4H),2.64(s,3H)。

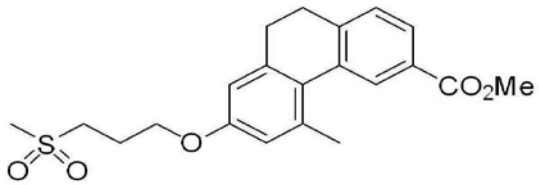
[0691] <11-5>制备甲基7-羟基-5-甲基-9,10-二氢菲-3-羧酸酯

[0692] 

[0693] 根据<10-6>中描述的方法由<11-4>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,768mg,收率为66%)。

[0694] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,1H),7.84(dd,1H),7.31(m,1H),6.69(d,1H),6.62(d,1H),4.78(s,1H),3.93(s,3H),2.84-2.65(m,4H),2.60(s,3H)。

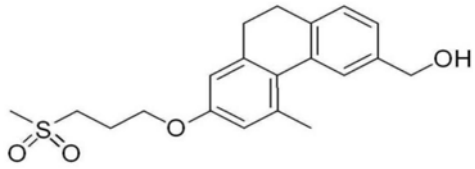
[0695] <11-6>制备甲基5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-羧酸酯

[0696] 

[0697] 根据<1-8>中描述的方法由<11-5>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,266mg,收率为92%)。

[0698] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,1H),7.85(dd,1H),7.32(d,1H),6.73(d,1H),6.67(d,1H),4.15(t,2H),3.93(s,2H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.76(m,2H),2.36(m,2H)。

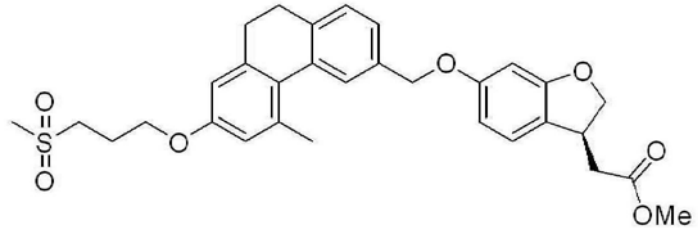
[0699] <11-7>制备(5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲醇

[0700] 

[0701] 根据<1-9>中描述的方法由<11-6>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体，194mg，收率为79％)。

[0702] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.61(d,1H),7.30-7.13(m,2H),6.74(d,1H),6.63(d,1H),4.72(d,2H),4.15(t,2H),3.33-3.21(m,2H),2.97(s,3H),2.73(s,4H),2.61(s,3H),2.36(m,2H),1.62(t,1H)。

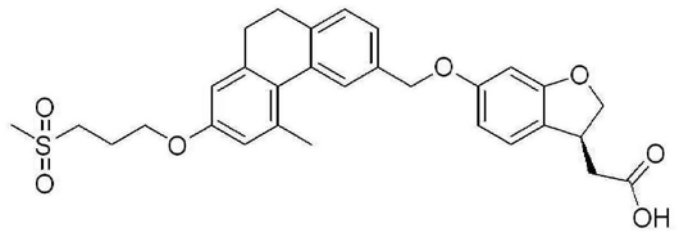
[0703] <11-8>制备(S)-甲基2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0704] 

[0705] 根据<1-10>中描述的方法由<11-7>中获得的化合物获得标题化合物(无色油，115mg，收率为80％)。

[0706] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.62(s,1H),7.31-7.19(m,2H),7.03(d,1H),6.72(d,1H),6.62(d,1H),6.55-6.44(m,2H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.26(dd,1H),4.14(t,2H),3.81(m,1H),3.72(s,3H),3.33-3.21(m,2H),2.96(s,3H),2.82-2.68(m,5H),2.60-2.51(m,4H),2.41-2.30(m,2H)。

[0707] <11-9>制备(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0708] 

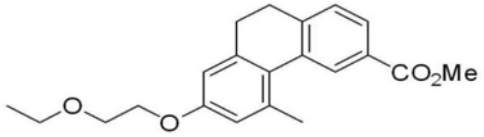
[0709] 根据<1-11>中描述的方法由<11-8>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体，101mg，收率为92％)。

[0710] MS m/z 535[M-H]$^-$。

[0711] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.62(s,1H),7.31-7.16(m,2H),7.06(d,1H),6.73(d,1H),6.62(d,1H),6.56-6.45(m,2H),5.05(s,2H),4.76(t,1H),4.29(dd,1H),4.14(t,2H),3.81(t,1H),3.33-3.21(m,2H),2.96(s,3H),2.85-2.77(m,1H),2.73(s,3H),2.66-2.57(m,1H),2.55(s,3H),2.40-2.31(m,2H)。

[0712] 实施例12：制备(S)-2-(6-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

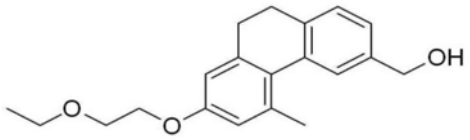
[0713] <12-1>制备甲基7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-羧酸酯

[0714] 

[0715] 根据<3-1>中描述的方法由<11-5>中获得的化合物获得标题化合物(黄色油,410mg,收率为100%)。

[0716] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,1H),7.84(dd,1H),7.31(d,1H),6.77(d,1H),6.71(d,1H),4.16(t,2H),3.92(s,3H),3.81(t,2H),3.62(q,2H),2.76(m,4H),2.62(s,3H),1.26(t,3H)。

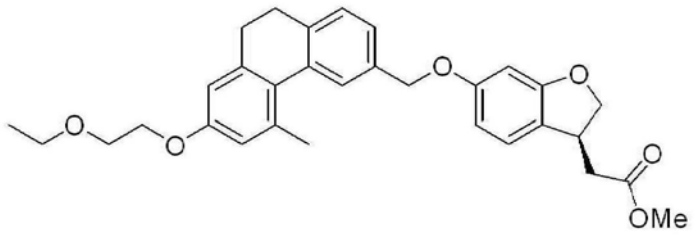
[0717] <12-2>制备(7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲醇

[0718] 

[0719] 根据<3-2>中描述的方法由<12-1>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,332mg,收率为95%)。

[0720] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.61(s,1H),7.26-7.15(m,2H),6.79(d,1H),6.67(d,1H),4.71(s,2H),4.15(t,2H),3.80(t,2H),3.62(q,2H),2.72(s,4H),2.61(s,3H),1.25(t,3H)。

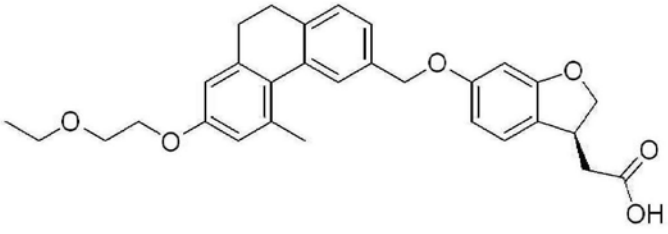
[0721] <12-3>制备(S)-甲基2-(6-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0722] 

[0723] 根据<1-10>中描述的方法由<12-2>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,135mg,收率为84%)。

[0724] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.62(s,1H),7.30-7.15(m,2H),7.02(d,1H),6.77(d,1H),6.66(d,1H),6.55-6.44(m,2H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.26(dd,1H),4.15(t,2H),3.85-3.75(m,3H),3.71(s,3H),3.61(q,2H),2.82-2.68(m,5H),2.63-2.47(m,4H),1.25(t,3H)。

[0725] <12-4>制备(S)-2-(6-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0726] 

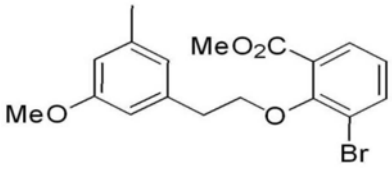
[0727] 根据<1-11>中描述的方法由<12-3>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,93mg,收率为77%)。

[0728] MS m/z 487[M-H]⁻。

[0729] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.74(d,1H),7.23(dd,1H),7.05(m,2H),6.80(d,1H),6.63(d,1H),6.56-6.45(m,2H),5.02(s,2H),4.92(s,2H),4.76(t,1H),4.29(dd,1H),4.15(t,2H),3.89-3.73(m,3H),3.62(q,2H),2.81(dd,1H),2.69-2.57(m,1H),2.57(s,3H),1.25(t,3H)。

[0730] 实施例13:制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

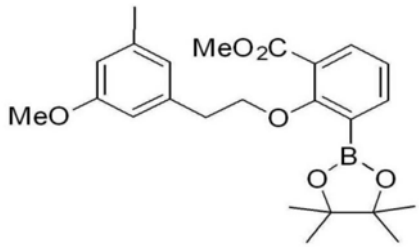
[0731] <13-1>制备甲基3-溴-2-(3-甲氧基-5-甲基苯乙氧基)苯甲酸酯

[0732] 

[0733] 将2-(3-甲氧基-5-甲基苯基)乙醇(根据文献[Australian Journal of Chemistry,1999,vol.52,pp.1093-1108]公开的方法制备;113mg,0.68mmol)和甲基3-溴-2-羟基苯甲酸酯(参见文献[Organic and Biomolecular Chemistry,2004,vol.2,pp.963-964];157mg,0.68mmol)溶解于THF(7mL),向其中加入PPh_3(267mg,1.02mmol),并逐滴缓慢加入偶氮二甲酸二乙酯(40%甲苯溶液,0.46mL,1.02mmol)。反应混合物在环境温度下搅拌2小时,减压浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,253mg,收率为98%)。

[0734] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73(td,2H),7.03(t,1H),6.72(s,1H),6.67(s,1H),6.59(s,1H),4.22(t,2H),3.85(s,3H),3.79(s,3H),3.14(t,2H),2.31(s,3H)。

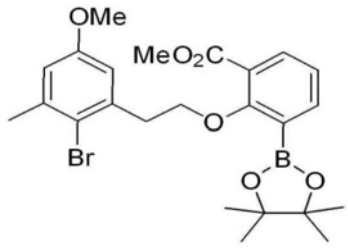
[0735] <13-2>制备甲基2-(3-甲氧基-5-甲基苯乙氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[0736] 

[0737] <13-1>中获得的化合物(248mg,0.65mmol)和双(频哪醇合)二硼(249mg,0.98mmol)溶解于1,4-二噁烷(7mL)中,向其中加入KOAc(193mg,1.96mmol),且用氮气置换。此后,加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷的复合物(27mg,0.033mmol),在90℃下反应15小时。反应混合物冷却至环境温度,通过硅藻土(Celite)过滤,随后使用EtOAc洗涤。滤液减压浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,131mg,含比例为1.0:0.17的<13-2>中获得的化合物和双(频哪醇合)二硼的混合物)。

[0738] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.92-7.80(m,2H),7.15(t,1H),6.69(s,1H),6.63(s,1H),6.58(s,1H),4.16(t,2H),3.82(s,3H),3.78(s,3H),3.13(t,2H),2.30(s,3H),1.37(s,12H)。

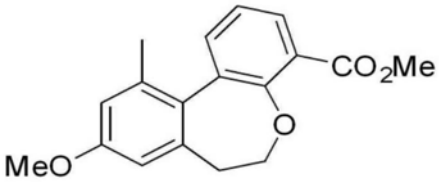
[0739] <13-3>制备甲基2-(2-溴-5-甲氧基-3-甲基苯乙氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[0740] 

[0741] <13-2>中获得的化合物(126mg;含比例为1.0:0.17的<13-2>中获得的化合物和双(频哪醇合)二硼的混合物)溶解于乙腈(5mL)中,向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺(48mg,0.26mmol),在环境温度下搅拌2小时。反应混合物减压浓缩,且使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,109mg,收率为81%)。

[0742] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(m,2H),7.15(t,1H),6.80(d,1H),6.68(d,1H),4.20(t,2H),3.83(s,3H),3.77(s,3H),3.33(t,2H),2.39(s,3H),1.36(s,12H)。

[0743] <13-4>制备甲基9-甲氧基-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-羧酸酯

[0744] 

[0745] <13-3>中获得的化合物(106mg,0.21mmol)溶解于1,4-二噁烷(4mL)中,向其中加入K_2CO_3(87mg,0.63mmol),且用氮气置换。此后,加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(15mg,0.021mmol),在100℃下搅拌15小时。反应混合物冷却至环境温度,并加入水。该混合物使用EtOAc萃取。收集有机层并用硫酸镁干燥。随后将滤液减压浓缩,且使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,8mg,收率为13%)。

[0746] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.72(dd,1H),7.44(dd,1H),7.22(t,1H),6.79(d,1H),6.71(d,1H),4.70(m,1H),4.44(ddd,1H),3.92(s,3H),3.84(s,3H),2.84(td,1H),2.54(dd,1H),2.34(s,3H)。

[0747] <13-5>制备甲基2'-(2-溴乙基)-2,4'-二羟基-6'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

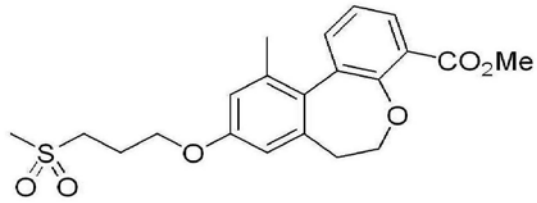
[0748] 

[0749] <13-4>中获得的化合物(8mg,0.027mmol)溶解于二氯甲烷(2mL)中,在0℃下向其中逐滴缓慢加入三溴化硼(1M MC溶液,54mL,0.053mmol),在相同的温度下搅拌1小时20分钟。此后,在0℃下加入甲醇(0.2mL)。向反应混合物中加入水,并使用二氯甲烷萃取该混合物,使用5%甲醇/二氯甲烷再次萃取。随后有机层用硫酸镁干燥。滤液减压浓缩以获得标题化合物(无色油,10mg,收率接近100%),该化合物用于下一步反应而无需任何额外的纯化。

[0750] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ11.00(s,1H),7.91(dd,1H),7.31-7.21(m,1H),6.97(t,1H),6.70(d,1H),6.67(d,1H),4.65(s,1H),3.99(s,3H),3.35(m,2H),2.95-2.78(m,2H),

1.98(s,3H)。

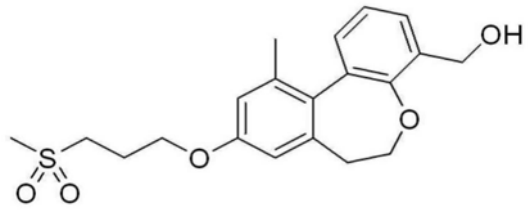
[0751] <13-6>制备甲基11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-羧酸酯

[0752] 

[0753] <13-5>中获得的化合物(11mg,0.03mmol)溶解于DMF(2mL)中,向其中加入K_2CO_3(6mg,0.045mmol),在环境温度下搅拌3小时。向反应混合物中加入3-(甲基磺酰基)丙基4-甲基苯磺酸酯(11mg,0.036mmol),在90℃下搅拌16小时,随后冷却至环境温度。将该混合物减压浓缩,且使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,10mg,收率为82%)。

[0754] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73(dd,1H),7.44(dd,1H),7.23(t,1H),6.77(d,1H),6.69(d,1H),4.69(dd,1H),4.43(ddd,1H),4.16(t,2H),3.92(s,3H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.83(td,1H),2.41-2.30(m,2H),2.33(s,3H)。

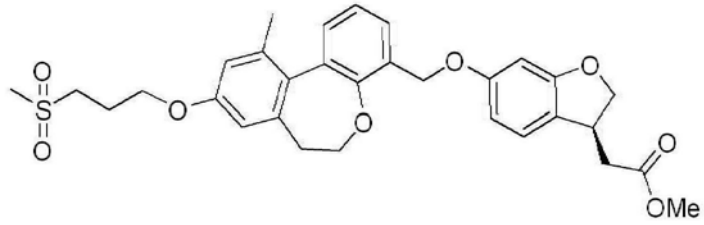
[0755] <13-7>制备(11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-基)甲醇

[0756] 

[0757] 根据<1-9>中描述的方法由<13-6>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,7mg,收率为75%)。

[0758] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34(dd,1H),7.26(dd,1H),7.22(t,1H),6.78(d,1H),6.69(d,1H),4.89(dd,1H),4.64(dd,1H),4.56-4.36(m,2H),4.16(t,2H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.85(td,1H),2.52(dd,1H),2.44-2.29(m,2H),2.35(s,3H),2.22(dd,1H)。

[0759] <13-8>制备甲基2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

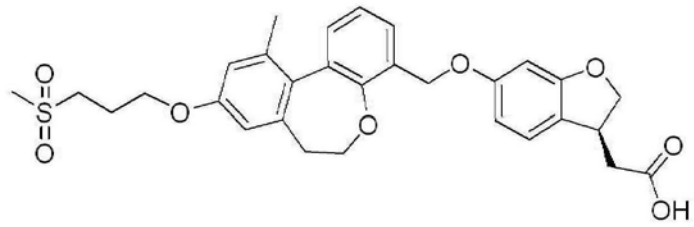
[0760] 

[0761] 根据<1-10>中描述的方法由<13-7>中获得的化合物获得标题化合物(无色油,7mg,收率为93%)。

[0762] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.45(dd,1H),7.29(dd,1H),7.21(t,1H),7.05(d,1H),6.78(d,1H),6.69(d,1H),6.59-6.48(m,2H),5.20(d,1H),4.99(d,1H),4.77(t,1H),4.53-4.36(m,2H),4.28(dd,1H),4.16(t,2H),3.82(m,1H),3.72(s,3H),3.28(m,2H),2.97(s,

3H),2.87(td,1H),2.77(dd,1H),2.65-2.47(m,2H),2.41-2.32(m,2H),2.36(s,3H)。

[0763] <13-9>制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0764] 

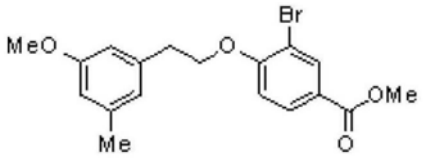
[0765] 根据<1-11>中描述的方法由<13-8>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,7mg,收率为72%)。

[0766] MS m/z 551[M-H]⁻。

[0767] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.45(dd,1H),7.29(dd,1H),7.21(t,1H),7.08(d,1H),6.78(d,1H),6.69(d,1H),6.60-6.48(m,2H),5.20(d,1H),5.00(d,1H),4.78(t,1H),4.53-4.36(m,2H),4.31(dd,1H),4.16(t,2H),3.82(m,1H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.92-2.76(m,2H),2.71-2.47(m,2H),2.41-2.31(m,2H),2.36(s,3H)。

[0768] 实施例14:制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

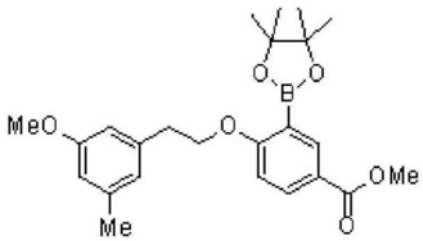
[0769] <14-1>制备3-溴-4-[2-(3-甲氧基-5-甲基-苯基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

[0770] 

[0771] 将2-(3-甲氧基-5-甲基-苯基)-乙醇(根据文献[Australian Journal ofChemistry,1999,vol.52,pp.1093-1108]公开的方法制备;1.9g,11.6mmol)、<2-4>中获得的化合物(2.7g,11.6mmol)和PPh_3(4.6g,17.4mmol)溶解于THF(85mL)中,向其中缓慢加入偶氮二甲酸二乙酯(40%甲苯溶液,7.9mL,17.4mmol)。2小时后浓缩反应混合物,且使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,4.18g,收率为95%)。

[0772] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.22(d,1H),7.93(dd,1H),6.86(d,1H),6.76(s,1H),6.71(s,1H),6.62(s,1H),4.25(t,2H),3.89(s,3H),3.80(s,3H),3.11(t,2H),2.32(s,3H)。

[0773] <14-2>制备4-[2-(3-甲氧基-5-甲基-苯基)-乙氧基]-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼戊环-2-基)-苯甲酸甲酯

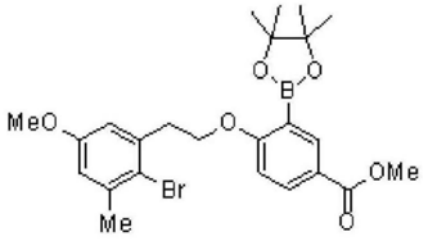
[0774] 

[0775] <14-1>中获得的化合物(4.18g,11.0mmol)和双(频哪醇合)二硼(4.2g,16.5mmol)溶解于DMF(60mL)中,向其中加入乙酸钾(3.2g,33mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷的复合物,用氩气置换。反应混合物在100℃下搅拌20小时,冷却至环

境温度，随后用盐水稀释。混合物使用EtOAc萃取，有机层用盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥，且减压浓缩。随后，剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(油，6.1g，收率>100％)。

[0776] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,1H),8.04(dd,1H),6.82(d,1H),6.72(s,1H),6.70(s,1H),6.59(s,1H),4.21(t,2H),3.87(s,3H),3.77(s,3H),3.08(t,2H),2.31(s,3H),1.36(s,12H)。

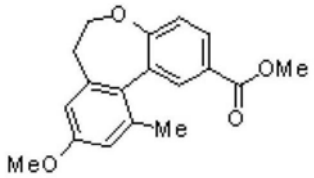
[0777] <14-3>制备4-[2-(2-溴-5-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙氧基]-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼戊环-2-基)-苯甲酸甲酯

[0778] 

[0779] <14-2>中获得的化合物(6.1g，11.0mmol)溶解于CH_3CN(70mL)，向其中加入NBS(1.9g，11.0mmol)，并搅拌2小时。反应混合物减压浓缩，用EtOAc/己烷(含接近1:1比例的EtOAc和己烷的混合物)重结晶，随后过滤。滤液减压浓缩，剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(油，6.48g，收率>100％)。

[0780] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,1H),8.05(dd,1H),6.86(d,1H),6.85(d,1H),6.69(d,1H),6.59(s,1H),4.25(t,2H),3.87(s,3H),3.74(s,3H),3.27(t,2H),2.40(s,3H),1.36(s,12H)。

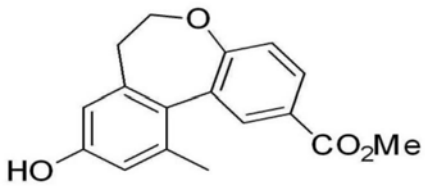
[0781] <14-4>制备9-甲氧基-11-甲基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-羧酸甲酯

[0782] 

[0783] <14-3>中获得的化合物(6.48g，11.0mmol)和K_2CO_3(4.5g，33.0mmol)溶解于1,4-二噁烷(70mL)，向其中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷的复合物(718mg，0.88mmol)，并用氩气置换。产生的混合物在100℃下搅拌17小时，反应混合物随后冷却至环境温度，并用水稀释。该混合物用EtOAc萃取，硫酸镁干燥，且减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体，2.4g，收率为96％)。

[0784] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.03(d,1H),7.97(dd,1H),7.17(d,1H),6.80(d,1H),6.69(d,1H),4.45-4.53(m,2H),3.91(s,3H),3.85(s,3H),2.82(m,1H),2.52(m,1H),2.38(s,3H)。

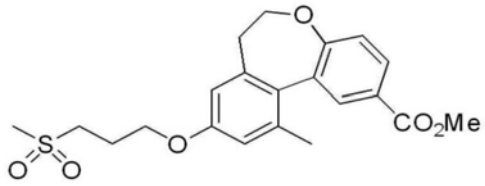
[0785] <14-5>制备甲基9-羟基-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[0786] 

[0787] <14-4>中获得的化合物(300mg,1.01mmol)溶解于二氯甲烷(10mL),在0℃下向其中逐滴缓慢加入三溴化硼(1M二氯甲烷溶液,2.0mL,2.01mmol),并在相同温度下搅拌3小时。此后在0℃下逐滴加入甲醇(4mL),并加入水。反应混合物使用5%的甲醇/二氯甲烷(40mL)萃取,有机层随后用硫酸镁干燥。将滤液减压浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,119mg,收率为42%)。

[0788] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.97(dd,1H),7.18(d,1H),6.73(d,1H),6.63(d,1H),4.47(m,2H),3.92(s,3H),2.80(td,1H),2.49(m,1H),2.34(s,3H)。

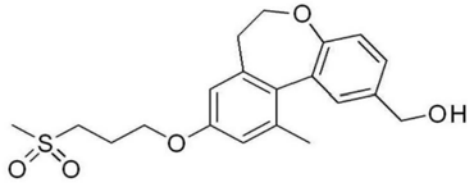
[0789] <14-6>制备甲基11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[0790] 

[0791] 根据<1-8>中描述的方法由<14-5>中获得的化合物获得标题化合物(白色固体,169mg,收率为63%)。

[0792] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.98(dd,1H),7.18(d,1H),6.79(d,1H),6.68(d,1H),4.47(m,2H),4.16(t,2H),3.92(s,3H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.82(td,1H),2.52(dd,1H),2.42-2.33(m,2H),2.37(s,3H)。

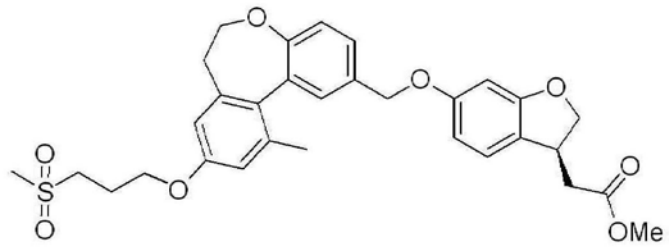
[0793] <14-7>制备(11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲醇

[0794] 

[0795] 根据<1-9>中描述的方法由<14-6>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,266mg,收率为85%)。

[0796] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.27(m,2H),7.14(dd,1H),6.77(d,1H),6.68(d,1H),4.71(d,2H),4.41(m,2H),4.15(t,2H),3.27(m,2H),2.97(s,3H),2.81(m,1H),2.52-2.45(m,2H),2.42-2.31(m,2H),2.37(s,3H),1.64(t,1H)。

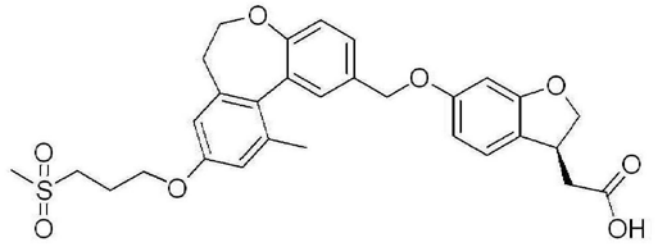
[0797] <14-8>制备甲基2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0798] 

[0799] 根据<1-10>中描述的方法由<14-7>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫，126mg，收率为84%)。

[0800] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.31(m,2H),7.15(m,1H),7.03(d,1H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),6.48(m,2H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.41(m,2H),4.26(dd,1H),4.14(t,2H),3.81(m,1H),3.72(s,3H),3.27(m,3H),2.97(s,3H),2.77(m,2H),2.61-2.45(m,2H),2.36(m,2H),2.31(s,3H)。

[0801] <14-9>制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0802] 

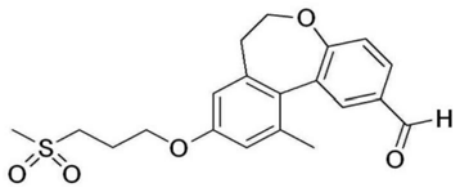
[0803] 根据<1-11>中描述的方法由<14-8>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫，116mg，收率为98%)。

[0804] MS m/z 551[M-H]$^-$。

[0805] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.31(m,2H),7.18-7.03(m,2H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),6.49(m,2H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.42(m,2H),4.29(dd,1H),4.15(t,2H),3.81(m,1H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.91-2.77(m,2H),2.67-2.45(m,2H),2.36(m,2H),2.31(s,3H)。

[0806] 实施例15：制备(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0807] <15-1>制备11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-甲醛

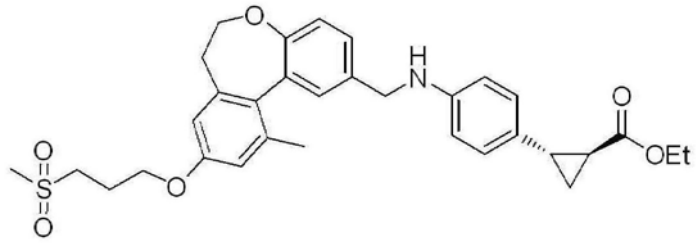
[0808] 

[0809] 根据<3-3>中描述的方法由<14-7>中获得的化合物获得标题化合物(无色油，109mg，收率接近100%)。

[0810] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.01(s,1H),7.88-7.78(m,2H),7.28(m,1H),6.80(d,1H),6.69(d,1H),5.30(s,1H),4.57-4.45(m,2H),4.17(t,2H),3.28(m,2H),2.98(s,3H),

2.84(td,1H),2.54(m,1H),2.46-2.30(m,2H),2.37(s,3H)。

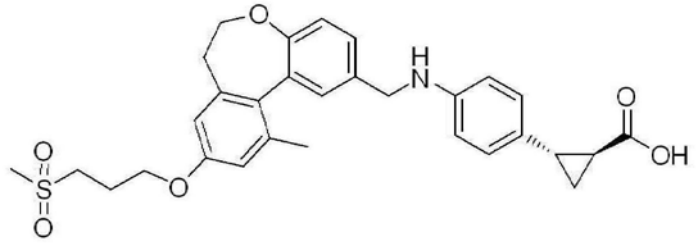
[0811] <15-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[0812] 

[0813] 根据<3-4>中描述的方法由<15-1>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,138mg,收率为96%)。

[0814] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.31-7.23(m,2H),7.11(m,1H),6.93(m,2H),6.75(d,1H),6.67(d,1H),6.62-6.52(m,2H),4.45-4.37(m,2H),4.34(s,2H),4.22-4.11(m,4H),4.03(s,1H),3.27(m,2H),2.97(s,3H),2.82(m,1H),2.54-2.30(m,4H),2.26(s,3H),1.78(m,1H),1.52(m,1H),1.33-1.16(m,1H),1.27(t,3H)。

[0815] <15-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0816] 

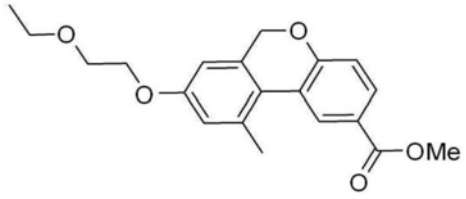
[0817] 根据<3-5>中描述的方法由<15-2>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫,126mg,收率为97%)。

[0818] MS m/z 534[M-H]$^-$。

[0819] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.28-7.24(m,2H),7.11(m,1H),6.93(m,2H),6.74(d,1H),6.61(d,1H),6.57(m,2H),4.40(m,2H),4.34(s,2H),4.14(t,2H),3.27(m,2H),2.96(s,3H),2.81(m,1H),2.50(m,2H),2.36(m,2H),2.25(s,3H),1.77(m,1H),1.57(dt,1H),1.33(m,1H)。

[0820] 实施例16:制备(1S,2S)-2-(4-(((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0821] <16-1>制备甲基8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-羧酸酯

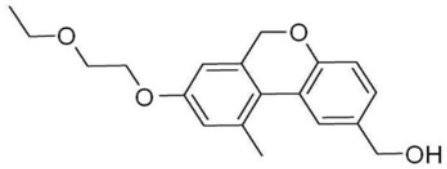
[0822] 

[0823] <9-4>中获得的化合物(180mg,0.51mmol)溶解于DMF(5mL),向其中加入Cs_2CO_3(500mg,1.54mmol),并在环境温度下搅拌1小时。向该混合物中加入2-氯乙基乙醚(67mL,

0.61mmol)，并在90℃下搅拌15小时。反应混合物用EtOAc萃取，随后用饱和的NH_4Cl水溶液洗涤。水层再次使用EtOAc萃取，有机层随后用硫酸镁干燥，且减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体，100mg，收率为57％)。

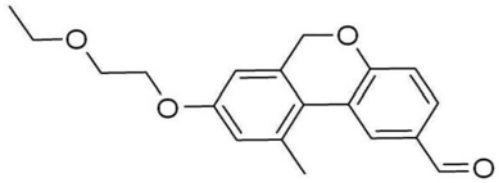
[0824] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.45(d,1H),7.88(dd,1H),7.05(d,1H),6.83(d,1H),6.64(d,1H),4.98(s,2H),4.18-4.13(m,2H),3.92(s,3H),3.83-3.78(m,2H),3.62(q,2H),2.65(s,3H),1.25(t,3H)。

[0825] <16-2>制备(8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲醇

[0826] 

[0827] 根据<3-2>中描述的方法由<16-1>中获得的化合物获得标题化合物(淡黄色油，207mg，收率为99％)。

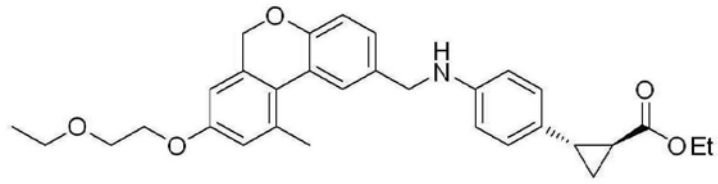
[0828] <16-3>制备8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-甲醛

[0829] 

[0830] 根据<3-3>中描述的方法由<16-2>中获得的化合物获得标题化合物(淡黄色油，207mg，收率为99％)。

[0831] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.96(s,1H),8.26(d,1H),7.73(dd,1H),7.15(d,1H),6.85(d,1H),6.65(d,1H),5.01(s,2H),4.19-4.14(m,2H),3.84-3.78(m,2H),3.62(q,2H),2.66(s,3H),1.26(t,3H)。

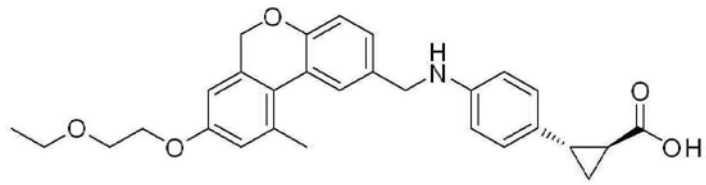
[0832] <16-4>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[0833] 

[0834] 根据<3-4>中描述的方法由<16-3>中获得的化合物获得标题化合物(淡黄色油，137mg，收率为99％)。

[0835] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,1H),7.16(dd,1H),7.00(d,1H),6.93(d,2H),6.78(d,1H),6.63(d,1H),6.59(d,2H),4.90(s,2H),4.31(s,2H),4.15(q,2H)4.11(q,2H),4.00(s,1H),3.82-3.77(m,2H),3.61(q,2H),2.50(s,3H),2.48-2.39(m,1H),1.81-1.73(m,1H),1.51(dt,1H),1.27(t,3H),1.27-1.18(m,1H),1.25(t,3H)。

[0836] <16-5>制备(1S,2S)-2-(4-(((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸)

[0837] 

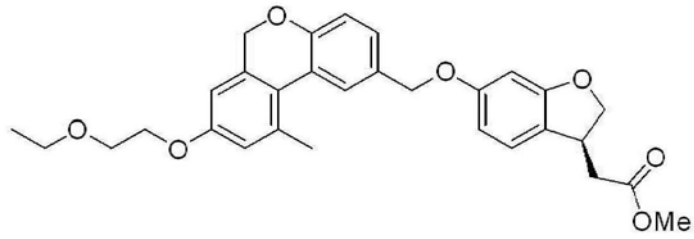
[0838] 根据<3-5>中描述的方法由<16-4>中获得的化合物获得标题化合物(淡黄色泡沫，64mg，收率为50％)。

[0839] MS m/z 472[M-H]⁻。

[0840] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.68(d,1H),7.16(dd,1H),7.00(d,1H),6.94(d,2H),6.78(d,1H),6.63(d,1H),6.59(d,2H),4.91(s,2H),4.31(s,2H),4.17-4.12(m,2H),3.82-3.77(m,2H),3.61(q,2H),2.57-2.50(m,1H),2.50(s,3H),1.82-1.74(m,1H),1.58(dt,1H),1.37-1.28(m,1H),1.25(t,3H)。

[0841] 实施例17：制备(S)-2-(6-((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

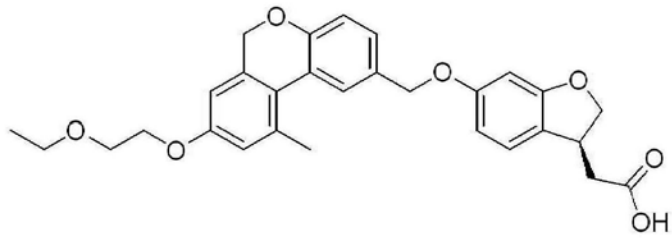
[0842] <17-1>制备(S)-甲基2-(6-((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0843] 

[0844] 根据<1-10>中描述的方法由<16-2>中获得的化合物获得标题化合物(无色油，113mg，收率为83％)。

[0845] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.74(d,1H),7.22(dd,1H),7.03(m,2H),6.79(d,1H),6.63(d,1H),6.54-6.46(m,2H),5.01(s,2H),4.91(s,2H),4.75(t,1H),4.26(dd,1H),4.14(t,2H),3.79(m,3H),3.72(s,3H),3.61(q,2H),2.75(m,1H),2.62-2.50(m,1H),2.56(s,3H),1.25(t,3H)。

[0846] <17-2>制备(S)-2-(6-((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0847] 

[0848] 根据<1-11>中描述的方法由<17-1>中获得的化合物获得标题化合物(白色泡沫，98mg，收率为89％)。

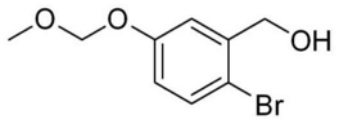
[0849] MS m/z 489[M-H]⁻。

[0850] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.74(d,1H),7.23(dd,1H),7.05(t,2H),6.80(d,1H),6.63(d,1H),6.55-6.46(m,2H),5.02(s,2H),4.92(s,2H),4.76(t,1H),4.29(dd,1H),4.15(m,

2H),3.80(m,3H),3.61(q,2H),2.81(m,1H),2.68-2.51(m,1H),2.57(s,3H),1.25(t,3H)。

[0851] 实施例18:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

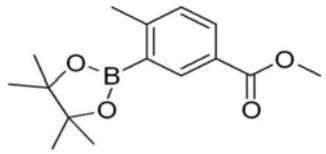
[0852] <18-1>制备(2-溴-5-(甲氧基甲氧基)苯基)甲醇

[0853] 

[0854] 将(3-(甲氧基甲氧基)苯基)甲醇(根据文献[Journal of OrganicChemistry,2006,vol.71,#9,pp.3650-3652]公开的方法制备;3.45g,20.5mmol)溶解于CH_3CN(51.25mL)中,并向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺(4.01g,22.55mmol),在环境温度下搅拌1小时。浓缩混合物,并用二氯甲烷稀释,随后过滤。滤液使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,4.63g,收率为91%)。

[0855] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,1H),7.20(d,1H),6.86(dd,1H),5.17(s,2H),4.71(d,2H),3.47(s,3H),1.97(t,1H)。

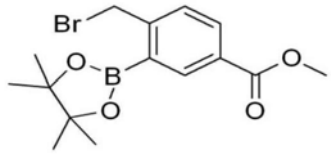
[0856] <18-2>制备甲基4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯

[0857] 

[0858] 将甲基3-溴-4-甲基苯甲酸酯(3mL,19.2mmol)溶解于1,4-二噁烷(96mL)中,并向其中加入双(频哪醇合)二硼(7.31g,28.2mmol)、乙酸钾(5.65g,57.6mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(2.8g,3.84mmol)。产生的混合物用氩气置换,并在90℃下搅拌16小时。混合物冷却至室温,加入水。随后,混合物用EtOAc萃取。有机层用硫酸镁干燥,浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(灰白色固体,4.46g,收率为84%)。

[0859] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.40(d,1H),7.97(dd,1H),7.23(d,1H),3.94-3.87(m,3H),2.58(s,3H),1.35(d,12H)。

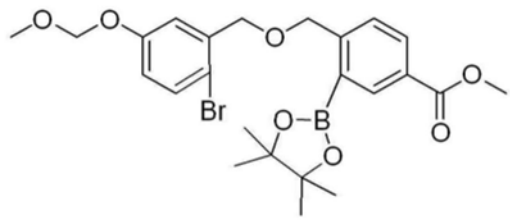
[0860] <18-3>制备甲基4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯

[0861] 

[0862] 将甲基4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯(1.15g,4.16mmol)溶解于ACN(27.7mL)中,向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺(888mg,4.99mmol)和AIBN(13.6mg,0.083mmol),随后在90℃下搅拌4小时。浓缩混合物,用二氯甲烷稀释,并随后过滤。浓缩滤液,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.4g,收率为95%)。

[0863] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,1H),8.06(dd,1H),7.46(d,1H),4.91(s,2H),3.92(s,3H),1.37(d,12H)。

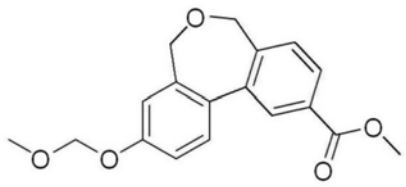
[0864] <18-4>制备甲基4-(((2-溴-5-(甲氧基甲氧基)苄基)氧基)甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯

[0865] 

[0866] <18-1>中获得的化合物(973.5mg,3.94mmol)溶解于DMF(13.1mL),向其中缓慢加入NaH(315.2mg,7.88mmol),并搅拌5分钟。同时,<18-3>中获得的化合物(1.4g,3.94mmol)溶解于DMF(5mL),向上述混合物中加入该溶液,并在环境温度下搅拌3小时。在0℃下向该混合物中缓慢加入水,并加入盐水和EtOAc。随后,过滤产生的混合物。有机层用盐水洗涤,硫酸镁干燥,浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,851.1mg,收率为42%)。

[0867] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,1H),8.11(dd,1H),7.66(d,1H),7.42(d,1H),7.25(s,1H),6.86(dd,1H),5.15(s,2H),4.95(s,2H),4.63(s,2H),3.92(s,3H),3.46(s,3H),1.34(s,12H)。

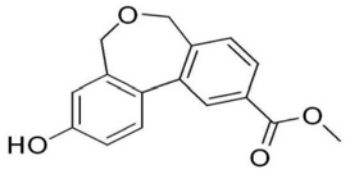
[0868] <18-5>制备甲基9-(甲氧基甲氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-羧酸酯

[0869] 

[0870] <18-4>中获得的化合物(851mg,1.63mmol)溶解于1,4-二噁烷(15mL),且用氩气置换。依次向其中加入K_2CO_3(675.8mg,4.89mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(59.6mg,0.082mmol),随后用氩气置换。混合物在90℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,通过硅藻土(Celite)过滤,随后使用二氯甲烷洗涤。浓缩滤液,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,265.3mg,收率为52%)。

[0871] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.19(d,1H),8.04(dd,1H),7.57-7.45(m,2H),7.20(dd,1H),7.14(d,1H),5.25(s,2H),4.40(s,2H),4.33(s,2H),3.96(s,3H),3.52(s,3H)。

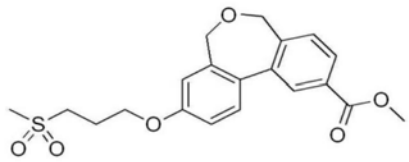
[0872] <18-6>制备甲基9-羟基-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-羧酸酯

[0873] 

[0874] <18-5>中获得的化合物(195.3mg,0.62mmol)溶解于甲醇(6.2mL),向其中加入p-TsOH·H_2O(353.8mg,1.86mmol),随后在环境温度下搅拌16小时。向混合物中加入$NaHCO_3$水溶液以调节混合物的pH值至约8。随后,混合物使用二氯甲烷萃取。收集有机层,用硫酸镁干燥,浓缩,随后使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,136mg,收率为81%)。

[0875] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.18(d,1H),8.04(dd,1H),7.50(dd,2H),7.00(dd,1H),6.94(d,1H),5.13(s,1H),4.40(s,2H),4.31(s,2H),3.96(s,3H)。

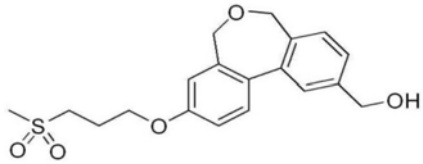
[0876] <18-7>制备甲基9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-羧酸酯

[0877] 

[0878] 根据<1-8>中描述的方法，使用<18-6>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，487.9mg，收率为74％)。

[0879] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.18(d，1H)，8.04(dd，1H)，7.52(dd，2H)，7.04(dd，1H)，6.98(d，1H)，4.39(s，2H)，4.32(s，2H)，4.21(t，2H)，3.96(s，3H)，3.35-3.24(m，2H)，2.98(s，3H)，2.42(dd，2H)。

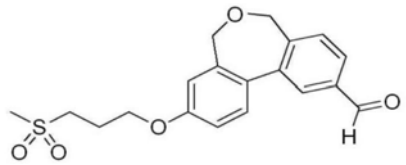
[0880] <18-8>制备(9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-2-基)甲醇

[0881] 

[0882] 根据<1-9>中描述的方法，使用<18-7>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，417mg，收率为92％)。

[0883] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.51(d，2H)，7.41(t，2H)，7.02(d，1H)，6.97(s，1H)，4.81(d，2H)，4.33(d，4H)，4.19(t，2H)，3.36-3.17(m，2H)，2.98(s，3H)，2.49-2.27(m，2H)，1.77(t，1H)。

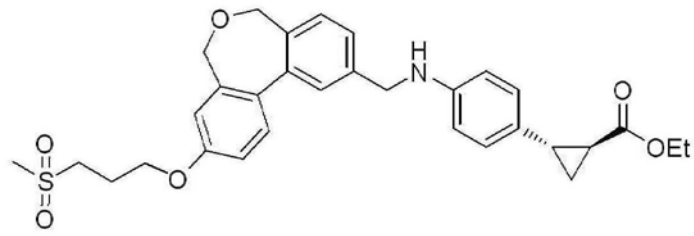
[0884] <18-9>制备9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-2-甲醛

[0885] 

[0886] 根据<3-3>中描述的方法，使用<18-8>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，63.3mg，收率为83％)。

[0887] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ10.12(s，1H)，8.02(d，1H)，7.89(dd，1H)，7.57(dd，2H)，7.06(dd，1H)，6.99(d，1H)，4.41(s，2H)，4.34(s，2H)，4.21(t，2H)，3.36-3.23(m，2H)，2.99(s，3H)，2.42(d，2H)。

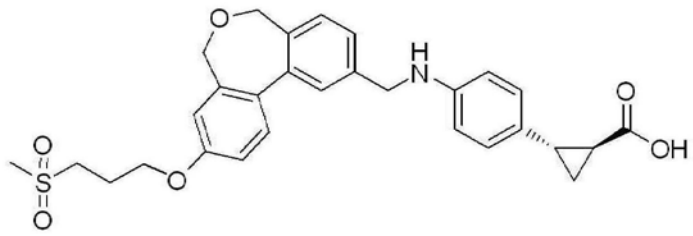
[0888] <18-10>制备(1S，2S)-乙基2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[0889] 

[0890] 根据<3-4>中描述的方法，使用<18-9>中获得的化合物制备标题化合物(灰白色泡沫，83.8mg，收率为85％)。

[0891] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.50(s,1H),7.46(d,1H),7.38(s,2H),7.00(d,1H),6.98-6.90(m,3H),6.59(d,2H),4.40(s,2H),4.34(s,2H),4.31(s,2H),4.23-4.10(m,4H),3.35-3.24(m,2H),2.98(s,3H),2.42(m,3H),1.79(m,1H),1.53-1.47(m,1H),1.25(m,4H)。

[0892] <18-11>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0893] 

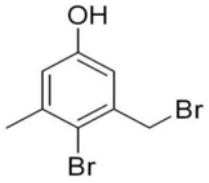
[0894] 根据<3-5>中描述的方法,使用<18-10>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,42.7mg,收率为55%)。

[0895] MS m/z 520[M-H]$^-$。

[0896] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.49(s,1H),7.46(d,1H),7.38(s,2H),7.05-6.98(m,1H),6.98-6.90(m,3H),6.60(d,2H),4.40(s,2H),4.34(s,2H),4.32(s,2H),4.19(t,2H),3.35-3.23(m,2H),2.99(s,3H),2.46(m,1H),2.43-2.32(m,2H),1.75(m,1H),1.53(m,1H),1.20(d,1H)。

[0897] 实施例19:制备(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

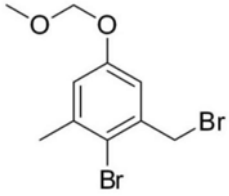
[0898] <19-1>制备4-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯酚

[0899] 

[0900] 将2-溴-1-(溴甲基)-5-甲氧基-3-甲基苯(根据参考文献[Chemistry-AEuropean Journal,2004,vol.10,#16,p.3931-3935]制备;6.6g,22.5mmol)溶解于二氯甲烷(34mL)中,在0℃下向混合物中缓慢加入BBr_3(34mL,34mmol)。反应混合物在室温下搅拌3小时,在0℃下向混合物中加入甲醇。混合物用水洗涤,有机层使用硫酸钠干燥并浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡黄色固体,6.0g,收率为95%)。

[0901] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.80(d,1H),6.72(d,1H),4.69(s,1H),4.57(s,2H),2.39(s,3H)。

[0902] <19-2>制备2-溴-1-(溴甲基)-5-(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯

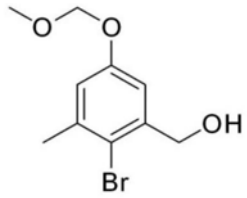
[0903] 

[0904] <19-1>中获得的化合物(6g,21.4mmol)溶解于丙酮(70mL)中,向其中加入甲基氯甲基醚(MOMCl,2.4mL,32.1mmol)和K_2CO_3(4.8g,34.2mmol)。如上获得的反应混合物在室温

下搅拌2小时并过滤。过滤的K_2CO_3固体使用己烷洗涤，浓缩并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油，6.2g，收率为89％)。

[0905] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ6.99(d，1H)，6.92(d，1H)，5.15(s，2H)，4.60(s，2H)，3.47(s，3H)，2.41(s，3H)。

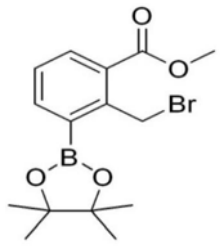
[0906] <19-3>制备(2-溴-5-(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯基)甲醇

[0907] 

[0908] <19-2>中获得的化合物(6.2g，19.1mmol)溶解于1，4-二噁烷(50mL)和水(50mL)中，随后加入$CaCO_3$(8.6g，86.0mmol)，接着在100℃下搅拌18小时。过滤如上获得的反应混合物，剩余物用EtOAc稀释，用水洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。浓缩物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体，4.8g，收率为96％)。

[0909] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.04(d，1H)，6.89(d，1H)，5.16(s，2H)，4.72(d，2H)，3.47(s，3H)，2.39(s，3H)，2.02(t，1H)。

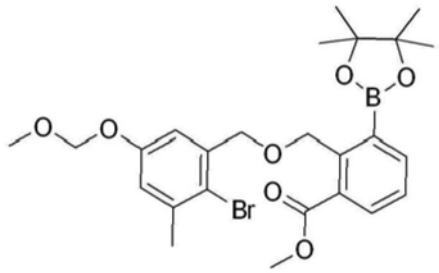
[0910] <19-4>制备甲基2-(溴甲基)-3-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯

[0911] 

[0912] 将甲基2-甲基-3-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯(根据参考文献[EP 2011788A1]制备；2.0g，7.1mmol)溶解于CH_3CN(40mL)，随后加入AIBN(23mg，0.14mmol)和N-溴代琥珀酰亚胺(1.5g，8.5mmol)，接着在90℃下搅拌3小时。浓缩如上获得的反应混合物，并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油，2.2g，收率为87％)。

[0913] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.97-7.93(m，2H)，7.34(t，1H)，5.43(s，2H)，3.95(s，3H)，1.39(s，12H)。

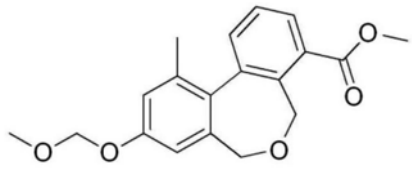
[0914] <19-5>制备甲基2-(((2-溴-5-(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯基)氧基)甲基)-3-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯

[0915] 

[0916] 根据<18-4>中描述的方法，使用<19-3>和<19-4>中获得的化合物制备标题化合物(无色油，320mg，收率为69％)。

[0917] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.82(m,2H),7.34(t,1H),7.04(d,1H),6.85(d,1H),5.17(s,2H),5.14(s,2H),4.57(s,2H),3.86(s,3H),3.44(s,3H),2.38(s,3H),1.30(s,12H)。

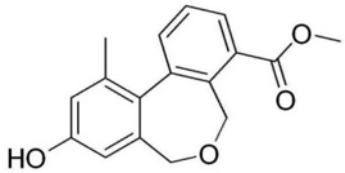
[0918] <19-6>制备甲基9-(甲氧基甲氧基)-11-甲基-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-4-羧酸酯

[0919] 

[0920] 根据<18-5>中描述的方法,使用<19-5>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,63mg,收率为32%)。

[0921] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88(dd,1H),7.54(dd,1H),7.46(t,1H),7.04(d,1H),6.96(d,1H),5.41(d,1H),5.24(q,2H),4.43(d,1H),4.00-3.84(m,5H),3.52(s,3H),2.38(s,3H)。

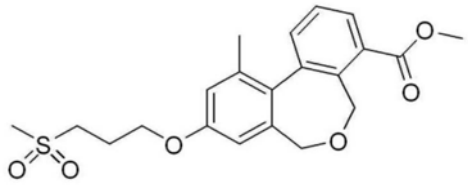
[0922] <19-7>制备甲基9-羟基-11-甲基-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-4-羧酸酯

[0923] 

[0924] 根据<18-6>中描述的方法,使用<19-6>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,53mg,收率为97%)。

[0925] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88(dd,1H),7.55(dd,1H),7.47(t,1H),6.87(d,1H),6.77(d,1H),5.79(s,1H),5.46(d,1H),4.40(d,1H),4.00(d,1H),3.96(m,4H),2.36(s,3H)。

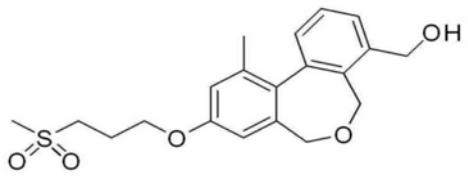
[0926] <19-8>制备甲基11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-4-羧酸酯

[0927] 

[0928] 根据<1-8>中描述的方法,使用<19-7>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,66mg,收率为85%)。

[0929] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.87(dd,1H),7.53(dd,1H),7.46(t,1H),6.89(d,1H),6.80(d,1H),5.41(d,1H),4.41(d,1H),4.17(t,2H),4.02-3.84(m,5H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.58-2.33(m,5H)。

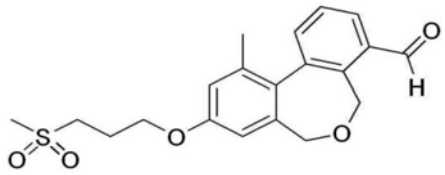
[0930] <19-9>制备(11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-4-基)甲醇

[0931] 

[0932] 根据<1-9>中描述的方法，使用<19-8>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，47mg，收率为77％)。

[0933] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.48-7.31(m，3H)，6.89(d，1H)，6.80(d，1H)，4.97-4.79(m，3H)，4.38(d，1H)，4.18(t，2H)，3.97(d，1H)，3.93(d，1H)，3.35-3.21(m，2H)，2.98(s，3H)，2.47-2.29(m，5H)，1.86(dd，1H)。

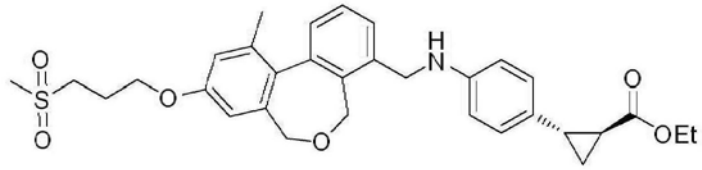
[0934] <19-10>制备11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-4-甲醛

[0935] 

[0936] 根据<3-3>中描述的方法，使用<19-9>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，40mg，收率为85％)。

[0937] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ10.45(s，1H)，7.93(dd，1H)，7.69-7.56(m，2H)，6.92(d，1H)，6.82(d，1H)，5.58(d，1H)，4.43(d，1H)，4.19(t，2H)，3.96(t，2H)，3.34-3.23(m，2H)，2.98(s，3H)，2.49-2.33(m，5H)。

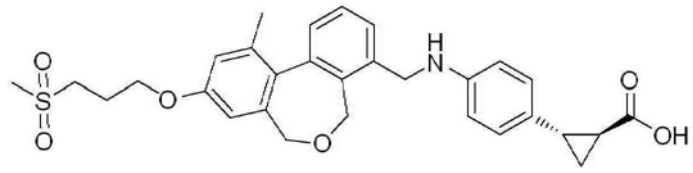
[0938] <19-11>制备(1S，2S)-乙基2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[0939] 

[0940] 根据<3-4>中描述的方法，使用<19-10>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，51mg，收率为85％)。

[0941] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.44-7.31(m，3H)，6.96(d，2H)，6.89(d，1H)，6.80(d，1H)，6.63(d，2H)，4.79(d，1H)，4.42(dt，3H)，4.25-4.04(m，6H)，4.00-3.88(m，2H)，3.33-3.22(m，2H)，2.98(s，3H)，2.50-2.31(m，6H)，1.86-1.75(m，1H)，1.63-1.46(m，2H)，1.31-1.18(m，6H)。

[0942] <19-12>制备(1S，2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0943] 

[0944] 根据<3-5>中描述的方法，使用<19-11>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，27mg，收率为57％)。

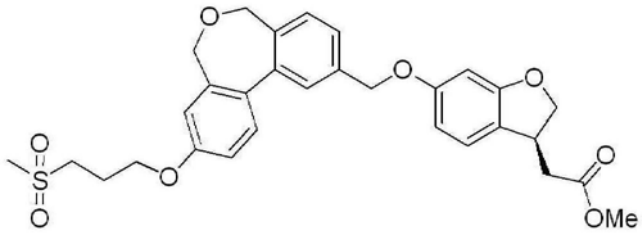
[0945] MS m/z 534[M-H]$^-$。

[0946] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.42-7.33(m，3H)，6.96(d，2H)，6.88(d，1H)，6.79(d，1H)，6.64-6.60(m，2H)，4.78(d，1H)，4.45(d，1H)，4.40(q，2H)，4.20-4.14(m，2H)，3.96(d，1H)，

3.92(d,1H),3.30-3.25(m,2H),2.97(s,3H),2.54-2.49(m,1H),2.42(s,3H),2.40-2.34(m,2H),1.81-1.77(m,1H),1.57(dt,1H),1.35-1.31(m,1H)。

[0947] 实施例20:制备(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

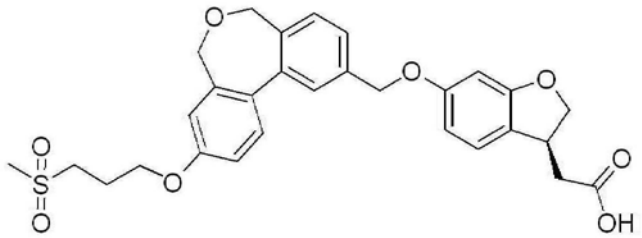
[0948] <20-1>制备(S)-甲基2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[0949] 

[0950] 根据<1-10>中描述的方法,使用<18-8>中获得的化合物制备标题化合物(灰白色泡沫,130.1mg,收率为87%)。

[0951] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56(s,1H),7.50(d,1H),7.43(d,2H),7.03(dd,2H),6.97(d,1H),6.51(dt,2H),5.10(s,2H),4.76(t,1H),4.36(s,2H),4.32(s,2H),4.27(dd,1H),4.20(t,2H),3.79(s,1H),3.72(s,3H),3.35-3.23(m,2H),2.98(s,3H),2.76(dd,1H),2.57(dd,1H),2.47-2.32(m,2H)。

[0952] <20-2>制备(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0953] 

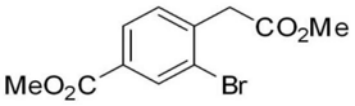
[0954] 根据<1-11>中描述的方法,使用<20-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,70.2mg,收率为55%)。

[0955] MS m/z 537[M-H]$^-$。

[0956] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.60(s,1H),7.53(d,1H),7.47(d,2H),7.12(d,3H),6.51(d,2H),5.14(s,2H),4.69(t,1H),4.21(dd,7H),3.68(s,1H),3.30-3.23(m,2H),3.04(s,3H),2.79-2.61(m,2H),2.18(s,2H)。

[0957] 实施例21:制备(1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[0958] <21-1>制备甲基3-溴-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯甲酸酯

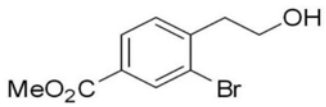
[0959] 

[0960] 甲基3-溴-4-(氰甲基)苯甲酸酯(根据参考文献[European Journal of Organic Chemistry.2009,2,p.223-237]制备;1.82g,7.16mmol)溶解于甲醇(30mL)中,在0℃向该溶液缓慢地加入硫酸(6mL),接着在100℃下搅拌12小时。接着,向该混合物进一步加入硫酸

(3mL),并在100℃下搅拌5小时。获得的反应混合物冷却至室温,在0℃下加入水,并搅拌1小时。过滤由此产生的固体,用水洗涤,并随后在45℃下真空干燥1小时并在室温下真空干燥15小时,以获得标题化合物(黄色固体,1.76g,收率为85%)。

[0961] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.25(d,1H),7.95(d,1H),7.37(d,1H),3.92(s,3H),3.85(s,2H),3.73(s,3H)

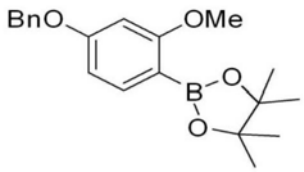
[0962] <21-2>制备甲基3-溴-4-(2-羟乙基)苯甲酸酯

[0963] 

[0964] <21-1>中获得的化合物(1.44g,5.02mmol)溶解于二氯甲烷(50mL)中,随后在-78℃下向该溶液中缓慢加入DIBAL-H(1M二氯甲烷溶液,7.5mL,7.52mmol),接着在相同温度下搅拌2.5小时。向反应混合物加入甲醇和水的混合物(1:1,8mL),随后加入饱和的酒石酸钾钠溶液(50mL),接着在室温下搅拌1小时。反应混合物用二氯甲烷稀释,水层进一步再次使用二氯甲烷稀释。有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并减压浓缩。向剩余物中加入甲醇(50mL),冷却至0℃,加入$NaBH_4$(474mg,12.5mmol),并在室温下搅拌2小时。向由此获得的反应混合物中加入水,用EtOAc和水稀释,分离由此形成的各层。有机层用硫酸镁干燥,浓缩,使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色固体,331mg,收率为25%)。

[0965] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.23(d,1H),7.91(dd,1H),7.36(d,1H),3.94-3.90(m,2H),3.92(s,3H),3.08(t,2H)

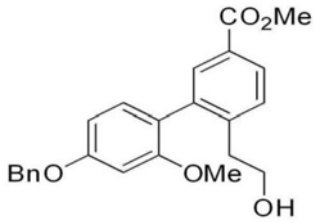
[0966] <21-3>制备2-(4-(苄氧基)-2-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷

[0967] 

[0968] 根据<2-6>中描述的方法,使用4-(苄氧基)-1-溴-2-甲氧基苯(根据参考文献[US 2001/7873A1]制备)制备标题化合物(无色油,1.32g,收率为66%)。

[0969] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.64(d,1H),7.50-7.31(m,5H),6.55(dd,1H),6.49(d,1H),5.08(s,2H),3.80(s,3H),1.33(s,12H)

[0970] <21-4>制备甲基4'-(苄氧基)-6-(2-羟乙基)-2'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

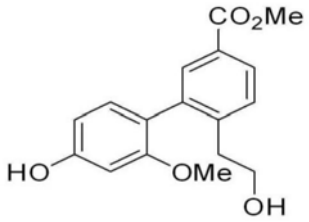
[0971] 

[0972] 根据<2-7>中描述的方法,使用<21-3>中获得的化合物制备标题化合物(黄色油,638mg,收率为96%)。

[0973] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.97(dd,1H),7.85(d,1H),7.50-7.35(m,6H),7.04(d,1H),6.65-6.60(m,2H),5.11(s,2H),3.89(s,3H),3.70(s,3H),3.70-3.67(m,2H),2.76-

2.82(m,2H)。

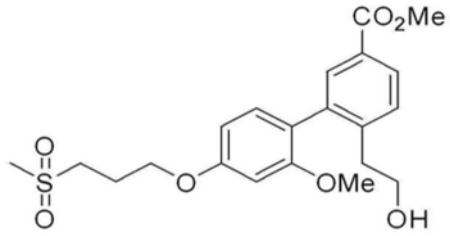
[0974] <21-5>制备甲基4'-羟基-6-(2-羟乙基)-2'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

[0975] 

[0976] <21-4>中获得的化合物(598mg,1.52mmol)溶解于二氯甲烷(15mL)中,随后在-78℃下向该溶液中缓慢加入BBr_3(1M庚烷溶液,1.8mL,1.82mmol)。30分钟后,向反应混合物中加入甲醇(5mL),缓慢加热至室温,加入水,并用饱和的$NaHCO_3$水溶液中和。该混合物使用二氯甲烷萃取,随后有机层用硫酸镁干燥,浓缩,使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,331mg,收率为72%)。

[0977] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.97(dd,1H),7.84(d,1H),7.41(s,1H),6.97(d,1H),6.50-6.44(m,2H),5.11(s,1H),3.89(s,3H),3.70(s,3H),3.68-3.73(m,2H),2.82-2.77(m,2H)

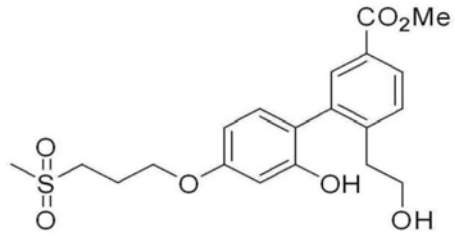
[0978] <21-6>制备甲基6-(2-羟乙基)-2'-甲氧基-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

[0979] 

[0980] <21-5>中获得的化合物(300mg,0.99mmol)溶解于DMF(5mL)中,加入3-(甲基磺酰基)丙基4-甲基苯磺酸酯(318mg,1.09mmol)和Cs_2CO_3(354mg,1.09mmol),随后在50℃下搅拌1小时。过滤反应混合物并用EtOAc洗涤。浓缩滤液并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,411mg,收率为73%)。

[0981] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.97(dd,1H),7.83(d,1H),7.39(d,1H),7.04(d,1H),6.55-6.51(m,2H),4.17(t,2H),3.89(s,3H),3.72(s,3H),3.72-3.67(m,2H),3.32-3.27(m,2H),2.99(s,3H),2.80-2.75(m,2H),2.43-2.36(m,2H)。

[0982] <21-7>制备甲基2'-羟基-6-(2-羟乙基)-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

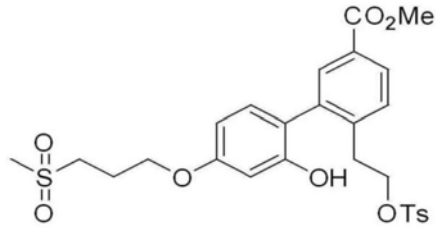
[0983] 

[0984] <21-6>中获得的化合物(157mg,0.28mmol)溶解于二氯甲烷(4mL)中,随后在0℃下向该溶液中加入BBr_3(1M二氯甲烷溶液,0.69mmol,0.70mL),并搅拌2小时。反应混合物中加

入甲醇(2mL),缓慢加热至室温,加入水,并使用饱和的$NaHCO_3$水溶液中和。该混合物使用二氯甲烷萃取,有机层用硫酸镁干燥,并减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(乳白色油,23.5mg,收率为20%)。

[0985] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.03(dd,1H),7.89(d,1H),7.46(d,1H),6.98(d,1H),6.55-6.52(m,2H),4.13(t,2H),3.90(s,3H),3.85-3.80(m,2H),3.30-3.25(m,2H),2.97(s,3H),2.85-2.77(m,2H),2.41-2.32(m,2H)。

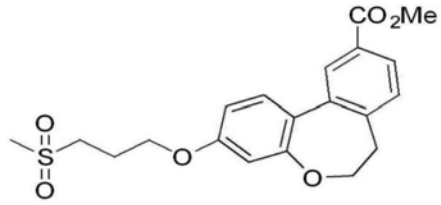
[0986] <21-8>制备甲基2'-羟基-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

[0987] 

[0988] 根据<2-9>中描述的方法,使用实施例<21-7>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,63.5mg,收率为79%)。

[0989] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.96(dd,1H),7.87(d,1H),7.61(d,2H),7.34(d,1H),7.27-7.25(m,2H),6.85(d,1H),6.52-6.48(m,2H),4.14(t,2H),4.05(t,2H),3.91(s,3H),3.31-3.25(m,2H),2.98(s,3H),2.93-2.87(m,2H),2.43(s,3H),2.40-2.33(m,2H)

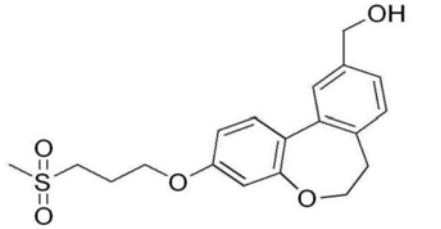
[0990] <21-9>制备甲基3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-羧酸酯

[0991] 

[0992] 根据<2-10>中描述的方法,使用<21-8>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,26mg,收率为59%)。

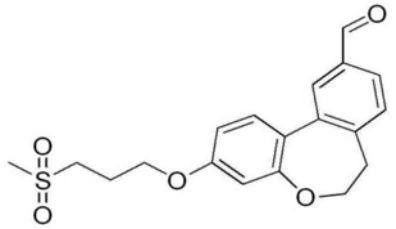
[0993] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.07(d,1H),7.96(dd,1H),7.38(d,1H),7.34(d,1H),6.81(dd,1H),6.69(d,1H),4.58(t,2H),4.16(t,2H),3.93(s,3H),3.31-3.25(m,2H),2.98(s,3H),2.87(t,2H),2.43-2.33(m,2H)。

[0994] <21-10>制备(3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲醇

[0995] 

[0996] 根据<1-9>中描述的方法,使用<21-9>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色油,26mg,收率为99%)。

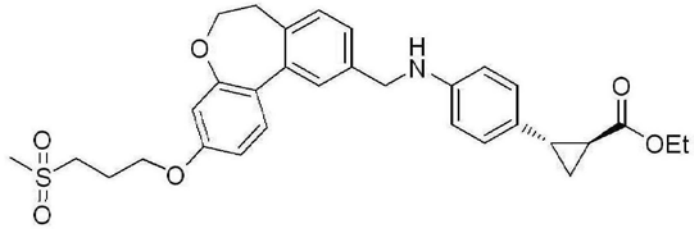
[0997] <21-11>制备3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-甲醛

[0998] 

[0999] 根据<3-3>中描述的方法,使用<21-10>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色油,19mg,收率为73%)。

[1000] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.06(s,1H),7.90(d,1H),7.80(dd,1H),7.44(d,1H),7.39(d,1H),6.82(dd,1H),6.71(d,1H),4.60(t,2H),4.17(t,2H),3.31-3.26(m,2H),2.98(s,3H),2.90(t,2H),2.43-2.34(m,2H)。

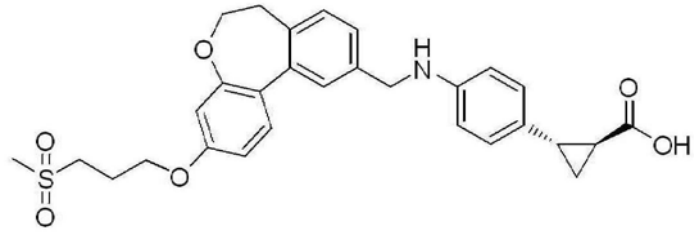
[1001] <21-12>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1002] 

[1003] 根据<3-4>中描述的方法,使用<21-11>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色油,15mg,收率为51%)。

[1004] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.32-7.21(m,3H),6.94(d,2H),6.77(dd,1H),6.68(d,1H),6.58(d,2H),4.56(t,2H),4.35(s,2H),4.19-4.11(m,4H),3.31-3.24(m,2H),2.97(s,3H),2.80(t,2H),2.45-2.34(m,3H),1.82-1.75(m,1H),1.54-1.47(m,1H),1.27(t,3H),1.28-1.21(m,1H)

[1005] <21-13>制备(1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1006] 

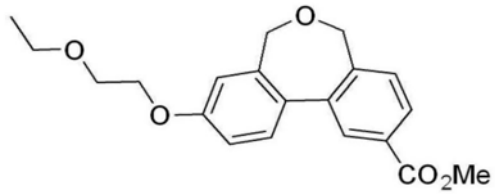
[1007] 根据<3-5>中描述的方法,使用<21-12>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,12mg,收率为85%)。

[1008] MS m/z 520[M-H]$^-$

[1009] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.37(m,1H),7.31-7.21(m,3H),6.94(d,2H),6.77(dd,1H),6.68(d,1H),6.58(d,2H),4.56(t,2H),4.34(s,2H),4.14(t,2H),3.30-3.24(m,2H),2.97(s,3H),2.80(t,2H),2.55-2.48(m,1H),2.41-2.32(m,2H),1.82-1.75(m,1H),1.61-1.54(m,1H),1.37-1.25(m,1H)

[1010] 实施例22:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

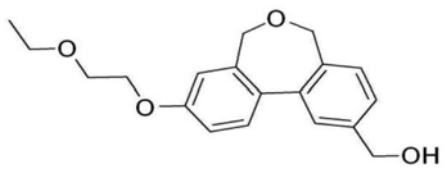
[1011] <22-1>制备甲基9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-羧酸酯

[1012] 

[1013] <18-6>中获得的化合物(180mg,0.66mmol)溶解于DMF(6mL)中,加入2-氯乙基乙醚(80mL,0.73mmol)和Cs_2CO_3(238mg,0.73mmol),在90℃下搅拌15小时。反应混合物用EtOAc稀释,且用饱和的NH_4Cl水溶液洗涤。水层进一步使用EtOAc再次稀释,有机层用硫酸镁干燥,浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,229mg,收率为100%)。

[1014] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.18(d,1H),8.03(dd,1H),7.53(d,1H),7.48(d,1H),7.09(dd,1H),7.02(d,1H),4.38(s,2H),4.32(s,2H),4.22-4.19(m,2H),3.96(s,3H),3.85-3.82(m,2H),3.63(q,2H),1.27(t,3H)

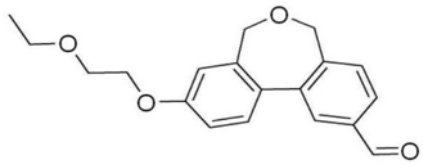
[1015] <22-2>制备(9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲醇

[1016] 

[1017] 根据<3-2>中描述的方法,使用<22-1>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色油,207mg,收率为99%)。

[1018] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.52(m,1H),7.49(d,1H),7.43-7.35(m,2H),7.06(dd,1H),7.01(d,1H),4.80(d,2H),4.35(s,2H),4.31(s,2H),4.22-4.17(m,2H),3.86-3.81(m,2H),3.63(q,2H),1.75(t,1H),1.26(t,3H)

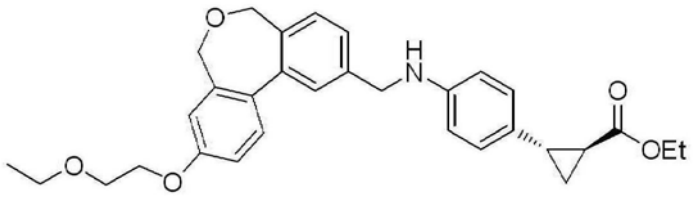
[1019] <22-3>制备9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-甲醛

[1020] 

[1021] 根据<3-3>中描述的方法,使用<22-2>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色油,89mg,收率为89%)。

[1022] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.12(s,1H),8.02(d,1H),7.88(dd,1H),7.59(d,1H),7.54(d,1H),7.10(dd,1H),7.03(d,1H),4.40(s,2H),4.34(s,2H),4.24-4.19(m,2H),3.87-3.82(m,2H),3.63(q,2H),1.27(t,3H)

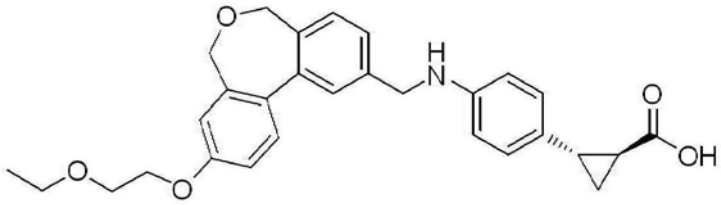
[1023] <22-4>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1024] 

[1025] 根据<3-4>中描述的方法，使用<22-3>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色油，140mg，收率为97％)。

[1026] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.50(m,1H),7.45(d,1H),7.37(m,2H),7.05(dd,1H),7.00(d,1H),6.94(d,2H),6.59(d,2H),4.40(s,2H),4.34(s,2H),4.32(s,2H),4.22-4.17(m,2H),4.15(q,2H),3.86-3.80(m,2H),3.63(q,2H),2.47-2.40(m,1H),1.82-1.74(m,1H),1.51(dt,1H),1.27(t,3H),1.26(t,3H),1.26-1.19(m,1H)

[1027] <22-5>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1028] 

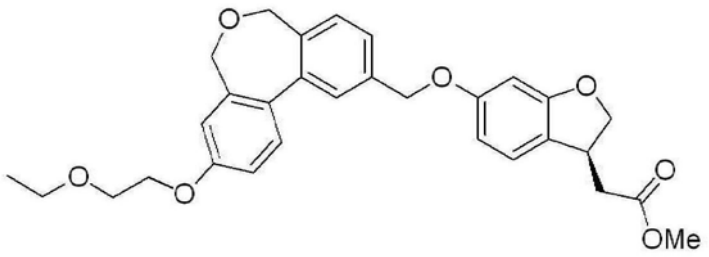
[1029] 根据<3-5>中描述的方法，使用<22-4>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色泡沫，67mg，收率为50％)。

[1030] MS m/z 472[M-H]$^-$

[1031] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.50(m,1H),7.44(d,1H),7.38-7.35(m,2H),7.05(dd,1H),7.00(d,1H),6.95(d,2H),6.59(d,2H),4.40(s,2H),4.34(s,2H),4.31(s,2H),4.22-4.17(m,2H),3.85-3.70(m,2H),3.63(q,2H),2.56-2.47(m,1H),1.83-1.75(m,1H),1.58(dt,1H),1.37-1.26(m,1H),1.26(t,3H)。

[1032] 实施例23：制备(S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1033] <23-1>制备(S)-甲基2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

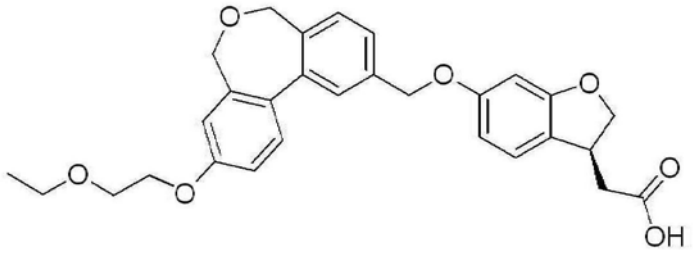
[1034] 

[1035] 根据<1-10>中描述的方法，使用<22-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，114mg，收率为72％)。

[1036] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56(m,1H),7.48(d,1H),7.41-7.42(m,2H),7.09-7.00(m,3H),6.55-6.48(m,2H),5.10(s,2H),4.76(t,1H),4.35(s,2H),4.32(s,2H),4.27(dd,1H),4.23-4.17(m,2H),3.86-3.81(m,3H),3.72(s,3H),3.63(q,2H),2.76(dd,1H),2.56

(dd,1H),1.26(t,3H)

[1037] <23-2>制备(S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1038] 

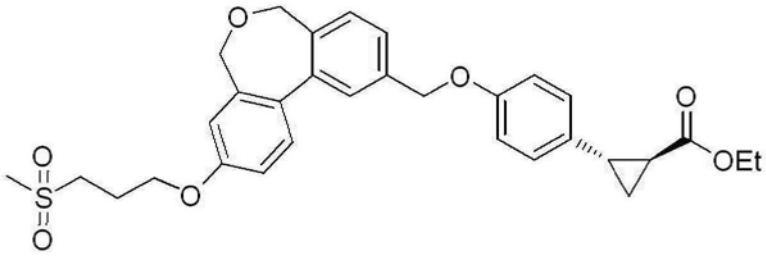
[1039] 根据<1-11>中描述的方法,使用<23-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,99mg,收率为100%)。

[1040] MS m/z 489[M-H]$^-$

[1041] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56(m,1H),7.48(d,1H),7.42(m,2H),7.09-7.04(m,2H),7.01(d,1H),6.53(dd,1H),6.50(d,1H),5.10(s,2H),4.77(t,1H),4.36(s,2H),4.33(s,2H),4.30(dd,1H),4.22-4.18(m,2H),3.85-3.79(m,3H),3.63(q,2H),2.82(dd,1H),2.63(dd,1H),1.26(t,3H)。

[1042] 实施例24:制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

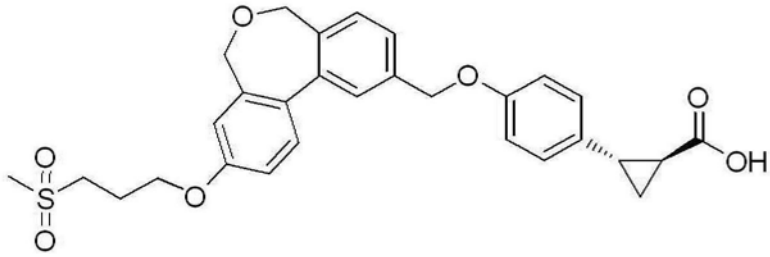
[1043] <24-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1044] 

[1045] 根据<2-16>中描述的方法,使用<18-8>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色油,143mg,收率为99%)。

[1046] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56(m,1H),7.50(d,1H),7.43(m,2H),7.04(d,2H),7.02(dd,1H),6.97(d,1H),6.92(d,2H),5.13(s,2H),4.36(s,2H),4.32(s,2H),4.18(t,2H),4.12(q,2H),3.29(t,2H),2.98(s,3H),2.53-2.43(m,1H),2.43-2.34(m,2H),1.87-1.79(m,1H),1.56(dt,1H),1.30-1.23(m,1H),1.28(t,3H)

[1047] <24-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1048] 

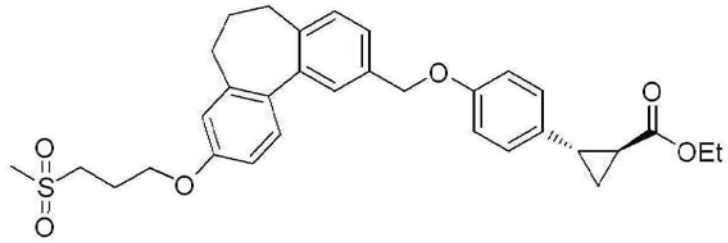
[1049] 根据<1-11>中描述的方法，使用<24-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，104mg，收率为78%)。

[1050] MS m/z 521[M-H]$^-$

[1051] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.56(m,1H),7.49(d,1H),7.43(d,2H),7.06(d,2H),7.02(dd,1H),6.97(d,1H),6.93(d,2H),5.13(s,2H),4.36(s,2H),4.33(s,2H),4.20(t,2H),3.33-3.26(m,2H),2.98(s,3H),2.61-2.52(m,1H),2.45-2.34(m,2H),1.88-1.80(m,1H),1.63(dt,1H),1.40-1.32(m,1H)

[1052] 实施例25：制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

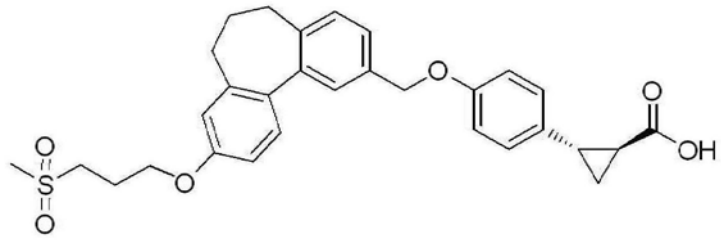
[1053] <25-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1054] 

[1055] 根据<2-16>中描述的方法，使用<5-9>中获得的化合物制备标题化合物(淡黄色油，111mg，收率为87%)。

[1056] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.32(d,2H),7.24(d,1H),7.05(d,2H),6.92(d,2H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),5.07(s,2H),4.17(q,2H),4,17(t,2H),3.33-3.26(m,2H),2.98(s,3H),2.54-2.44(m,5H),2.44-2.33(m,2H),2.24-2.15(m,2H),1.87-1.79(m,1H),1.56(dt,1H),1.30-1.23(m 1H),1.29(t,3H)

[1057] <25-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1058] 

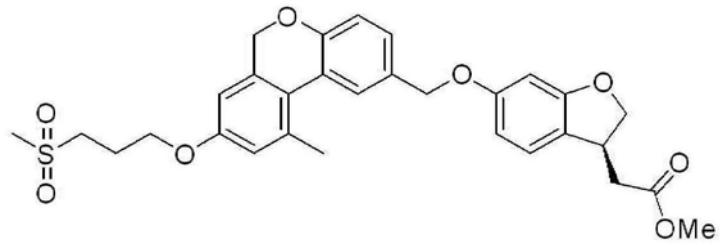
[1059] 根据<1-11>中描述的方法，使用<25-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，88.3mg，收率为86%)。

[1060] MS m/z 519[M-H]$^-$

[1061] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.31(dd,1H),7.30(d,1H),7.24(d,1H),7.05(d,2H),6.92(d,2H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),5.07(s,2H),4.17(t,2H),3.32-3.25(m,2H),2.97(s,3H),2.61-2.53(m,1H),2.53-2.43(m,4H),2.42-2.32(m,2H),2.23-2.14(m,2H),1.88-1.80(m,1H),1.66(dt,1H),1.40-1.32(m,1H)

[1062] 实施例26：制备(S)-2-(6-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

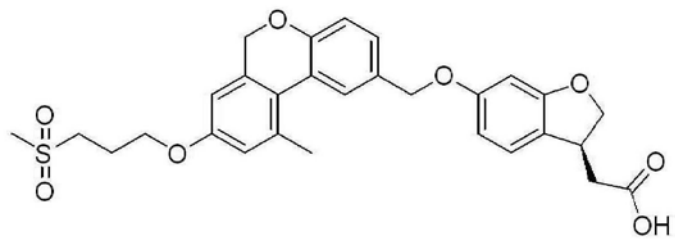
[1063] <26-1>制备(S)-甲基2-(6-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[1064] 

[1065] 根据<1-10>中描述的方法,使用<9-6>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,89mg,收率为58%)。

[1066] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.75(d,1H),7.24(dd,1H),7.04(t,1H),6.75(d,1H),6.59(d,1H),6.51(dd,1H),6.48(d,1H),5.02(s,2H),4.92(s,2H),4.75(t,1H),4.27(dd,1H),4.14(t,2H),3.79-3.83(m,1H),3.72(s,3H),3.25-3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.75(dd,1H),2.54-2.58(m,4H),2.35-2.38(m,2H)。

[1067] <26-2>制备(S)-2-(6-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1068] 

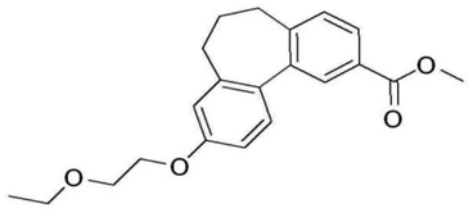
[1069] 根据<1-11>中描述的方法,使用<26-1>中获得的化合物制备标题化合物(无色泡沫,43mg,收率为50%)。

[1070] MS m/z 537[M-H]$^-$。

[1071] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δppm 7.75(d,1H),7.24(dd,1H),7.04-7.08(m,2H),6.75(d,1H),6.59(d,1H),6.52(dd,1H),6.49(d,1H),5.02(s,2H),4.92(s,2H),4.77(t,1H),4.29(dd,1H),4.14(t,2H),3.80-3.83(m,1H),3.26(t,2H),2,97(s,3H),2.81(dd,1H),2.63(dd,1H),2.57(s,3H),2.34-2.38(m,2H)。

[1072] 实施例27:制备(S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

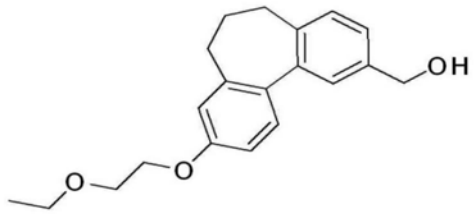
[1073] <27-1>制备甲基9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1074] 

[1075] 根据<3-1>中描述的方法,使用<5-7>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,210mg,收率为87%)。

[1076] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.91(dd,1H),7.33(d,1H),7.29(d,1H),6.91(dd,1H),6.85(d,1H),4.18(t,2H),3.92(s,3H),3.83(t,2H),3.63(q,2H),2.53(t,2H),2.45(t,2H),2.71-2.21(m,2H),1.26(t,3H)。

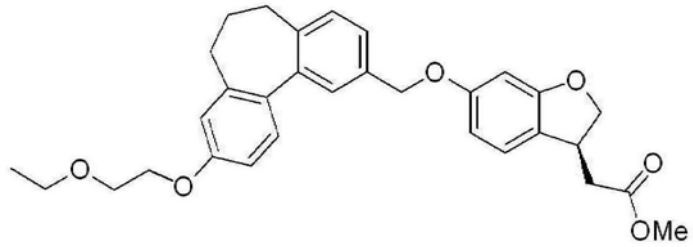
[1077] <27-2>制备(9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[1078] 

[1079] 根据<3-2>中描述的方法,使用<27-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,171mg,收率为88%)。

[1080] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.34(d,1H),7.30(d,1H),7.25-7.27(m,1H),7.22(d,1H),6.88(dd,1H),6.84(d,1H),4.74(d,2H),4.17(t,2H),3.82(t,2H),3.63(q,2H),2.44-2.59(m,4H),2.14-2.19(m,2H),1.66(t,1H),1.26(t,3H)

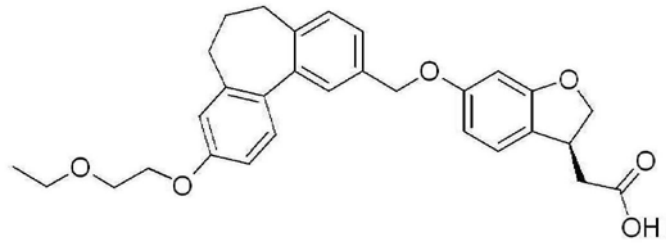
[1081] <27-3>制备(S)-甲基2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[1082] 

[1083] 根据<1-10>中描述的方法,使用<27-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,102mg,收率为71%)。

[1084] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.29-7.31(m,2H),7.23(d,1H),7.03(d,1H),6.89(dd,1H),6.84(d,1H),6.51(dd,1H),6.49(d,1H),5.04(s,2H),4.73-4.77(m,1H),4.25-4.28(m,1H),4.17(t,2H),3.78-3.83(m,3H),3.72(s,3H),3.63(q,2H),2.76(dd,1H),2.57(dd,1H),2.45-2.50(m,4H),2.14-2.19(m,2H),1.25(t,3H)。

[1085] <27-4>制备(S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1086] 

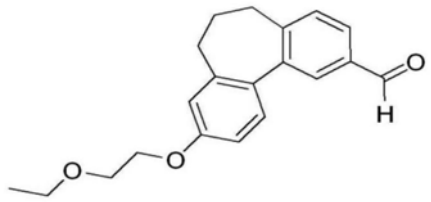
[1087] 根据<1-11>中描述的方法,使用<27-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,82mg,收率为84%)。

[1088] MS m/z 487[M-H]$^-$。

[1089] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.29-7.31(m,2H),7.23(d,1H),7.05-7.7(m,1H),6.89(dd,1H),6.84(d,1H),6.53(dd,1H),6.49(d,1H),5.04(s,2H),4.77(t,1H),4.29(dd,1H),4.17(t,2H),3.80-3.83(m,3H),3.62(q,2H),2.81(dd,1H),2.63(dd,1H),2.45-2.50(m,4H),2.15-2.18(m,2H),1.26(t,3H)。

[1090] 实施例28:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

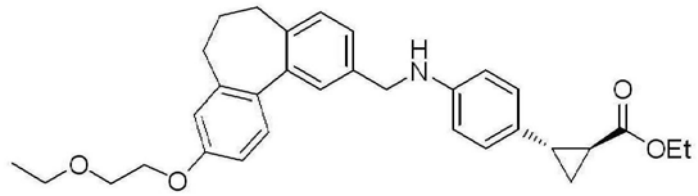
[1091] <28-1>制备9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[1092] 

[1093] 根据<3-3>中描述的方法,使用<27-2>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,78mg,收率为98%)。

[1094] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ10.04(s,1H),7.84(d,1H),7.77(dd,1H),7.39(d,1H),7.34(d,1H),6.93(dd,1H),6.86(d,1H),4.19(t,2H),3.83(t,2H),3.64(q,2H),2.57(t,2H),2.46(t,2H),2.19-2.24(m,2H),1.27(t,3H)。

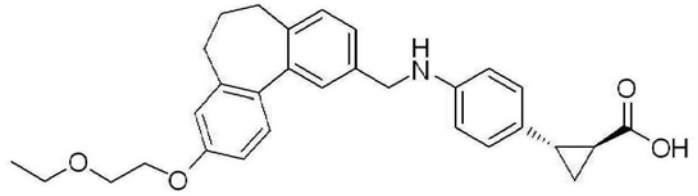
[1095] <28-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1096] 

[1097] 根据<3-4>中描述的方法,使用<28-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,108mg,收率为88%)。

[1098] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.33(d,1H),7.26-7.27(m,1H),7.23-7.24(m,1H),7.19(d,1H),6.93-6.94(m,2H),6.88(dd,1H),6.84(d,1H),6.58-6.59(m,2H),4.33(s,2H),4.13-4.18(m,4H),4.00(br,1H),3.82(t,2H),3.63(q,2H),2.43-2.48(m,5H),2.14-2.18(m,2H),1.77-1.79(m,1H),1.49-1.52(m,1H),1.24-1.28(m,6H),1.21-1.23(m,1H)。

[1099] <28-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1100] 

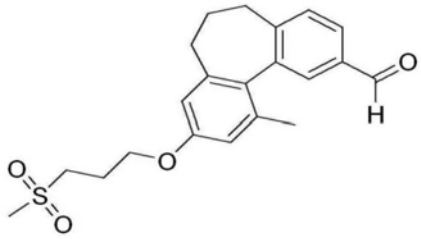
[1101] 根据<3-5>中描述的方法,使用<28-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,94mg,收率为94%)。

[1102] MS m/z 470[M-H]$^-$。

[1103] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δppm 7.32(s,1H),7.23-7.27(m,2H),7.19(d,1H),6.94(d,2H),6.88(dd,1H),6.84(d,1H),6.59(d,2H),4.33(s,2H),4.17(t,2H),3.82(t,2H),3.63(q,2H),2.50-2.53(m,1H),2.44-2.49(m,4H),2.13-2.18(m,2H),1.77-1.80(m,1H),1.56-1.59(m,1H),1.31-1.34(m,1H),1.26(t,3H)。

[1104] 实施例29:制备(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

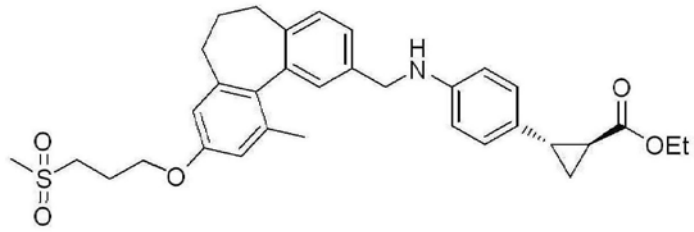
[1105] <29-1>制备11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[1106] 

[1107] 根据<3-3>中描述的方法,使用<7-8>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,100mg,收率为100%)。

[1108] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ10.02(s,1H),7.76-7.77(m,2H),7.40(d,1H),6.75(d,1H),6.64(d,1H),4.16(t,2H),3.28-3.30(m,2H),2.59-2.62(m,1H),2.36-2.45(m,4H),2.31(s,3H),2.19-2.22(m,1H),2.05-2.10(m,2H)。

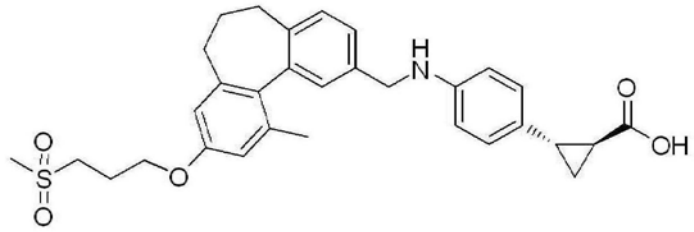
[1109] <29-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1110] 

[1111] 根据<3-4>中描述的方法,使用<29-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,116mg,收率为79%)。

[1112] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.17-7.22(m,3H),6.91(d,2H),6.69(d,1H),6.61(d,1H),6.56(d,2H),4.32(s,2H),4.12-4.16(m,4H),4.00(br,1H),3.25-3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.46-2.50(m,1H),2.39-2.43(m,2H),2.20-2.37(m,4H),2.18(s,3H),1.98-2.03(m,2H),1.74-1.77(m,1H),1.48-1.51(m,1H),1.26(t,3H),1.19-1.22(m,1H)。

[1113] <29-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1114] 

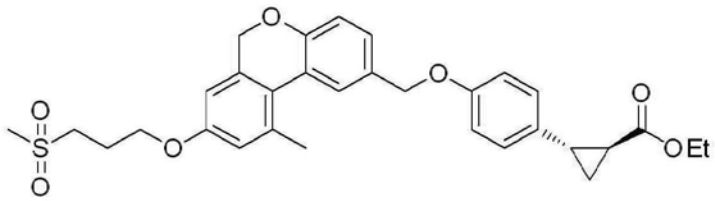
[1115] 根据<3-5>中描述的方法，使用<29-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，100mg，收率为89%)。

[1116] MS m/z 532[M-H]$^-$

[1117] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.15-7.19(m,3H),6.87-6.88(m,2H),6.67-6.68(m,1H),6.59-6.60(m,1H),6.51-6.52(m,1H),4.28(s,2H),4.10-4.12(m,2H),3.25(m,2H),2.94(s,3H),2.45-2.49(m,2H),2.38-2.41(m,1H),2.29-2.35(m,4H),2.18-2.23(m,1H),2.16(s,3H),1.97-2.01(m,2H),1.73-1.75(m,1H),1.52-1.54(m,1H)。

[1118] 实施例30：制备(1S,2S)-2-(4-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

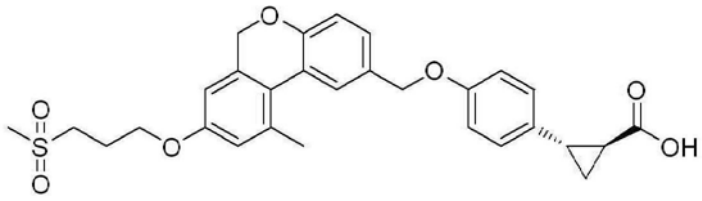
[1119] <30-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1120] 

[1121] 根据<2-16>中描述的方法，使用<9-6>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，132mg，收率为87%)。

[1122] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.74(d,1H),7.24(dd,1H),7.02-7.05(m,3H),6.89-6.92(m,2H),6.75(d,1H),6.59(d,1H),5.04(s,2H),4.92(s,2H),4.12-4.18(m,4H),3.25-3.27(m,2H),2.96(s,3H),2.56(s,3H),2.46-2.50(m,1H),2.34-2.38(m,2H),1.80-1.83(m,1H),1.54-1.57(m,1H),1.23-1.29(m,4H)。

[1123] <30-2>制备(1S,2S)-2-(4-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1124] 

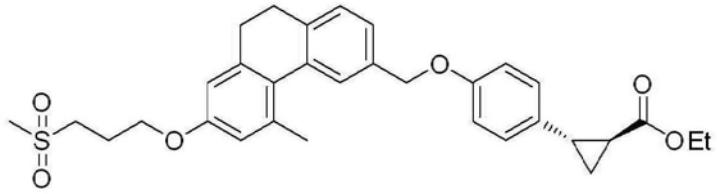
[1125] 根据<1-11>中描述的方法，使用<30-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，105mg，收率为84%)。

[1126] MS m/z 521[M-H]$^-$

[1127] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.73(d,1H),7.23(dd,1H),7.02-7.05(m,3H),6.89-6.92(m,2H),6.47(d,1H),6.58(d,1H),5.03(s,2H),4.91(s,2H),4.13(t,2H),3.24-3.27(m,2H),2.96(s,3H),2.54-2.57(m,4H),2.33-2.37(m,2H),1.80-1.83(m,1H),1.59-1.63(m,1H),1.33-1.36(m,1H)。

[1128] 实施例31：制备(1S,2S)-2-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

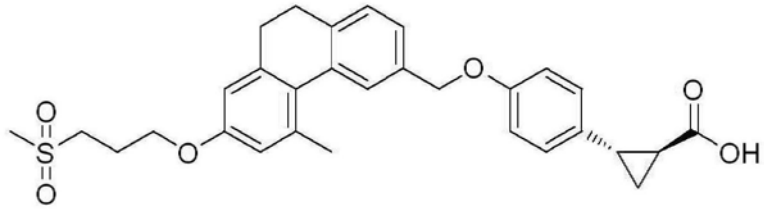
[1129] <31-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1130] 

[1131] 根据<2-16>中描述的方法，使用<11-7>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，93mg，收率为76%)。

[1132] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,1H),7.25-7.27(m,1H),7.21(dd,1H),7.02-7.03(m,2H),6.90-6.92(m,2H),6.69(d,1H),6.66(d,1H),5.07(s,2H),4.13-4.18(m,4H),3.25-3.28(m,2H),2.96(s,3H),2.72(s,4H),2.54(s,3H),2.46-2.48(m,2H),2.34-2.37(m,1H),1.80-1.83(m,1H),1.53-1.56(m,1H),1.23-1.29(m,4H)。

[1133] <31-2>制备(1S,2S)-2-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1134] 

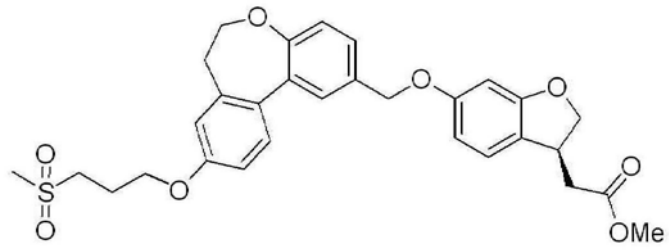
[1135] 根据<1-11>中描述的方法，使用<31-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，73mg，收率为85%)。

[1136] MS m/z 519[M-H]$^-$

[1137] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,1H),7.25-7.27(m,1H),7.22(dd,1H),7.03-7.05(m,2H),6.90-6.92(m,2H),6.69(d,1H),6.66(d,1H),5.07(s,2H),4.14(t,2H),3.25-3.28(m,2H),2.96(s,3H),2.73(s,4H),2.54-2.57(m,4H),2.33-2.38(m,2H),1.81-1.84(m,1H),1.60-1.63(m,1H),1.33-1.36(m,1H)。

[1138] 实施例32：制备(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1139] <32-1>制备(S)-甲基2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

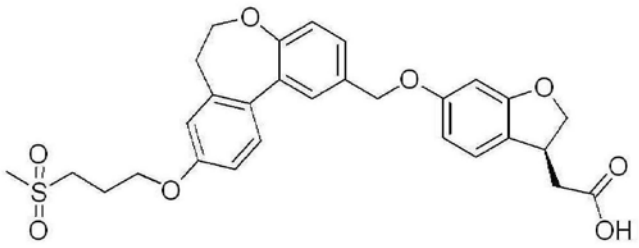
[1140] 

[1141] 根据<1-10>中描述的方法，使用<2-13>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，112mg，收率为83%)。

[1142] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.38(d,1H),7.34(dd,1H),7.12(d,1H),7.04(dd,1H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),6.51(dd,1H),6.48(d,1H),5.03(s,2H),4.76(t,1H),4.56(t,2H),4.27(dd,1H),4.17(t,2H),3.79-3.84(m,1H),3.72(s,3H),3.27-3.29(m,2H),

2.97(s,3H),2.74-2.79(m,3H),2.54-2.59(m,1H),2.35-2.40(m,2H)。

[1143] <32-2>制备(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1144] 

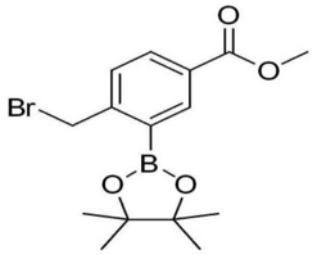
[1145] 根据<1-11>中描述的方法,使用<32-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,90mg,收率为84%)。

[1146] MS m/z 537[M-H]$^-$

[1147] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.38(d,1H),7.34(dd,1H),7.13(d,1H),7.07(d,1H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),6.52(dd,1H),6.49(d,1H),5.03(s,2H),4.77(t,1H),4.56(t,2H),4.30(dd,1H),4.17(t,2H),3.79-3.84(m,1H),3.27-3.29(m,2H),2.97(s,3H),2.77-2.83(m,3H),2.61-2.65(m,1H),2.35-2.40(m,2H)。

[1148] 实施例33:制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

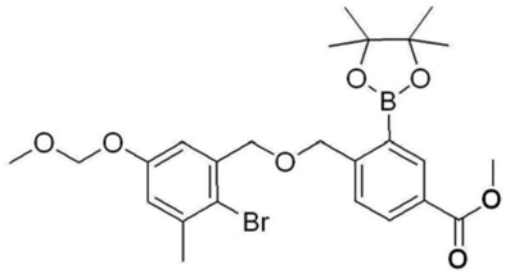
[1149] <33-1>制备甲基4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯

[1150] 

[1151] 根据<1-4>中描述的方法,使用甲基4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯(根据参考文献[Chemical Communications(Cambridge,United Kingdom),2012,vol.48,#34,p.4115-4117]制备)制备标题化合物(白色固体,3.0g,收率为92%)。

[1152] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,1H),8.06(dd,1H),7.46(d,1H),4.91(s,2H),3.93(s,3H),1.38(s,12H)。

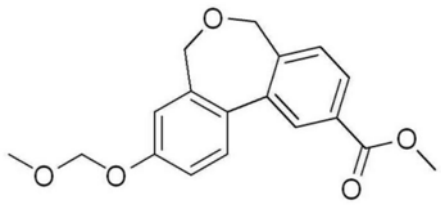
[1153] <33-2>制备甲基4-(((2-溴-5-(甲氧基甲氧基)-3-甲基苄基)氧基)甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯

[1154] 

[1155] 根据<18-4>中描述的方法，使用<19-3>和<33-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，1.75g，收率为47％)。

[1156] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.46(d，1H)，8.10(dd，1H)，7.67(d，1H)，7.11(d，1H)，6.89(d，1H)，5.15(s，2H)，4.96(s，2H)，4.64(s，2H)，3.92(s，3H)，3.46(s，3H)，2.39(s，3H)，1.34(s，13H)。

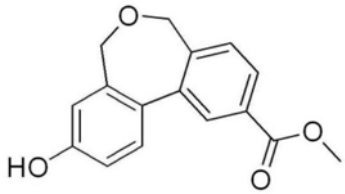
[1157] <33-3>制备甲基9-(甲氧基甲氧基)-11-甲基-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-2-羧酸酯

[1158] 

[1159] 根据<18-5>中描述的方法，使用<33-2>中获得的化合物制备标题化合物(无色油，246mg，收率为23％)。

[1160] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.12(d，1H)，8.03(dd，1H)，7.50(d，1H)，7.05(d，1H)，6.96(d，1H)，5.23(q，2H)，4.51(d，1H)，4.41(d，1H)，4.16(d，1H)，3.97(d，1H)，3.94(s，3H)，3.51(s，3H)，2.43(s，3H)。

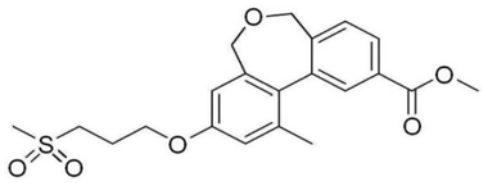
[1161] <33-4>制备甲基9-羟基-11-甲基-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-2-羧酸酯

[1162] 

[1163] 根据<18-6>中描述的方法，使用<33-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，187mg，收率为88％)。

[1164] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.12(d，1H)，8.04(dd，1H)，7.51(d，1H)，6.88(d，1H)，6.78(d，1H)，5.81(s，1H)，4.55(d，1H)，4.38(d，1H)，4.20(d，1H)，3.98(d，1H)，3.95(s，3H)，2.41(s，3H)。

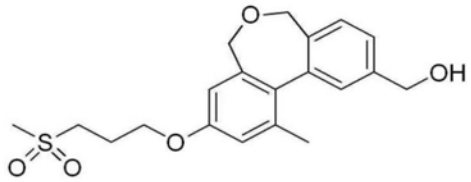
[1165] <33-5>制备甲基11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5，7-二氢二苯并[c，e]氧杂卓-2-羧酸酯

[1166] 

[1167] 根据<1-8>中描述的方法，使用<33-4>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，217mg，收率为82％)。

[1168] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.11(d,1H),8.03(dd,1H),7.50(d,1H),6.90(d,1H),6.81(d,1H),4.51(d,1H),4.39(d,1H),4.20-4.11(m,3H),3.98(d,1H),3.95(s,3H),3.36-3.22(m,2H),2.98(s,3H),2.50-2.33(m,5H)。

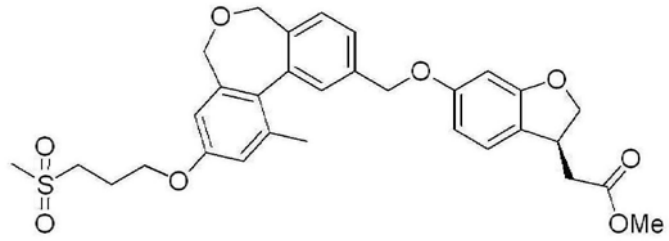
[1169] <33-6>制备(11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲醇

[1170] 

[1171] 根据<1-9>中描述的方法，使用<33-5>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，171mg，收率为85％)。

[1172] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.34(m,3H),6.89(d,1H),6.80(d,1H),4.78(d,2H),4.47(d,1H),4.37(d,1H),4.18(t,2H),4.12(d,1H),4.00(d,1H),3.28(dd,2H),2.98(s,3H),2.47-2.32(m,5H),1.71(t,1H)。

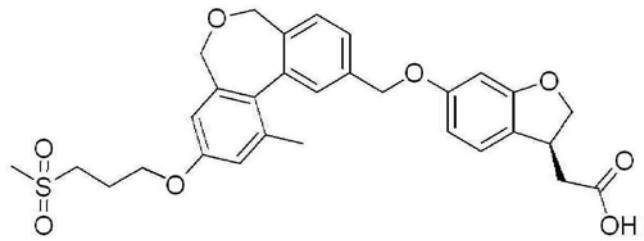
[1173] <33-7>制备甲基2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[1174] 

[1175] 根据<1-10>中描述的方法，使用<33-6>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，25mg，收率为20％)。

[1176] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.51-7.37(m,3H),7.03(d,1H),6.87(d,1H),6.80(d,1H),6.54-6.43(m,2H),5.10(s,2H),4.75(t,1H),4.48(d,1H),4.37(d,1H),4.27(dd,1H),4.19-4.09(m,4H),4.01(d,1H),3.86-3.76(m,1H),3.74(d,3H),3.34-3.22(m,2H),2.98(s,3H),2.75(dd,1H),2.56(dd,1H),2.46-2.28(m,5H),2.04(s,1H),1.26(t,2H)。

[1177] <33-8>制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1178] 

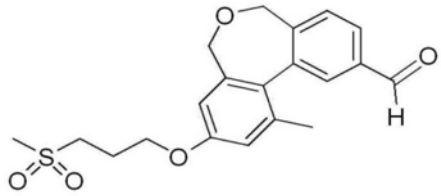
[1179] 根据<1-11>中描述的方法，使用<33-7>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，11mg，收率为46%)。

[1180] MS m/z 551[M-H]⁻。

[1181] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.41(m,2H),7.39(dd,1H),7.05(d,1H),6.86(d,1H),6.78(d,1H),6.49(ddd,1H),6.46(t,1H),5.10(s,2H),4.75(t,1H),4.47(d,1H),4.37(d,1H),4.28(ddd,1H),4.16(t,2H),4.11(dd,1H),4.00(d,1H),3.85-3.75(m,1H),3.30-3.24(m,2H),2.96(s,3H),2.79(dd,1H),2.61(dd,1H),2.40-2.33(m,5H)。

[1182] 实施例34：(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

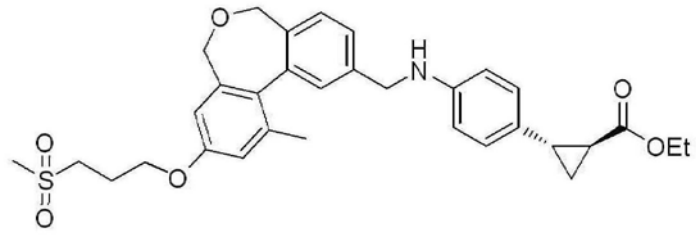
[1183] <34-1>制备11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-甲醛

[1184] 

[1185] 根据<3-3>中描述的方法，使用<33-6>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，57mg，收率为67%)。

[1186] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.10(s,1H),7.94(d,1H),7.88(dd,1H),7.61(d,1H),6.92(d,1H),6.82(d,1H),4.54(d,1H),4.41(d,1H),4.23-4.10(m,3H),3.99(d,1H),3.36-3.23(m,2H),2.98(s,3H),2.49-2.30(m,5H)。

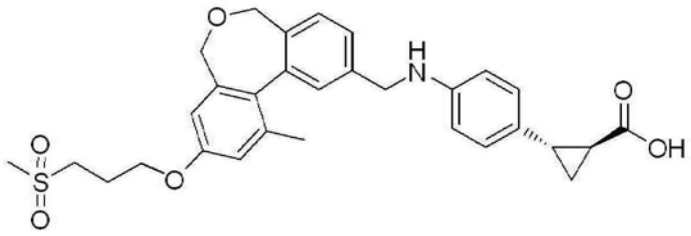
[1187] <34-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1188] 

[1189] 根据<3-4>中描述的方法，使用<34-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体，67mg，收率为78%)。

[1190] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.30(m,3H),6.92(d,2H),6.85(d,1H),6.78(d,1H),6.57(d,2H),4.46(d,1H),4.40(s,2H),4.36(d,1H),4.23-4.05(m,6H),3.99(d,1H),3.27(dd,2H),2.97(s,3H),2.49-2.31(m,3H),2.29(s,3H),1.84-1.72(m,1H),1.55-1.46(m,1H),1.32-1.16(m,4H)。

[1191] <34-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1192] 

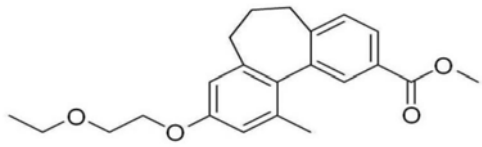
[1193] 根据<3-5>中描述的方法,使用<34-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,11mg,收率为46%)。

[1194] MS m/z 534[M-H]⁻。

[1195] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,4H),7.33(dd,2H),6.92(d,4H),6.84(d,2H),6.77(d,2H),6.59-6.54(m,4H),4.45(d,2H),4.40(s,4H),4.35(d,2H),4.15(t,4H),4.09(d,2H),3.98(d,2H),3.30-3.23(m,4H),2.96(s,6H),2.52-2.48(m,2H),2.38-2.35(m,4H),2.27(s,6H),1.78-1.75(m,2H),1.56(dt,3H),1.34-1.28(m,3H),1.28-1.23(m,3H)。

[1196] 实施例35:制备2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

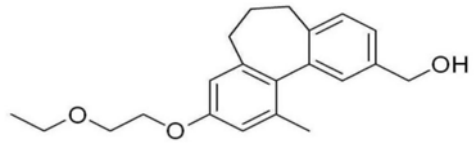
[1197] <35-1>制备甲基9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1198] 

[1199] 根据<3-1>中描述的方法,使用<7-6>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,67mg,收率为86%)。

[1200] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.94(d,1H),7.91(dd,1H),7.29(d,1H),6.78(d,1H),6.68(d,1H),4.16(dd,2H),3.91(s,3H),3.82(dd,2H),3.63(q,2H),2.61-2.14(m,7H),2.08-1.98(m,2H),1.26(t,3H)。

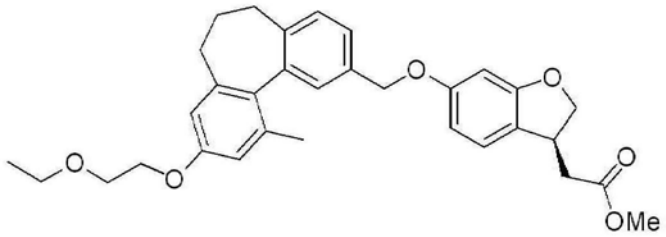
[1201] <35-2>制备(9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[1202] 

[1203] 根据<3-2>中描述的方法,使用<35-1>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,59mg,收率为88%)。

[1204] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.20(m,3H),6.77(d,1H),6.67(d,1H),4.70(s,2H),4.16(dd,2H),3.81(dd,2H),3.62(q,2H),2.53-2.18(m,7H),2.04-1.96(m,2H),1.26(t,3H)。

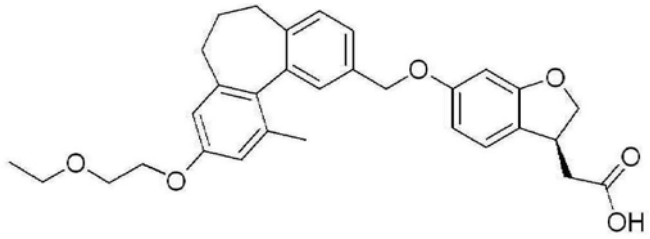
[1205] <35-3>制备甲基2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[1206] 

[1207] 根据<1-10>中描述的方法,使用<35-2>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,80mg,收率为93%)。

[1208] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32-7.18(m,4H),7.02(d,1H),6.76(d,1H),6.67(d,1H),6.48(dd,2H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.26(dd,1H),4.16(t,2H),3.88-3.75(m,3H),3.71(s,3H),3.62(q,2H),2.75(dd,1H),2.59-2.24(m,7H),2.04-1.98(m,2H),1.26(t,4H)。

[1209] <35-4>制备2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1210] 

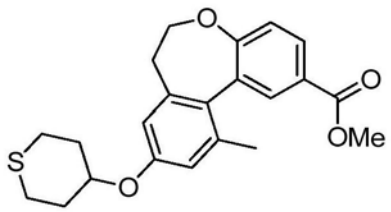
[1211] 根据<1-11>中描述的方法,使用<35-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,56mg,收率为71%)。

[1212] MS m/z 501[M-H]$^-$。

[1213] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.29-7.25(m,2H),7.22(d,1H),7.04(d,1H),6.75(d,1H),6.66(d,1H),6.52-6.48(m,1H),6.46(d,1H),5.03(s,2H),4.75(t,1H),4.32-4.24(m,1H),4.17-4.13(m,2H),3.83-3.77(m,3H),3.61(q,2H),2.79(dd,1H),2.60(dd,1H),2.48(ddd,1H),2.44-2.37(m,1H),2.38-2.31(m,1H),2.31-2.24(m,1H),2.23(d,3H),2.05-1.95(m,2H),1.24(t,4H)。

[1214] 实施例36:制备2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

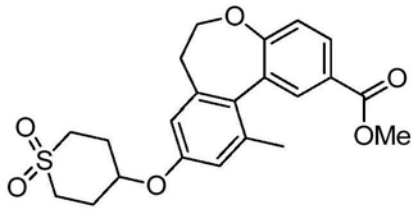
[1215] <36-1>制备甲基11-甲基-9-((四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1216] 

[1217] 将<14-5>中获得的化合物(80mg,0.28mmol)、四氢-2H-噻喃-4-醇(33.1mg,0.28mmol)和三苯基膦(110.2mg,0.42mmol)溶解于THF(2.5mL)中,随后向该溶液中缓慢加入偶氮二甲酸二乙酯(DEAD,191μL,0.42mmol),并在室温下搅拌19小时。浓缩产生的混合物并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,33.7mg,收率为31%)。

[1218] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.97(dd,1H),7.18(d,1H),6.79(d,1H),6.67(d,1H),4.50-4.38(m,3H),3.91(s,3H),3.00-2.92(m,2H),2.87-2.76(m,1H),2.63-2.47(m,3H),2.36(s,3H),2.27-2.17(m,2H),2.12-2.01(m,2H)

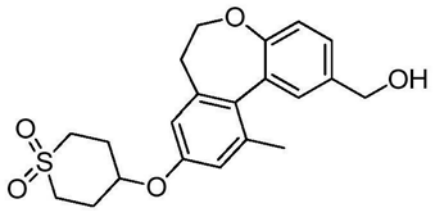
[1219] <36-2>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1220] 

[1221] <36-1>中获得的化合物(71.1mg,0.18mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中,随后在0℃下向该溶液中加入m-CPBA(87.4mg,0.39mmol)。20分钟后,反应混合物在室温下搅拌30分钟。向该混合物中加入$Na_2S_2O_3$水溶液,用二氯甲烷和饱和的硫酸钠水溶液稀释,分离由此形成的各层。水层使用二氯甲烷萃取2次,有机层用Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,94.4mg,收率为99%)。

[1222] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.96(dd,1H),7.16(d,1H),6.77(d,1H),6.67(d,1H),4.71(m,1H),4.50-4.45(m,2H),3.92(s,3H),3.50-3.39(m,2H),2.95(m,2H),2.88-2.77(m,1H),2.52(m,3H),2.40(m,2H),2.37(s,3H)

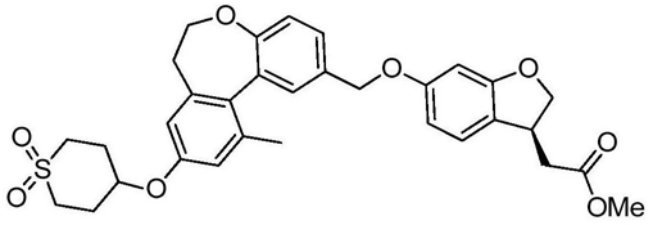
[1223] <36-3>制备4-((2-(羟基甲基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-9-基)氧基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1224] 

[1225] 根据<1-9>中描述的方法,使用<36-2>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,87.0mg,收率为99%)。

[1226] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32(s,1H),7.27(d,1H),7.13(d,1H),6.80(d,1H),6.71(d,1H),4.71(m,3H),4.43-4.39(m,2H),3.49-3.43(m,2H),2.94(m,2H),2.87-2.76(m,1H),2.54-2.42(m,3H),2.38(m,2H),2.37(s,3H),1.78(t,1H)

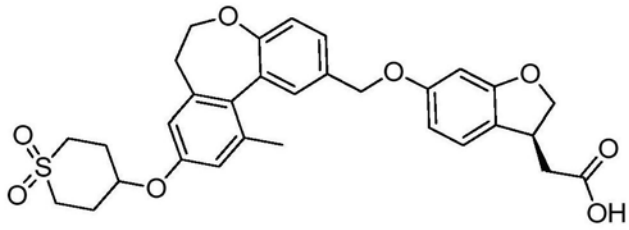
[1227] <36-4>制备甲基2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1228] 

[1229] 根据<1-10>中描述的方法,使用<36-3>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,114.4mg,收率为88%)。

[1230] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34(m,2H),7.15(d,1H),7.02(d,1H),6.79(d,1H),6.71(d,1H),6.48(m,2H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.70(m,1H),4.41(m,2H),4.26(dd,1H),3.81(m,1H),3.72(s,3H),3.44(m,2H),2.94(m,2H),2.87-2.70(m,2H),2.60-2.47(m,4H),2.38(m,2H),2.31(s,3H)。

[1231] <36-5>制备2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1232] 

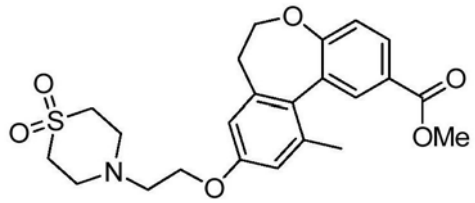
[1233] 根据<1-11>中描述的方法,使用<36-4>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,93.3mg,收率为83%)。

[1234] MS m/z 563[M-H]$^-$。

[1235] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.35(m,2H),7.17(d,1H),7.07(d,1H),6.80(d,1H),6.72(d,1H),6.54-6.48(m,2H),5.05(s,2H),4.77(t,1H),4.71(m,1H),4.42(m,2H),4.29(dd,1H),3.82(m,1H),3.45(m,2H),2.96(m,2H),2.84(m,1H),2.79(d,1H),2.62(dd,1H),2.55-2.49(m,3H),2.39(m,2H),2.32(s,3H)。

[1236] 实施例37:制备2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-二氧硫代吗啉)乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

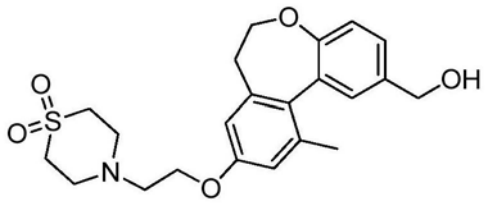
[1237] <37-1>制备甲基9-(2-(1,1-二氧硫代吗啉)乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1238] 

[1239] 将<14-5>中获得的化合物(80mg,0.28mmol)、4-(2-羟乙基)硫代吗啉1,1-二氧化物(50.4mg,0.28mmol)和三苯基膦(110.2mg,0.42mmol)溶解于THF(2.5mL)中,随后向该溶液中缓慢加入偶氮二甲酸二乙酯(DEAD,191μL,0.42mmol),并在室温下搅拌19小时。浓缩产生的混合物并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,57.5mg,收率为46%)。

[1240] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.97(dd,1H),7.18(d,1H),6.79(d,1H),6.67(d,1H),4.49-4.44(m,2H),4.27(t,2H),3.90(s,3H),3.17(m,4H),3.08(m,4H),3.00(t,2H),2.80(m,1H),2.50(m,1H),2.36(s,3H)

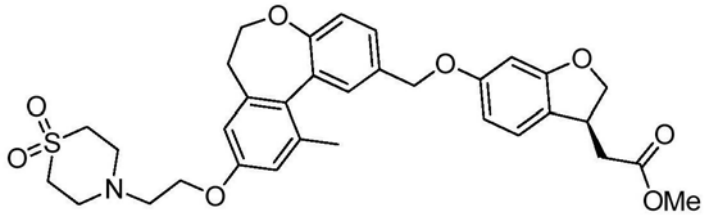
[1241] <37-2>制备4-(2-((2-(羟基甲基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-9-基)氧基)乙基)硫代吗啉1,1-二氧化物

[1242] 

[1243] 根据<1-9>中描述的方法，使用<37-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，93.6mg，收率为75%)。

[1244] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.31(s,1H),7.29(dd,1H),7.14(d,1H),6.77(d,1H),6.68(d,1H),4.71(d,1H),4.40(m,2H),4.14(t,2H),3.18(m,4H),3.09(m,4H),3.01(t,2H),2.81(m,1H),2.48(m,1H),2.38(s,3H),1.65(s,1H)。

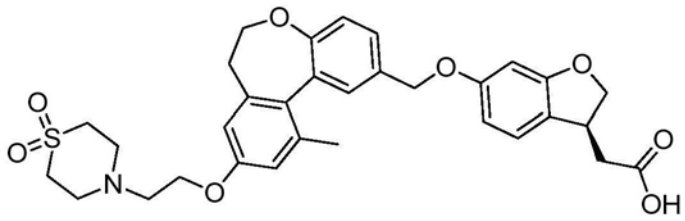
[1245] <37-3>制备甲基2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-二氧硫代吗啉)乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1246] 

[1247] 根据<1-10>中描述的方法，使用<37-2>中获得的化合物制备标题化合物(无色油，120.2mg，收率为88%)。

[1248] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.32(m,2H),7.15(d,1H),7.02(d,1H),6.76(d,1H),6.66(d,1H),6.51-6.46(m,2H),5.03(s,2H),4.75(t,1H),4.41(m,2H),4.26(dd,1H),4.13(t,2H),3.80(m,1H),3.72(s,3H),3.18(m,4H),3.08(m,4H),3.00(t,2H),2.83(m,1H),2.74(dd,1H),2.54(dd,1H),2.48(dd,1H),2.32(s,3H)。

[1249] <37-4>制备2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-二氧硫代吗啉)乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1250] 

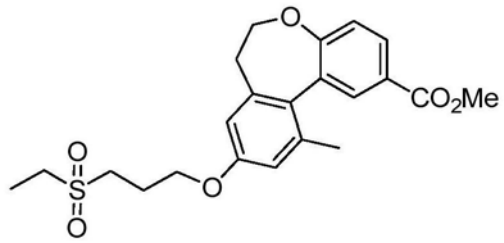
[1251] 根据<1-11>中描述的方法，使用<37-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，81.1mg，收率为68%)。

[1252] MS m/z 592[M-H]$^-$。

[1253] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.33(m,2H),7.16(d,1H),7.06(d,1H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),6.52-6.47(m,2H),5.04(s,2H),4.77(t,1H),4.41(m,2H),4.29(dd,1H),4.14(t,2H),3.80(m,1H),3.20(m,4H),3.11(m,4H),3.02(t,2H),2.87(m,1H),2.80(dd,1H),2.61(dd,1H),2.49(dd,1H),2.32(s,3H)。

[1254] 实施例38：制备2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

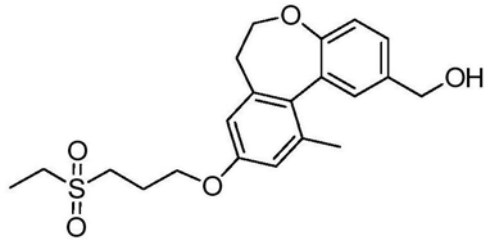
[1255] <38-1>制备甲基9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1256] 

[1257] 向<14-5>中获得的化合物(160mg,0.56mmol)和1-氯-3-(乙基磺酰基)丙烷(根据参考文献[US 2009/270355A1]制备;162mg,0.95mmol)溶解于DMF(1.87mL)中获得溶液中加入K_2CO_3(201mg,1.46mmol)和KI(19mg,0.112mmol),接着在90℃下搅拌5小时。反应混合物冷却至室温并用EtOAc萃取。收集有机层并用$MgSO_4$干燥。减压浓缩产生的滤液,并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,165mg,收率为70%)。

[1258] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.98(dd,2H),7.18(d,1H),6.78(d,1H),6.68(d,1H),4.54-4.38(m,2H),4.16(t,2H),3.92(s,3H),3.27-3.16(m,2H),3.06(q,2H),2.87-2.74(m,1H),2.57-2.30(m,6H),1.46(t,3H)。

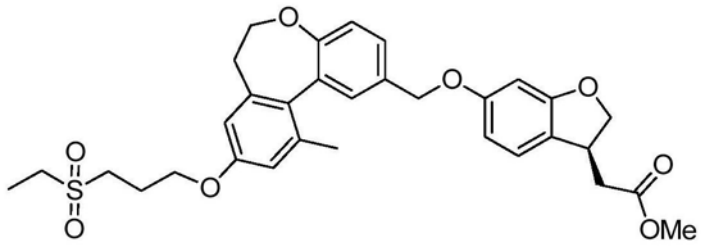
[1259] <38-2>制备(9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲醇

[1260] 

[1261] 根据<1-9>中描述的方法,使用<38-1>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,129mg,收率为84%)。

[1262] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.26(m,2H),7.14(d,1H),6.77(d,1H),6.69(d,1H),4.72(d,2H),4.44-4.36(m,2H),4.15(t,2H),3.28-3.15(m,2H),3.05(q,2H),2.80(m,1H),2.49(m,1H),2.41-2.29(m,5H),1.64(t,1H),1.45(t,3H)。

[1263] <38-3>制备甲基2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

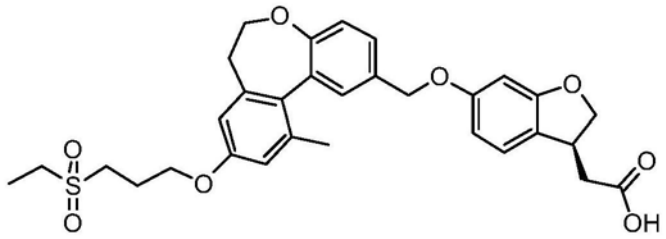
[1264] 

[1265] 根据<1-10>中描述的方法,使用<38-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,58.7mg,收率为56%)。

[1266] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.29(m,2H),7.15(d,1H),7.03(d,1H),6.76(d,1H),

6.68(d,1H),6.52-6.42(m,2H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.49-4.35(m,2H),4.27(dd,1H),4.15(t,2H),3.81(m,1H),3.72(s,3H),3.27-3.14(m,2H),3.05(q,2H),2.83(m,1H),2.75(dd,1H),2.63-2.42(m,2H),2.36(m,2H),2.31(s,3H),1.45(t,3H)。

[1267] <38-4>制备2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1268] 

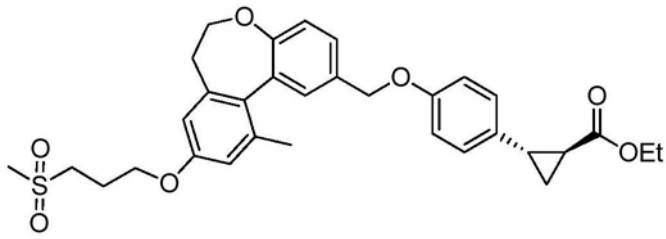
[1269] 根据<1-11>中描述的方法,使用<38-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,49.2mg,收率为87%)。

[1270] MS m/z 565[M-H]⁻。

[1271] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.30(m,2H),7.15(d,1H),7.06(d,1H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),6.54-6.44(m,2H),5.04(s,2H),4.77(t,1H),4.46-4.36(m,2H),4.29(dd,1H),4.15(t,2H),3.81(m,1H),3.27-3.16(m,2H),3.05(q,2H),2.92-2.75(m,2H),2.62(dd,1H),2.51(m,1H),2.36(m,2H),2.31(s,3H),1.45(t,3H)。

[1272] 实施例39:制备(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

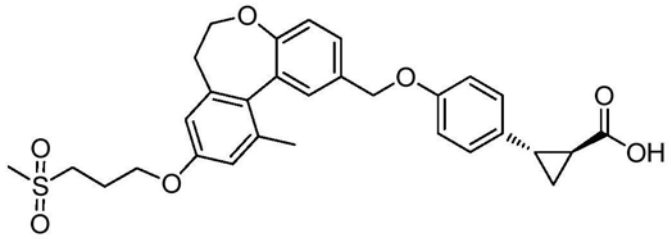
[1273] <39-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1274] 

[1275] 根据<2-16>中描述的方法,使用<14-7>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,66mg,收率为45%)。

[1276] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.31(m,2H),7.15(d,1H),7.03(d,2H),6.89(d,2H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),5.06(s,2H),4.45-4.37(m,2H),4.22-4.09(m,4H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.92-2.74(m,1H),2.55-2.33(m,4H),2.31(s,3H),1.82(m,1H),1.55(m,1H),1.28(t,3H),1.25(m,1H)。

[1277] <39-2>制备(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1278] 

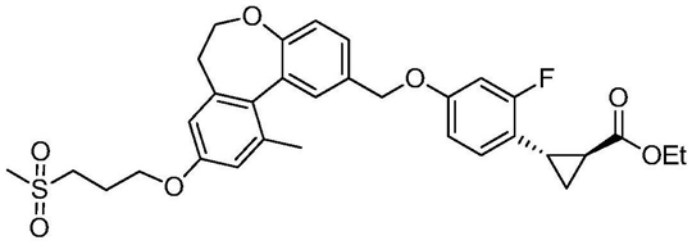
[1279] 根据<1-11>中描述的方法，使用<39-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，54.6mg，收率为85％)。

[1280] MS m/z 535[M-H]⁻。

[1281] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.31(m,2H),7.16(d,1H),7.05(d,2H),6.90(d,2H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),5.06(s,2H),4.46-4.37(m,2H),4.15(t,2H),3.34-3.22(m,2H),2.97(s,3H),2.91-2.74(m,1H),2.61-2.32(m,4H),2.31(s,3H),1.91-1.78(m,1H),1.60(m,1H),1.42-1.32(m,1H)。

[1282] 实施例40：制备(1S,2S)-2-(2-氟-4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

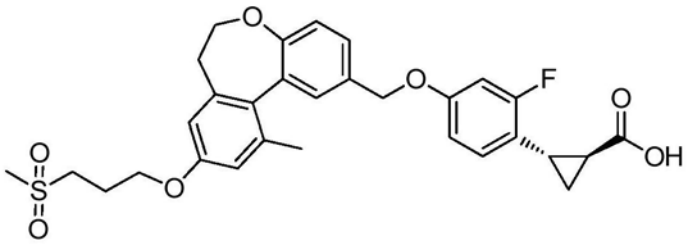
[1283] <40-1>制备(1S,2S)-乙基2-(2-氟-4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1284] 

[1285] 将<14-7>中获得的化合物(98.9mg，0.26mmol)、(1S,2S)-乙基2-(2-氟-4-羟基苯基)环丙基羧酸酯(56mg，0.267mmol)和三丁基膦(97.4μL，0.39mmol)溶解于THF(1.73mL)中，随后向该溶液中缓慢加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(98.4mg，0.39mmol)，并在室温下搅拌1.5小时。浓缩如上获得的混合物并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色泡沫，122.2mg，收率为81％)。

[1286] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.29(m,2H),7.16(d,1H),6.87(d,1H),6.77(d,1H),6.71-6.62(m,3H),5.04(s,2H),4.49-4.36(m,2H),4.23-4.08(m,4H),3.32-3.20(m,2H),2.97(s,3H),2.82(m,1H),2.61-2.44(m,2H),2.43-2.33(m,2H),2.31(s,3H),1.91-1.78(m,1H),1.60-1.49(m,1H),1.33-1.23(m,4H)。

[1287] <40-2>制备(1S,2S)-2-(2-氟-4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1288] 

[1289] 根据<1-11>中描述的方法，使用<40-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡

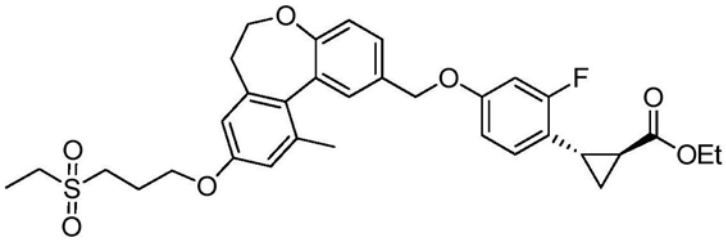
沫,119.7mg,收率为102%)。

[1290] MS m/z 553[M-H]⁻。

[1291] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.29(m,2H),7.16(d,1H),6.88(d,1H),6.77(d,1H),6.71-6.64(m,3H),5.05(s,2H),4.49-4.35(m,2H),4.15(t,2H),3.33-3.21(m,2H),2.97(s,3H),2.83(m,1H),2.62(m,1H),2.50(m,1H),2.38(m,2H),2.31(s,3H),1.91-1.80(m,1H),1.68-1.56(m,1H),1.40(m,1H)。

[1292] 实施例41:制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸

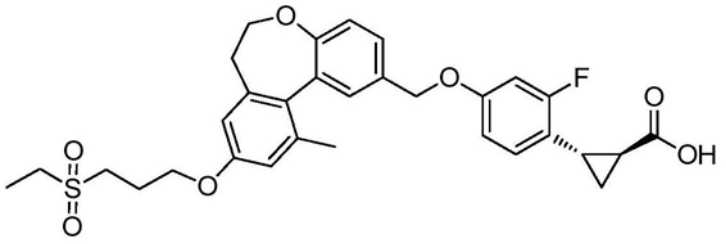
[1293] <41-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸酯

[1294] 

[1295] 根据<40-1>中描述的方法,使用<38-2>中获得的化合物制备标题化合物(灰白色泡沫,81.9mg,收率为91.5%)。

[1296] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.29(m,2H),7.16(d,1H),6.88(d,1H),6.77(d,1H),6.72-6.62(m,3H),5.04(s,2H),4.45-4.39(m,2H),4.25-4.06(m,4H),3.27-3.14(m,2H),3.05(q,2H),2.82(m,1H),2.62-2.44(m,2H),2.43-2.32(m,2H),2.31(s,3H),1.91-1.80(m,1H),1.60-1.50(m,1H),1.45(t,3H),1.27(m,4H)。

[1297] <41-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸

[1298] 

[1299] 根据<1-11>中描述的方法,使用<41-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,56.5mg,收率为71%)。

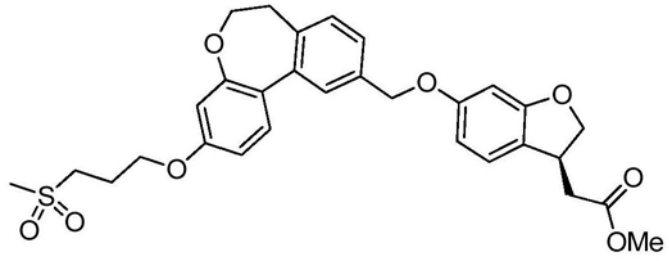
[1300] MS m/z 567[M-H]⁻。

[1301] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.30(m,2H),7.16(d,1H),6.88(d,1H),6.76(d,1H),6.71-6.65(m,3H),5.05(s,2H),4.47-4.37(m,2H),4.14(t,2H),3.26-3.15(m,2H),3.05(q,2H),2.91-2.75(m,1H),2.64(m,1H),2.52(m,1H),2.34(m,2H),2.31(s,3H),1.85(m,1H),1.67-1.56(m,1H),1.45(t,3H),1.41-1.33(m,1H)。

[1302] 实施例42:制备(S)-2-(6-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1303] <42-1>制备(S)-甲基2-(6-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]

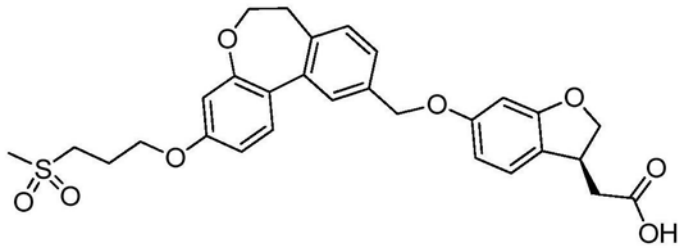
氧杂卓-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1304] 

[1305] 根据<1-10>中描述的方法,使用<21-10>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,42mg,收率为65.5%)。

[1306] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.44(s,1H),7.38-7.28(m,3H),7.03(d,1H),6.78(dd,1H),6.69(d,1H),6.56-6.43(m,2H),5.05(s,2H),4.76(t,1H),4.57(t,2H),4.27(dd,1H),4.15(t,2H),3.93-3.75(m,1H),3.72(s,3H),3.38-3.18(m,2H),2.97(s,3H),2.82(t,2H),2.76(dd,1H),2.56(dd,1H),2.47-2.27(m,2H)。

[1307] <42-2>制备(S)-2-(6-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1308] 

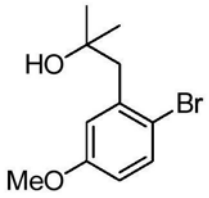
[1309] 根据<1-11>中描述的方法,使用<42-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色固体,32mg,收率为78.2%)。

[1310] MS m/z 537[M-H]$^-$。

[1311] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.44(s,1H),7.36-7.27(m,3H),7.07(d,1H),6.78(dd,1H),6.69(d,1H),6.54-6.46(m,2H),5.06(s,2H),4.77(t,1H),4.56(t,2H),4.29(dd,1H),4.15(t,2H),3.89-3.75(m,1H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.87-2.75(m,3H),2.62(dd,1H),2.37(m,2H)。

[1312] 实施例43:制备(S)-2-(6-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

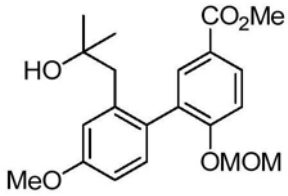
[1313] <43-1>制备1-(2-溴-5-甲氧基苯基)-2-甲基丙-2-醇

[1314] 

[1315] 向溶解于CH_3CN(50mL)的1-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙-2-醇(根据参考文献[Bioorg.Med.Chem.Lett.,2012,vol.22,p.1130-1135]制备;1.98g,10.98mmol)中加入N-溴代琥珀酰亚胺(1.95g,10.98mmol),并在室温下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,1.826g,收率为64%)。

[1316] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.45(d,1H),6.91(d,1H),6.68(dd,1H),3.79(s,3H),2.97(s,2H),1.29(s,6H)。

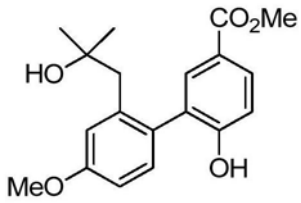
[1317] <43-2>制备甲基2'-(2-羟基-2-甲基丙基)-4'-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸酯

[1318] 

[1319] 向<43-1>(1.63g,6.301mmol)和<2-6>(2.03g,6.301mmol)中各自获得的化合物溶于1,4-二噁烷(30mL)的溶液中加入K_2CO_3(2.61g,18.903mmol),并用氮气置换。向混合物中加入Pd(dppf)Cl_2•MC(257mg,0.315mmol),并在90℃反应13小时。反应混合物冷却至室温,加入蒸馏水和盐水,随后使用EtOAc萃取。有机层用$MgSO_4$干燥,减压浓缩,并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,2.25g,收率为96%)。

[1320] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.00(dd,1H),7.85(d,1H),7.22(d,1H),7.11(d,1H),6.97(d,1H),6.85(dd,1H),5.21-5.07(m,2H),3.88(s,3H),3.85(s,3H),3.38(s,2H),2.88-2.55(m,2H),1.03(s,3H),0.99(s,3H)。

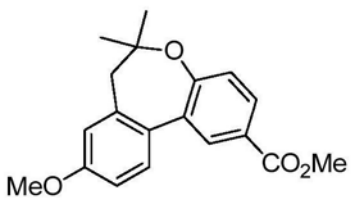
[1321] <43-3>制备甲基2-羟基-2'-(2-羟基-2-甲基丙基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸酯

[1322] 

[1323] 向<43-2>中获得的化合物(2.24g,6.780mmol)溶于MeOH(35mL)的溶液中加入对-甲基苯磺酸一水合物(3.87g,20.341mmol),并在室温下搅拌19小时。向反应混合物加入蒸馏水并通过加入饱和的$NaHCO_3$水溶液中和。收集使用CH_2Cl_2萃取过的有机层,用$MgSO_4$干燥,减压浓缩,并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色泡沫,1.35g,收率为68%)。

[1324] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.94(dd,1H),7.79(d,1H),7.14(d,1H),7.00(d,1H),6.97(d,1H),6.89(dd,1H),6.40(br s,1H),3.87(s,3H),3.85(s,3H),2.85-2.52(m,2H),1.12(s,6H)。

[1325] <43-4>制备甲基9-甲氧基-6,6-二甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

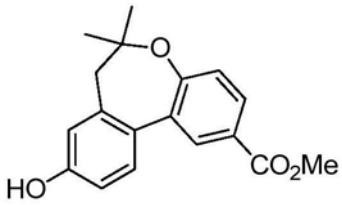
[1326] 

[1327] 向<43-3>中获得的化合物(1.35g,4.086mmol)溶于THF(40mL)的溶液中连续地加入PBu_3(1.5mL,6.129mmol)和1,1′-(偶氮二羰基)二哌啶(1.547g,6.129mmol),随后在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物减压浓缩,并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡

沫,767mg,收率为60%)。

[1328] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.11(d,1H),7.96(dd,1H),7.44(d,1H),7.07(d,1H),6.94(dd,1H),6.80(d,1H),3.92(s,3H),3.87(s,3H),2.59(s,2H),1.42(s,6H)。

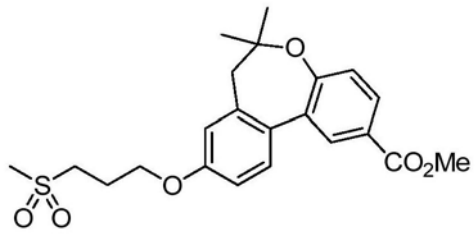
[1329] <43-5>制备甲基9-羟基-6,6-二甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1330] 

[1331] 在0℃向<43-4>中获得的化合物(784mg,2.510mmol)溶于CH2Cl2(20mL)的溶液中缓慢地逐滴加入BBr_3(1.0M CH_2Cl_2溶液,4.4mL,4.380mmol)。在相同的温度下,混合物搅拌2.5小时,并缓慢地逐滴加入MeOH。随后,混合物加入蒸馏水,使用CH_2Cl_2萃取,收集有机层并用$MgSO_4$干燥。滤液减压浓缩并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,377mg,收率为50%)。

[1332] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.11(d,1H),7.96(dd,1H),7.37(d,1H),7.07(d,1H),6.87(dd,1H),6.75(d,1H),5.11(s,1H),3.93(s,3H),2.56(s,2H),1.42(s,6H)。

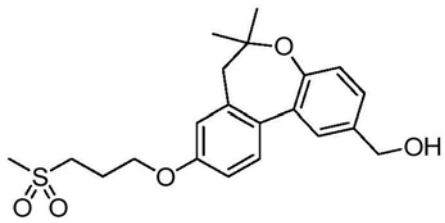
[1333] <43-6>制备甲基6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1334] 

[1335] 根据<1-8>中描述的方法,使用<43-5>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,137mg,收率为88%)。

[1336] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.10(d,1H),7.97(dd,1H),7.44(d,1H),7.07(d,1H),6.92(dd,1H),6.78(d,1H),4.18(t,2H),3.92(s,3H),3.34-3.21(m,2H),2.97(s,3H),2.58(s,2H),2.45-2.30(m,2H),1.42(s,6H)。

[1337] <43-7>制备(6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲醇

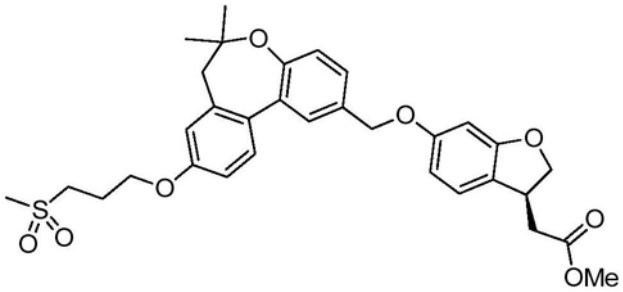
[1338] 

[1339] 根据<1-9>中描述的方法,使用<43-6>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,105mg,收率为83%)。

[1340] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40(s,1H),7.38(d,1H),7.27(d,1H),7.02(d,1H),6.88(dd,1H),6.77(d,1H),4.71(d,2H),4.14(t,2H),3.34-3.19(m,2H),2.95(s,3H),2.55(s,

2H),2.46-2.23(m,2H),1.91(t,1H),1.40(s,6H)。

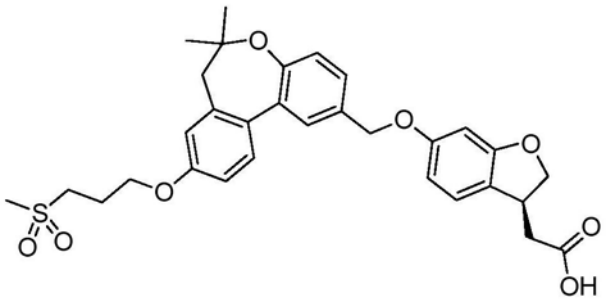
[1341] <43-8>制备(S)-甲基2-(6-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1342] 

[1343] 根据<1-10>中描述的方法,使用<43-7>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,141mg,收率为90%)。

[1344] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,1H),7.39(d,1H),7.33(dd,1H),7.04(dd,2H),6.89(dd,1H),6.78(d,1H),6.57-6.41(m,2H),5.02(s,2H),4.76(t,1H),4.27(dd,1H),4.17(t,2H),3.91-3.75(m,1H),3.72(s,3H),3.39-3.20(m,2H),2.97(d,3H),2.76(dd,1H),2.65-2.47(m,3H),2.47-2.27(m,2H),1.41(s,6H)。

[1345] <43-9>制备(S)-2-(6-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1346] 

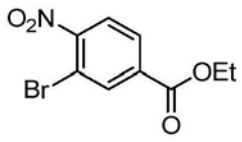
[1347] 根据<1-11>中描述的方法,使用<43-8>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,126mg,收率为92%)。

[1348] MS m/z 565[M-H]$^-$。

[1349] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,1H),7.39(d,1H),7.33(dd,1H),7.09-7.02(m,2H),6.89(dd,1H),6.78(d,2H),6.56-6.42(m,2H),5.03(s,2H),4.77(t,1H),4.30(dd,1H),4.17(t,2H),3.82(m,1H),3.36-3.21(m,2H),2.97(s,3H),2.82(dd,1H),2.63(dd,1H),2.57(s,2H),2.45-2.29(m,2H),1.41(s,6H)。

[1350] 实施例44:制备(S)-2-(6-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1351] <44-1>制备乙基3-溴-4-硝基苯甲酸酯

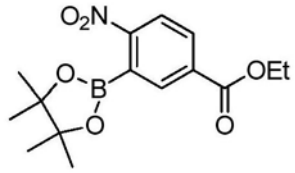
[1352] 

[1353] 乙基4-氨基-3-溴苯甲酸酯(根据参考文献[Journal of the American Chemical

Society,2002,vol.124,p.5350-5364]制备;2.20g,9.01mmol)溶解于CF_3CO_2H(40mL)中,向所述溶液中加入过氧化氢(5.67mL,30%水溶液,50.0mmol),并在60℃下搅拌15小时。浓缩反应混合物,使用EtOAc稀释,用2N NaOH的水溶液、$NaHCO_3$的水溶液和盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩。如上获得的剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡黄色固体,1.94g,收率为79%)。

[1354] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.39(s,1H),8.10(d,1H),7.85(d,1H),4.44(q,2H),1.43(t,3H)。

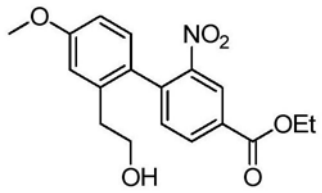
[1355] <44-2>制备乙基-4-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸酯

[1356] 

[1357] <44-1>中获得的化合物(820mg,2.99mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.14g,4.49mmol)溶解于1,4-二噁烷(16mL)中。向该混合物中加入乙酸钾(881mg,8.89mmol)以及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷的复合物(122mg,0.15mmol),随后用氮气置换。混合物在90℃下搅拌15小时,冷却至室温并用盐水稀释。随后,混合物使用EtOAc萃取,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。如上获得的剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡黄色固体,610mg,收率为64%)。

[1358] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δδ8.21-8.18(m,3H),4.44(q,2H),1.44(s,12H),1.42(t,3H)。

[1359] <44-3>制备乙基2'-(2-羟乙基)-4'-甲氧基-2-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸酯

[1360] 

[1361] <44-2>中获得的化合物(432mg,1.87mmol)和<2-2>中获得的化合物(600mg,1.87mmol)溶解于1,4-二噁烷(8mL)中,向该溶液中加入K_2CO_3(775g,5.61mmol)并用氮气置换。随后,向该混合物加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷的复合物(76mg,0.093mmol),在90℃下搅拌15小时。反应混合物冷却至室温,加入饱和的NH_4Cl水溶液,并使用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。如上获得的滤液使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡褐色油,379mg,收率为59%)。

[1362] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,1H),8.04(s,1H),7.94(d,1H),7.03(d,1H),6.92(s,1H),6.82(dd,1H),4.44-4.40(m,2H),3.85(s,3H),3.70(q,2H),2.81-2.76(m,1H),2.69-2.65(m,1H),1.47(t,1H),1.41(t,3H)。

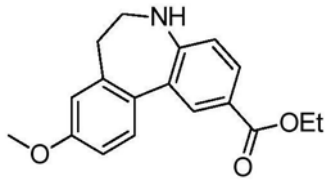
[1363] <44-4>制备乙基2'-(2-溴乙基)-4'-甲氧基-2-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸酯

[1364] 

[1365] <44-3>中获得的化合物(370mg,1.07mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,在0℃下向该溶液中加入三苯基膦(463mg,1.77mmol)、吡啶(0.51mL,6.21mmol)和四溴甲烷(532mg,1.61mmol)。反应混合物在室温下搅拌5小时,减压浓缩,并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡黄色油,405mg,收率为93%)。

[1366] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.18(d,1H),8.04(s,1H),7.96(d,1H),7.03(d,1H),6.89(s,1H),6.83(dd,1H),4.45-4.41(m,2H),3.85(s,3H),3.42(t,2H),3.07-3.03(m,1H),2.93-2.88(m,1H),1.41(t,3H)。

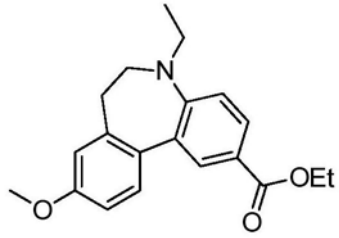
[1367] <44-5>制备乙基9-甲氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-羧酸酯

[1368] 

[1369] <44-4>中获得的化合物(400mg,0.98mmol)溶解于甲醇(5mL)中,向该溶液中加入10%Pd/C(40mg,0.38mmol),并在氢气氛围下搅拌15小时。反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤,使用EtOAc洗涤,减压浓缩产生的滤液。剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,179mg,收率为61%)。

[1370] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.04(s,1H),7.79(d,1H),7.43(d,1H),6.90(d,1H),6.74(d,1H),6.68(d,1H),4.36(q,2H),3.85(s,3H),3.80(t,2H),2.89(t,2H),1.38(t,3H)。

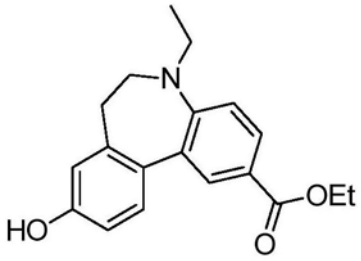
[1371] <44-6>制备乙基5-乙基-9-甲氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-羧酸酯

[1372] 

[1373] <44-5>中获得的化合物(35mg,0.118mmol)溶解于DMF(1mL)中,随后在0℃下缓慢加入NaH(7.06mg,0.177mmol)并搅拌30分钟。向获得的反应混合物中缓慢地加入碘乙烷(14μL,0.177mmol)并在室温下搅拌3小时。在0℃下向反应混合物中加入水并用EtOAc萃取。有机层用硫酸镁干燥,产生的滤液减压浓缩。如上获得的剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,19mg,收率为50%)。

[1374] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.96-7.93(m,2H),7.34(d,1H),7.01(d,1H),6.90(d,1H),6.79(d,1H),4.36(q,2H),3.86(s,1H),3.54(t,2H),3.17(q,2H),2.72(t,2H),1.38(t,3H),1.09(t,3H)。

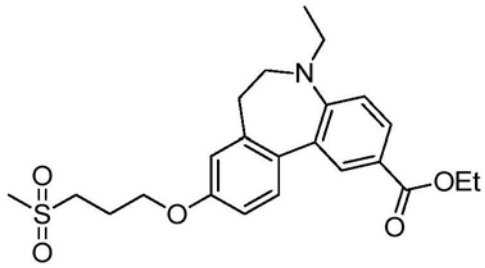
[1375] <44-7>制备乙基5-乙基-9-羟基-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-羧酸酯

[1376] 

[1377] 根据<1-7>中描述的方法,使用<44-6>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,90mg,收率为42%)。

[1378] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.96-7.93(m,2H),7.28(d,1H),7.01(d,1H),6.83(d,1H),6.73(d,1H),5.01(s,1H),4.38(q,2H),3.53(t,2H),3.17(q,2H),2.69(t,2H),1.39(t,3H),1.10(t,3H)。

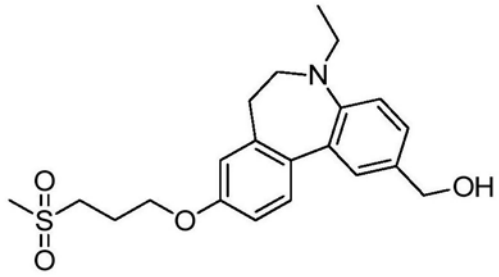
[1379] <44-8>制备乙基5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-羧酸酯

[1380] 

[1381] 根据<1-8>中描述的方法,使用<44-7>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,329mg,收率为85%)。

[1382] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.95-7.93(m,2H),7.34-7.32(m,1H),7.02(d,1H),6.87(dd,1H),6.77(d,1H),4.37(q,1H),4.17(t,2H),3.55-3.52(m,2H),3.29(t,2H),3.17(q,2H),2.97(s,3H),2.72(t,2H),2.37-2.35(m,2H),1.38(t,3H),1.09(t,3H)。

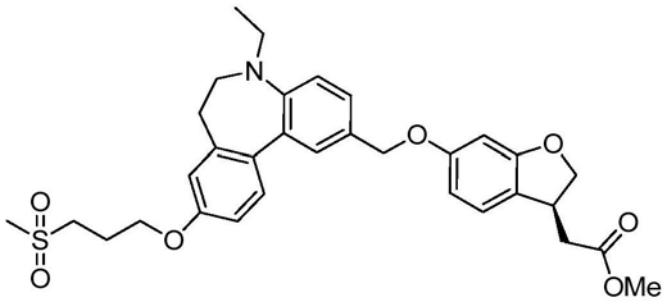
[1383] <44-9>制备(5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲醇

[1384] 

[1385] 根据<1-9>中描述的方法,使用<44-8>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,229mg,收率为80%)。

[1386] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.31-7.29(m,3H),7.04(d,1H),6.86(dd,1H),6.78(d,1H),4.68(d,2H),4.16(t,2H),4.43(t,2H),3.28(t,2H),3.10(q,2H),2.97(s,3H),2.65(t,2H),2.39-2.36(m,2H),1.61(t,1H),1.04(t,3H)。

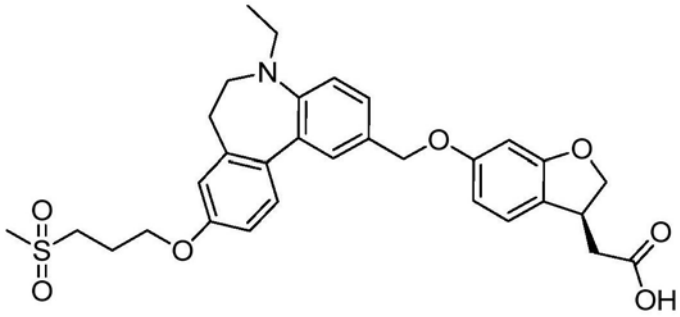
[1387] <44-10>制备(S)-甲基2-(6-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1388] 

[1389] 根据<1-10>中描述的方法,使用<44-9>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,33mg,收率为22%)。

[1390] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.32(m,2H),7.29(d,1H),7.03(d,1H),6.85(dd,1H),6.77(d,1H),6.50(d,1H),6.48(s,1H),4.98(s,2H),4.75(t,2H),4.26(dd,1H),4.14(t,2H),3.83-3.78(m,1H),3.71(s,3H),3.42(t,2H),3.27(t,2H),3.09(q,2H),2.97(s,3H),2.75(dd,1H),2.65(t,2H),2.55(dd,1H),2.38-2.33(m,2H),1.03(t,3H)。

[1391] <44-11>制备(S)-2-(6-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1392] 

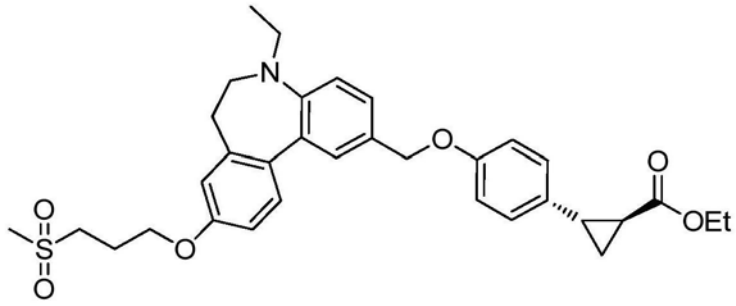
[1393] 根据<1-11>中描述的方法,使用<44-10>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,58mg,收率为92%)。

[1394] MS m/z 565[M-H]$^-$。

[1395] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.34(m,2H),7.30(d,1H),7.05(d,2H),6.85(dd,1H),6.78(d,1H),6.52(d,1H),6.50(s,1H),4.99(s,2H),4.77(t,2H),4.29(dd,1H),4.16(t,2H),3.83-3.80(m,1H),3.45(s,3H),3.28(t,2H),3.10(q,2H),2.97(s,3H),2.80(dd,1H),2.66(t,2H),2.60(dd,1H),2.39-2.35(m,2H),1.75-1.70(m,1H),1.57-1.53(m,1H),1.43-1.39(m,1H),1.04(t,3H)。

[1396] 实施例45:制备(1S,2S)-2-(4-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

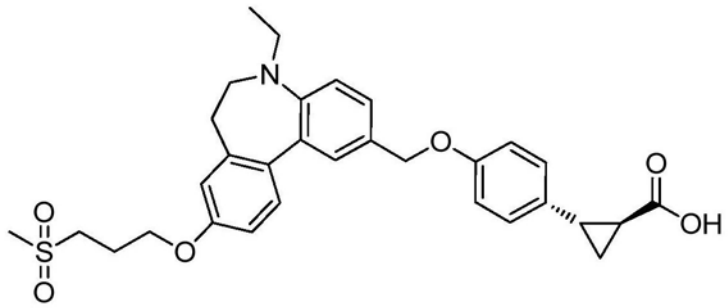
[1397] <45-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1398] 

[1399] 根据<2-16>中描述的方法，使用<44-9>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，98mg，收率为55％)。

[1400] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.34(m,2H),7.30(d,1H),7.04(d,3H),6.91(d,2H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),5.01(s,2H),4.18-4.14(m,4H),3.42(t,2H),3.28(t,2H),3.09(q,2H),2.97(s,3H),2.66(t,2H),2.50-2.46(m,1H),2.39-2.35(m,2H),1.84-1.81(m,1H),1.57-1.54(m,2H),1.29-1.25(m,5H),1.04(t,3H)。

[1401] <45-2>制备(1S,2S)-2-(4-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1402] 

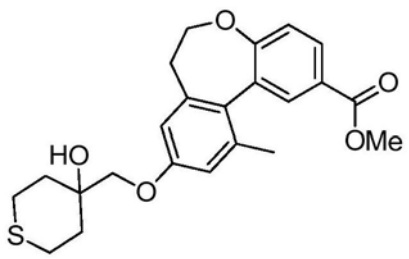
[1403] 根据<1-11>中描述的方法，使用<45-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，69mg，收率为77％)。

[1404] MS m/z 549[M-H]$^-$。

[1405] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.33(m,2H),7.28(d,1H),7.05-7.02(m,3H),6.92(d,2H),6.84(dd,1H),6.78(d,1H),5.01(s,2H),4.14(t,4H),3.42(t,2H),3.27(t,2H),3.08(q,2H),2.96(s,3H),2.66(t,2H),2.57-2.54(m,1H),2.38-2.33(m,2H),1.84-1.81(m,1H),1.62-1.59(m,1H),1.36-1.33(m,1H),1.03(t,3H)。

[1406] 实施例46：制备2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

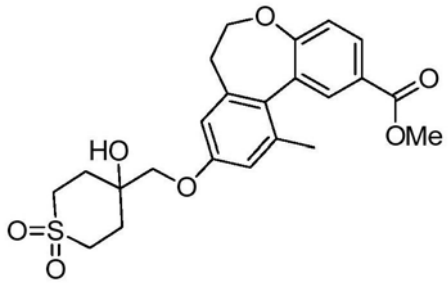
[1407] <46-1>制备甲基9-((4-羟基四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1408] 

[1409] <14-5>中获得的化合物(105.6mg,0.37mmol)溶解于DMF(4mL)中,向该溶液中加入1-氧杂-6-硫杂螺[2.5]辛烷6,6-二氧化物(49.3mg,0.38mmol)和K_2CO_3(77mg,0.56mmol),接着在90℃下搅拌12小时。反应混合物冷却至室温,使用EtOAc稀释,并用饱和的NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,加压浓缩,如上获得的剩余物使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,50.7mg,收率为33%)。

[1410] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.05(d,1H),7.98(dd,1H),7.18(d,1H),6.81(d,1H),6.70(d,1H),4.52-4.42(m,2H),3.92(s,3H),3.82(s,2H),3.11(m,2H),2.88-2.72(m,1H),2.50(m,3H),2.37(s,3H),2.10(m,2H),1.84(m,2H)

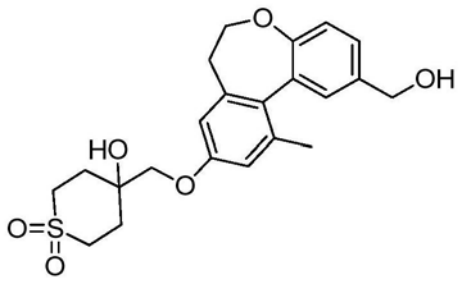
[1411] <46-2>制备甲基9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1412] 

[1413] 根据<36-2>中描述的方法,使用<46-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,84.6mg,收率为92%)。

[1414] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.99(dd,1H),7.19(d,1H),6.81(d,1H),6.70(d,1H),4.50-4.45(m,2H),3.92(s,3H),3.91(s,2H),3.50(m,2H),2.96(m,2H),2.83(m,1H),2.52(m,1H),2.38(s,3H),2.27(m,4H)

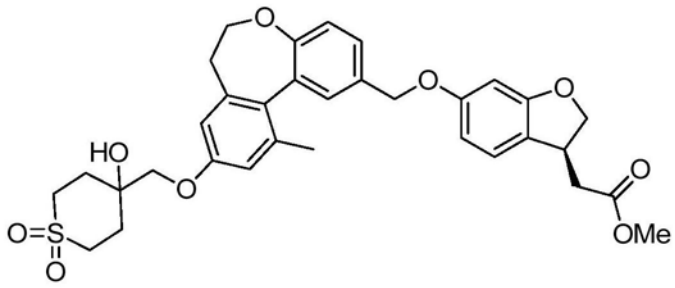
[1415] <46-3>制备4-羟基-4-(((2-(羟基甲基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-9-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1416] 

[1417] 根据<1-9>中描述的方法,使用<46-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,83.9mg,收率为106%)。

[1418] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,1H),7.30(dd,1H),7.14(d,1H),6.79(d,1H),6.71(d,1H),4.71(d,2H),4.40(m,2H),3.90(s,2H),3.55-3.45(m,2H),2.96(m,2H),2.88-2.77(m,1H),2.48(m,1H),2.38(s,3H),2.28(m,4H),1.68(t,1H)

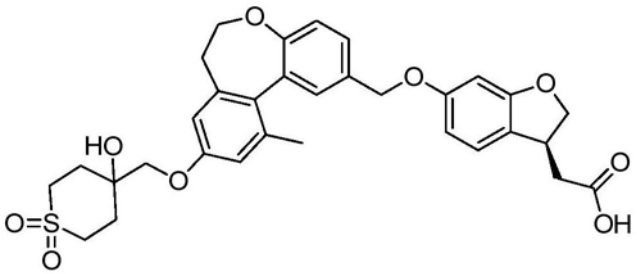
[1419] <46-4>制备甲基2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1420] 

[1421] 根据<1-10>中描述的方法,使用<46-3>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,45.2mg,收率为69%)。

[1422] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35(dd,1H),7.33(d,1H),7.15(d,1H),7.02(d,1H),6.78(d,1H),6.70(d,1H),6.48(dd,1H),6.46(d,1H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.41(m,2H),4.26(dd,1H),3.90(s,2H),3.81(m,1H),3.72(s,3H),3.55-3.45(m,2H),2.95(m,2H),2.84(m,1H),2.75(dd,1H),2.55(dd,1H),2.49(m,1H),2.32(s,3H),2.26(m,4H)。

[1423] <46-5>制备2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1424] 

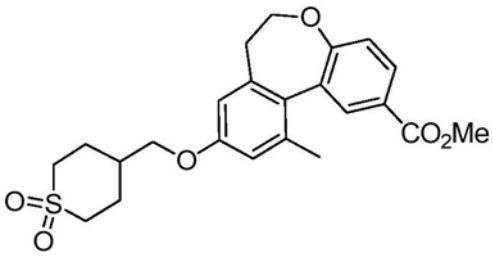
[1425] 根据<1-11>中描述的方法,使用<46-4>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,20.1mg,收率为46%)。

[1426] MS m/z 593[M-H]$^-$。

[1427] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.34(dd,1H),7.33(d,1H),7.15(d,1H),7.06(d,1H),6.78(d,1H),6.70(d,1H),6.49(dd,1H),6.46(d,1H),5.04(s,2H),4.77(t,1H),4.41(m,2H),4.29(dd,1H),3.90(s,2H),3.79(m,1H),3.55-3.44(m,2H),2.95(m,2H),2.85(m,1H),2.80(dd,1H),2.61(dd,1H),2.49(m,1H),2.32(s,3H),2.26(m,4H)

[1428] 实施例47:制备2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1429] <47-1>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

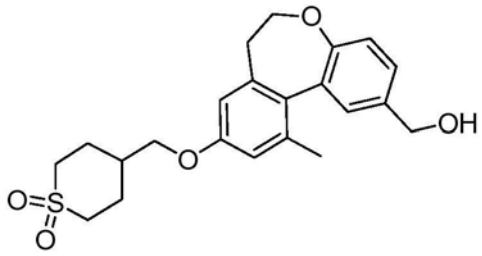
[1430] 

[1431] 向<14-5>中获得的化合物(80mg,0.28mmol)和(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(根据参考文献[Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,

2011,vol.21,p.1748-1753]制备;108mg,0.34mmol)溶解于DMF(1mL)的溶液中加入K_2CO_3(50mg,0.36mmol),接着在90℃下搅拌14小时。反应混合物冷却至室温,加入蒸馏水,并使用EtOAc萃取。有机层用$MgSO_4$干燥。减压浓缩如上获得的滤液并使用硅胶层析纯化(白色泡沫,133mg,收率为110%)。

[1432] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.05-7.96(m,2H),7.18(d,1H),6.78(d,1H),6.67(d,1H),4.55-4.43(m,2H),3.94-3.86(m,4H),3.21-2.98(m,4H),2.81(m,1H),2.51(m,1H),2.37(s,3H),2.36-2.26(m,2H),2.18-2.01(m,3H)。

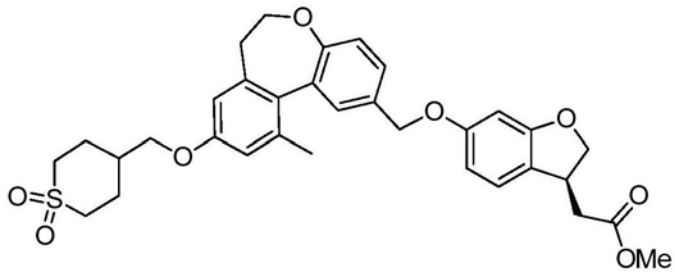
[1433] <47-2>制备4-(((2-(羟基甲基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-9-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1434] 

[1435] 根据<1-9>中描述的方法,使用<47-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,57.3mg,收率为51%)。

[1436] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.28(m,2H),7.14(d,1H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),5.30(s,2H),4.72(d,2H),4.46-4.37(m,2H),3.92(d,2H),3.21-2.98(m,4H),2.81(m,1H),2.49(m,1H),2.38(s,3H),2.36-2.27(m,2H),2.13-1.96(m,3H),1.64(t,1H)。

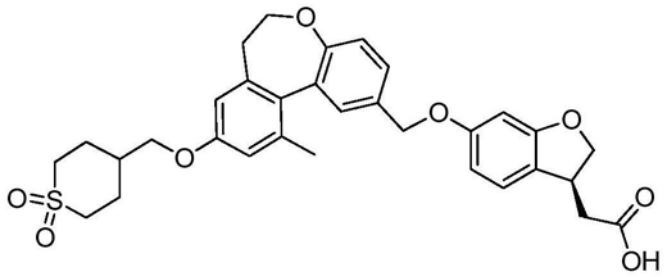
[1437] <47-3>制备甲基2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1438] 

[1439] 根据<1-10>中描述的方法,使用<47-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,71mg,收率为85%)。

[1440] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.31(m,2H),7.15(d,1H),7.03(d,1H),6.75(d,1H),6.68(d,1H),6.51-6.45(m,2H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.49-4.36(m,2H),4.27(dd,1H),3.90(d,2H),3.81(m,1H),3.72(s,3H),3.22-2.98(m,4H),2.83(m,1H),2.75(dd,1H),2.62-2.44(m,2H),2.38-2.25(m,5H),2.14-1.96(m,3H)。

[1441] <47-4>制备2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1442] 

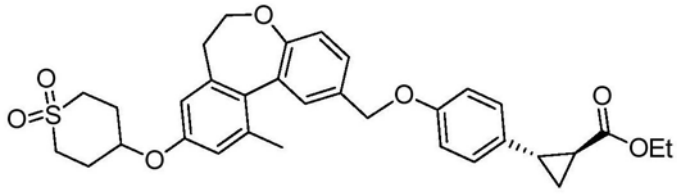
[1443] 根据<1-11>中描述的方法，使用<47-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，47.9mg，收率为69％)。

[1444] MS m/z 577[M-H]$^-$。

[1445] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.30(m,2H),7.15(d,1H),7.06(d,1H),6.75(d,1H),6.68(d,1H),6.53-6.44(m,2H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.46-4.35(m,2H),4.29(d,1H),3.91(d,2H),3.81(m,1H),3.20-2.95(m,4H),2.94-2.73(m,2H),2.62(dd,1H),2.48(m,1H),2.38-2.23(m,5H),2.13-1.95(m,3H)。

[1446] 实施例48：制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

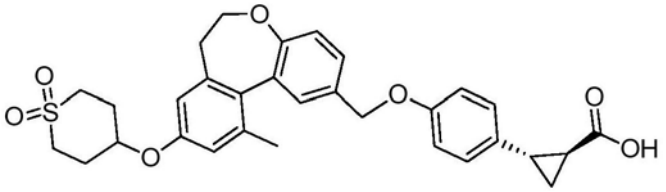
[1447] <48-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1448] 

[1449] 根据<2-16>中描述的方法，使用<36-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，42.0mg，收率为52％)。

[1450] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.32(m,2H),7.16(d,1H),7.03(d,2H),6.89(d,2H),6.79(d,1H),6.72(d,1H),5.06(s,2H),4.70(m,1H),4.46-4.37(m,2H),4.16(q,2H),3.45(m,2H),3.01-2.74(m,3H),2.60-2.26(m,9H),1.82(m,1H),1.56(m,1H),1.33-1.20(m,4H)。

[1451] <48-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1452] 

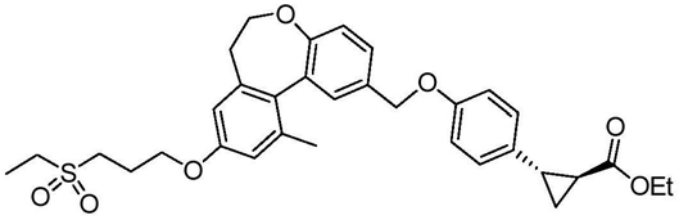
[1453] 根据<1-11>中描述的方法，使用<48-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，36.6mg，收率为91％)。

[1454] MS m/z 571[M+Na]$^+$.

[1455] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.31(m,2H),7.16(d,1H),7.05(d,2H),6.90(d,2H),6.80(d,1H),6.72(d,1H),5.07(s,2H),4.70(m,1H),4.42(m,2H),3.44(m,2H),3.00-2.75(m,3H),2.61-2.27(m,9H),1.83(m,1H),1.69-1.56(m,1H),1.36(m,1H)。

[1456] 实施例49:制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

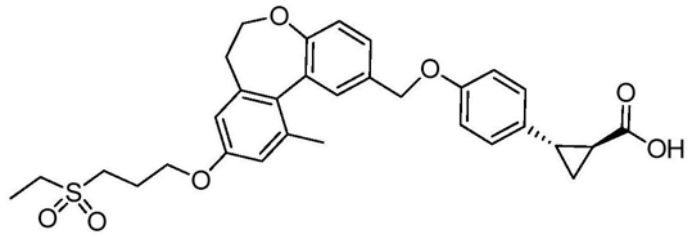
[1457] <49-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1458] 

[1459] 根据<2-16>中描述的方法,使用<38-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,105.8mg,收率为76%)。

[1460] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.31(m,2H),7.15(d,1H),7.03(d,2H),6.89(d,2H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),5.06(s,2H),4.41(d,2H),4.21-4.06(m,4H),3.27-3.14(m,2H),3.05(q,2H),2.82(m,1H),2.53-2.43(m,2H),2.40-2.28(m,5H)1.87-1.76(m,1H),1.61-1.49(m,1H),1.44(t,3H),1.32-1.19(m,4H)。

[1461] <49-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1462] 

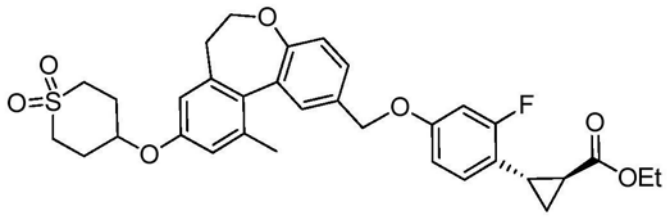
[1463] 根据<1-11>中描述的方法,使用<49-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,85.8mg,收率为92%)。

[1464] MS m/z 573[M+Na]$^+$.

[1465] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.30(m,2H),7.15(d,1H),7.04(d,2H),6.90(d,2H),6.76(d,1H),6.68(d,1H),5.06(s,2H),4.41(m,2H),4.14(q,2H),3.26-3.13(m,2H),3.05(q,2H),2.82(m,1H),2.63-2.43(m,2H),2.43-2.25(m,5H),1.89-1.76(m,1H),1.69-1.56(m,1H),1.44(t,3H),1.35(m,1H)。

[1466] 实施例50:制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸

[1467] <50-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸酯

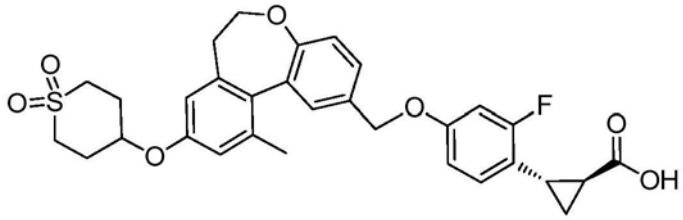
[1468] 

[1469] 根据<40-1>中描述的方法,使用<36-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡

沫,38.2mg,收率为76%)。

[1470] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.31(m,2H),7.17(d,1H),6.88(d,1H),6.80(d,1H),6.72(d,1H),6.70-6.63(m,2H),5.05(s,2H),4.69(m,1H),4.42(m,2H),4.16(q,2H),3.45(m,2H),3.01-2.78(m,3H),2.60-2.27(m,9H),1.84(m,1H),1.60-1.51(m,1H),1.33-1.22(m,3H)。

[1471] <50-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸

[1472] 

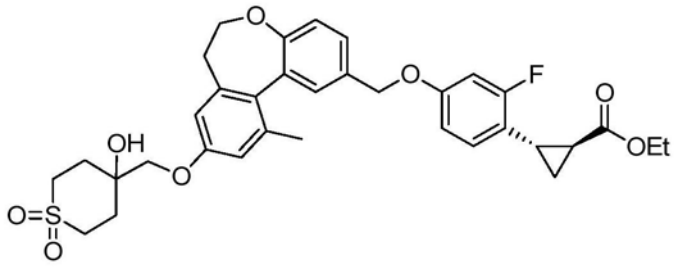
[1473] 根据<1-11>中描述的方法,使用<50-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,31.9mg,收率为88%)。

[1474] MS m/z 565[M-H]$^-$。

[1475] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.30(m,2H),7.17(d,1H),6.88(d,1H),6.80(d,1H),6.72(d,1H),6.74-6.64(m,2H),5.05(s,2H),4.70(m,1H),4.42(m,2H),3.44(m,2H),2.95(m,2H),2.90-2.76(m,1H),2.68-2.59(m,1H),2.57-2.26(m,8H),1.85(m,1H),1.61(m,1H),1.37(m,1H)。

[1476] 实施例51:制备(1S,2S)-2-{2-氟-4-[9-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-基甲氧基]-苯基}-环丙基羧酸

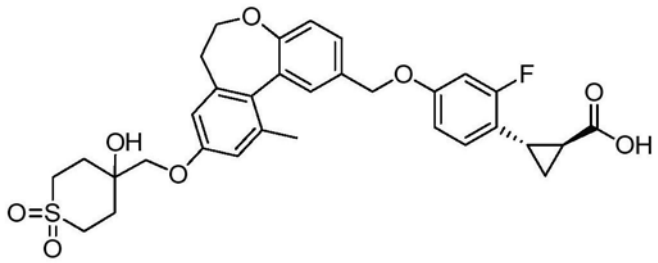
[1477] <51-1>制备(1S,2S)-乙基2-{2-氟-4-[9-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-基甲氧基]-苯基}-环丙基羧酸酯

[1478] 

[1479] 根据<40-1>中描述的方法,使用<46-3>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,16.3mg,收率为28%)。

[1480] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34(dd,1H),7.32(d,1H),7.16(d,1H),7.02(d,1H),6.88(t,1H),6.79(d,1H),6.70(m,2H),6.65(m,1H),5.05(s,2H),4.42(m,2H),4.12(q,2H),3.91(s,2H),3.49(m,2H),2.96(m,2H),2.85(m,1H),2.56(m,1H),2.50(m,1H),2.31(s,3H),2.27(m,4H),1.85(m,1H),1.29(t,3H),1.25(m,1H)。

[1481] <51-2>制备(1S,2S)-2-{2-氟-4-[9-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-基甲氧基]-苯基}-环丙基羧酸

[1482] 

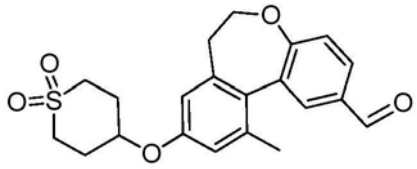
[1483] 根据<1-11>中描述的方法，使用<51-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，3.9mg，收率为25%)。

[1484] MS m/z 595[M-H]⁻。

[1485] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34(dd,1H),7.32(d,1H),7.16(d,1H),7.02(d,1H),6.89(t,1H),6.79(d,1H),6.70(m,2H),6.65(m,1H),5.05(s,2H),4.42(m,2H),3.90(s,2H),3.49(m,2H),2.96(m,2H),2.84(m,1H),2.49(m,1H),2.31(s,3H),2.27(m,4H),1.85(m,1H),1.57(m,1H),1.37(m,1H)。

[1486] 实施例52：制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸

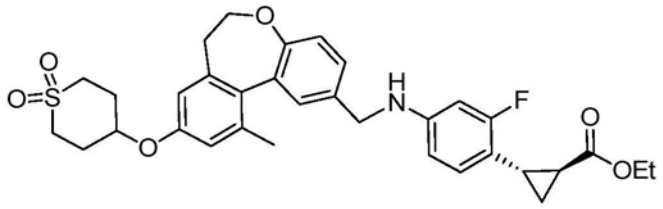
[1487] <52-1>制备9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-甲醛

[1488] 

[1489] 根据<3-3>中描述的方法，使用<36-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，31.9mg，收率为88%)。

[1490] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.01(s,1H),7.89-7.77(m,2H),7.29(d,1H),6.84(s,1H),6.73(d,1H),4.72(m,1H),4.58-4.41(m,2H),4.12(q,5H),3.42(m,2H),2.96(m,2H),2.91-2.75(m,1H),2.51(m,2H),2.46-2.32(m,2H),2.38(s,3H)。

[1491] <52-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸酯

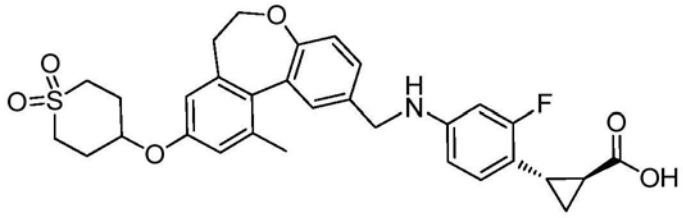
[1492] 

[1493] <52-1>中获得的化合物(25mg，0.065mmol)和(1S,2S)-乙基2-(4-氨基-2-氟苯基)环丙基羧酸酯(14.5mg，0.065mmol)溶解于二氯甲烷(1mL)中，加入AcOH(7.44μL，0.13mmol)并缓慢加入Na(OAc)$_3$BH(27.5mg，0.13mmol)同时搅拌。如上获得的混合物在室温下搅拌17小时，并随后使用水和CH_2Cl_2稀释。分离由此形成的各层，有机层使用硫酸钠干燥，减压浓缩，并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫，29.6mg，收率为77%)。

[1494] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.29-7.22(m,2H),7.12(d,1H),6.79(d,1H),6.74(d,1H),

6.71(d,1H),6.35-6.26(m,2H),4.69(m,1H),4.40(m,2H),4.31(d,2H),4.16(q,2H),3.43(m,2H),2.94(m,2H),2.88-2.72(m,1H),2.58-2.29(m,6H),2.26(s,3H),1.78(s,1H),1.51(m,1H),1.33-1.18(m,4H)。

[1495] <52-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸

[1496] 

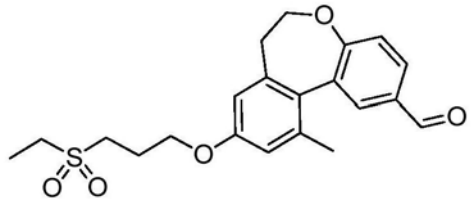
[1497] 根据<1-11>中描述的方法,使用<52-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,23.2mg,收率为88%)。

[1498] MS m/z 564[M-H]⁻。

[1499] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.29-7.22(m,2H),7.13(d,1H),6.83-6.73(m,2H),6.71(d,1H),6.38-6.23(m,2H),4.69(m,1H),4.41(m,2H),4.33(s,2H),3.43(m,2H),2.95(m,2H),2.82(m,1H),2.65-2.30(m,6H),2.26(s,3H),1.78(m,1H),1.58(m,1H),1.37(m,1H)。

[1500] 实施例53:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸

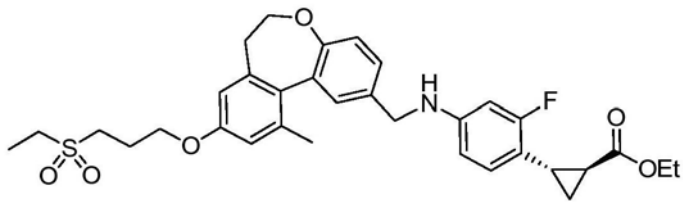
[1501] <53-1>制备9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-甲醛

[1502] 

[1503] 根据<3-3>中描述的方法,使用<38-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,86.3mg,收率为97%)。

[1504] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.01(s,1H),7.87-7.79(m,2H),7.28(d,1H),6.80(d,1H),6.69(d,1H),4.58-4.43(m,2H),4.17(t,2H),3.28-3.15(m,2H),3.06(q,2H),2.82(m,1H),2.55(m,1H),2.42-2.30(m,2H),2.37(s,3H),1.45(t,3H)。

[1505] <53-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸酯

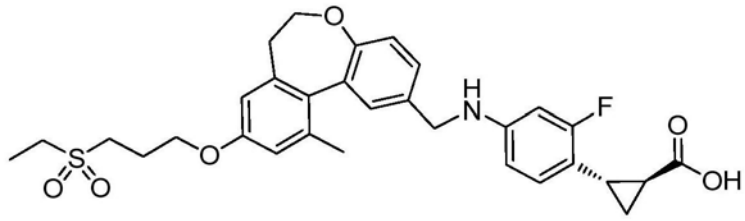
[1506] 

[1507] 根据<52-2>中描述的方法,使用<53-1>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,96.0mg,收率为73%)。

[1508] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.28-7.20(m,2H),7.15-7.07(m,1H),6.79-6.71(m,2H),

6.67(d,1H),6.37-6.24(m,2H),4.40(m,2H),4.31(d,2H),4.24-4.04(m,4H),3.27-3.14(m,2H),3.04(q,2H),2.81(m,1H),2.55-2.43(m,2H),2.42-2.29(m,2H),2.26(s,3H),1.86-1.73(m,1H),1.51(m,1H),1.44(t,3H),1.34-1.17(m,4H)。

[1509] <53-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸

[1510] 

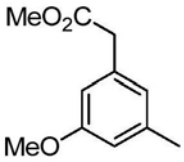
[1511] 根据<1-11>中描述的方法,使用<53-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,79.8mg,收率为88%)。

[1512] MS m/z 566[M-H]⁻。

[1513] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.28-7.22(m,2H),7.12(d,1H),6.82-6.72(m,2H),6.68(d,1H),6.36-6.27(m,2H),4.40(m,2H),4.32(s,2H),4.13(t,2H),3.27-3.15(m,2H),3.05(q,2H),2.80(m,1H),2.59(m,1H),2.49(m,1H),2.34(m,2H),2.26(s,3H),1.79(m,1H),1.63-1.51(m,1H),1.44(t,3H),1.36(m,1H)。

[1514] 实施例54:制备2-((3S)-6-((6,6,11-三甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

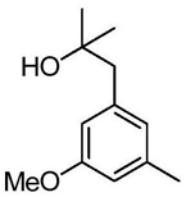
[1515] <54-1>制备甲基2-(3-甲氧基-5-甲基苯基)乙酸酯

[1516] 

[1517] 向2-(3-甲氧基-5-甲基苯基)乙腈(根据参考文献[Australian Journal of Chemistry,1999,vol.52,#11,p.1093-1108]制备;8.80g,54.591mmol)溶解于MeOH(150mL)的溶液中逐滴缓慢地加入硫酸(50mL)并回流15小时。反应混合物冷却至室温,加入蒸馏水,并使用CH_2Cl_2萃取。收集有机层,用$MgSO_4$干燥,减压浓缩如上获得的滤液,并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,8.26g,收率为78%)。

[1518] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.69(s,1H),6.63(s,1H),3.78(s,3H),3.69(s,3H),3.56(s,2H),2.31(s,3H)。

[1519] <54-2>制备1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-2-甲基丙-2-醇

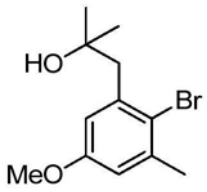
[1520] 

[1521] 在0℃下向<54-1>中获得的化合物(9.66g,49.735mmol)溶解于THF(160mL)的溶液中逐滴加入MeMgBr(3.0M Et_2O溶液,57mL,169.902mmol)。将混合物加热至室温并搅拌4.5小时。随后,在0℃下向混合物中缓慢加入饱和的NH_4Cl水溶液。向如上获得的反应混合物加

入EtOAc、饱和的NH_4Cl水溶液和蒸馏水，分离由此形成各层。使用EtOAc再次萃取水层，收集有机层并用$MgSO_4$干燥。减压浓缩滤液并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油，9.07g，收率为94％)。

[1522] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.66-6.59(m,2H),6.57(s,1H),3.79(d,3H),2.70(s,2H),2.32(s,3H),1.43(s,1H),1.24(s,6H)。

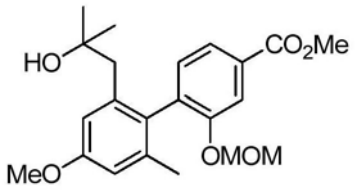
[1523] <54-3>制备1-(2-溴-5-甲氧基-3-甲基苯基)-2-甲基丙-2-醇

[1524] 

[1525] 根据<43-1>中描述的方法，使用<54-2>中获得的化合物制备标题化合物(黄色油，11.93g，收率为98％)。

[1526] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ6.74(d,1H),6.70(d,1H),3.76(s,3H),3.03(s,2H),2.40(s,3H),1.54(d,1H),1.28(s,6H)。

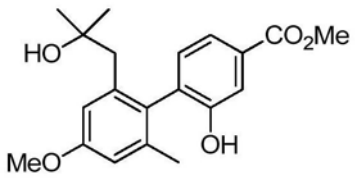
[1527] <54-4>制备甲基2'-(2-羟基-2-甲基丙基)-4'-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)-6'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸酯

[1528] 

[1529] 向<54-3>中获得的化合物(1g，3.661mmol)和<2-6>中获得的化合物(1.77g，5.491mmol)溶解于甲苯(23mL)和蒸馏水(2.3mL)的混合溶液中加入K_3PO_4(301mg，0.732mmol)，并用氮气置换。向混合物中加入$Pd(OAc)_2$(82mg，0.366mmol)，并在100℃下搅拌18小时。将如上获得的反应混合物冷却至室温，并加入蒸馏水和盐水，随后用EtOAc萃取。收集有机层，用$MgSO_4$干燥。减压浓缩滤液并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油，388mg，收率为27％)。

[1530] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(dd,1H),7.75(d,1H),7.25(d,1H),6.83(d,1H),6.74(d,1H),5.17-5.09(m,1H),3.88(s,3H),3.84(s,3H),3.39(s,3H),2.70-2.50(m,1H),1.99(s,3H),1.07(s,3H),1.04(s,3H)。

[1531] <54-5>制备甲基2-羟基-2'-(2-羟基-2-甲基丙基)-4'-甲氧基-6'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸酯

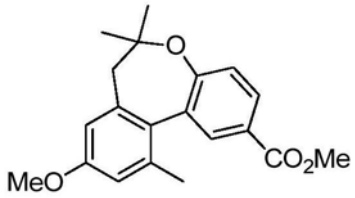
[1532] 

[1533] 根据<43-3>中描述的方法，使用<54-4>中获得的化合物制备标题化合物(黄色油，301mg，收率为83％)。

[1534] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.98(dd,1H),7.71(d,1H),7.02(d,1H),6.86(d,1H),6.78

(d,1H),6.03(br s,1H),3.88(s,3H),3.85(s,3H),2.70(d,1H),2.49(d,1H),1.98(s,3H),1.17(s,3H),1.13(s,3H)。

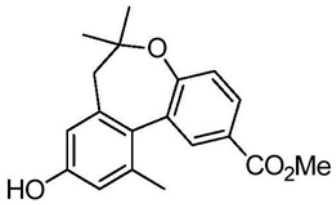
[1535] <54-6>制备甲基9-甲氧基-6,6,11-三甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1536] 

[1537] 根据<43-4>中描述的方法,使用<54-5>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,82mg,收率为29%)。

[1538] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.05(d,1H),7.96(dd,1H),7.09(d,1H),6.80(d,1H),6.64(d,1H),3.92(s,3H),3.85(s,3H),2.60(d,1H),2.39(s,3H),2.35(d,1H),1.38(s,3H),1.33(s,3H)。

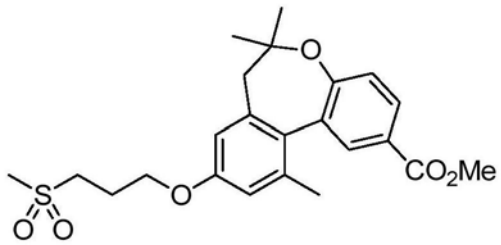
[1539] <54-7>制备甲基9-羟基-6,6,11-三甲基-6,7-二氢苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1540] 

[1541] 根据<43-5>中描述的方法,使用<54-6>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,52mg,收率为72%)。

[1542] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.04(d,1H),7.96(dd,1H),7.09(dd,1H),6.73(d,1H),6.58(d,1H),5.03(s,1H),3.92(s,3H),2.57(d,1H),2.34(s,3H),2.32(d,1H),1.37(s,3H),1.33(s,3H)。

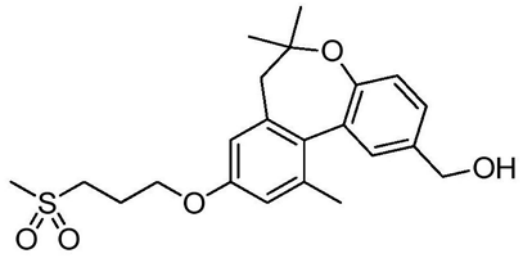
[1543] <54-8>制备甲基6,6,11-三甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1544] 

[1545] 根据<1-8>中描述的方法,使用<54-7>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,71mg,收率为99%)。

[1546] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.04(d,1H),7.97(dd,1H),7.09(d,1H),6.78(d,1H),6.62(d,1H),4.16(t,2H),3.92(s,3H),3.29(m,2H),2.98(s,3H),2.59(d,1H),2.45-2.28(m,6H),1.38(d,3H),1.33(d,3H)。

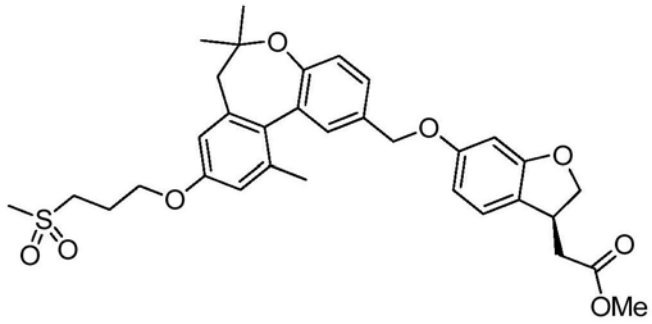
[1547] <54-9>制备(6,6,11-三甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲醇

[1548] 

[1549] 根据<1-9>中描述的方法，使用<54-8>中获得的化合物制备标题化合物(无色油，60mg，收率为90％)。

[1550] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,1H),7.27(d,1H),7.04(d,1H),6.76(d,1H),6.61(d,1H),4.70(s,2H),4.15(t,2H),3.37-3.18(m,2H),2.96(s,3H),2.59(d,1H),2.40-2.28(m,6H),1.36(s,3H),1.30(s,3H)。

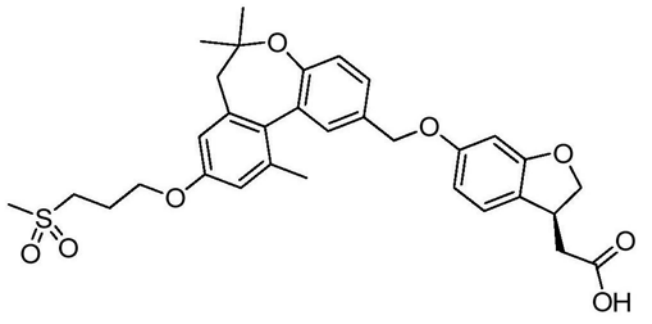
[1551] <54-10>制备甲基2-((3S)-6-((6,6,11-三甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1552] 

[1553] 根据<1-10>中描述的方法，使用<54-9>中获得的化合物制备标题化合物(无色油，68mg，收率为77％)。

[1554] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.32(dd,1H),7.09-6.99(m,2H),6.75(d,1H),6.61(d,1H),6.53-6.45(m,2H),5.03(s,2H),4.76(t,1H),4.35-4.23(m,1H),4.15(t,2H),3.87-3.75(m,1H),3.72(s,3H),3.34-3.21(m,2H),2.97(s,3H),2.75(m,1H),2.68-2.50(m,2H),2.42-2.23(m,6H),1.37(s,3H),1.31(s,3H)。

[1555] <54-11>制备2-((3S)-6-((6,6,11-三甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1556] 

[1557] 根据<1-11>中描述的方法，使用<54-10>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫，57mg，收率为86％)。

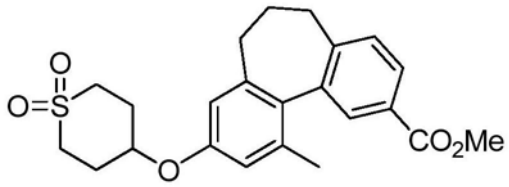
[1558] MS m/z 579[M-H]$^-$。

[1559] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35(d,1H),7.31(dd,1H),7.06(dd,2H),6.75(d,1H),

6.61(d,1H),6.54-6.45(m,2H),5.03(s,2H),4.77(t,1H),4.29(dd,1H),4.15(t,2H),3.90-3.75(m,1H),3.34-3.22(m,2H),2.97(s,3H),2.82(dd,1H),2.68-2.56(m,2H),2.44-2.25(m,6H),1.37(s,3H),1.30(s,3H)。

[1560] 实施例55:制备2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

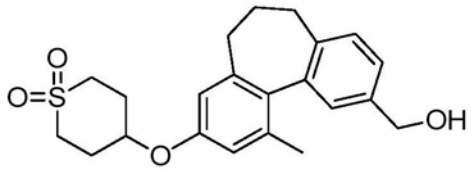
[1561] <55-1>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1562] 

[1563] 向<7-6>中获得的化合物(180mg,0.638mmol)和1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基4-甲基苯磺酸酯(388mg,1.275mmol)溶解于DMF(3.2mL)的溶液中加入K_2CO_3(176mg,1.275mmol),接着在90℃下搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温,加入饱和的NH_4Cl水溶液和蒸馏水,随后用EtOAc萃取。有机层用$MgSO_4$干燥。减压浓缩滤液并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,213mg,收率为81%)。

[1564] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.96-7.89(m,2H),7.31(d,1H),6.78(d,1H),6.67(d,1H),4.70(m,1H),3.92(s,3H),3.46(t,2H),3.03-2.89(m,2H),2.65-2.14(m,11H),2.05(m,2H)。

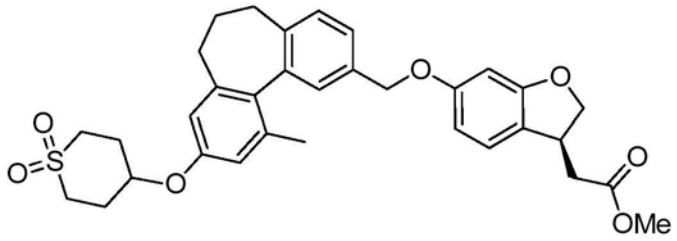
[1565] <55-2>制备4-((10-(羟基甲基)-1-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1566] 

[1567] 根据<1-9>中描述的方法,使用<55-1>中获得的化合物制备标题化合物(无色油,158mg,收率为80%)。

[1568] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.29-7.20(m,3H),6.77(d,1H),6.66(d,1H),4.70(m,3H),3.46(t,2H),2.95(m,2H),2.59-2.17(m,11H),2.11-1.95(m,2H),1.76(br s,1H)。

[1569] <55-3>制备甲基2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

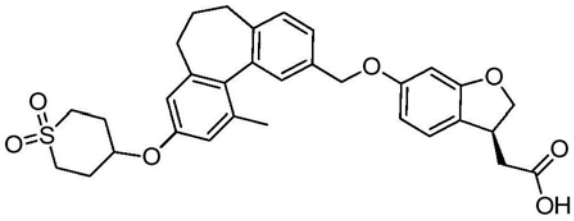
[1570] 

[1571] 根据<1-10>中描述的方法,使用<55-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,103mg,收率为88%)。

[1572] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.19(m,3H),7.02(d,1H),6.75(d,1H),6.66(d,1H),

6.54-6.42(m,2H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.69(m,1H),4.26(dd,1H),3.87-3.74(m,1H),3.72(s,3H),3.46(t,2H),2.95(m,2H),2.75(dd,1H),2.62-2.28(m,9H),2.24(s,3H),2.05(m,2H)。

[1573] <55-4>制备2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1574] 

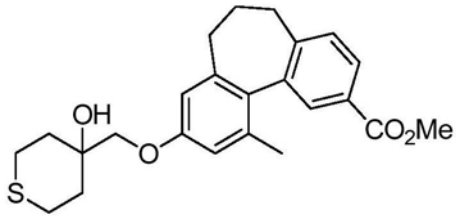
[1575] 根据<1-11>中描述的方法,使用<55-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,84mg,收率为84%)。

[1576] MS m/z 561[M-H]⁻。

[1577] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.20(m,3H),7.06(d,1H),6.75(d,1H),6.66(d,1H),6.54-6.43(m,2H),5.05(s,2H),4.76(t,1H),4.69(m,1H),4.29(dd,1H),3.81(m,1H),3.46(t,2H),3.03-2.89(m,2H),2.81(dd,1H),2.62(dd,1H),2.57-2.28(m,8H),2.24(s,3H),2.04(m,2H)。

[1578] 实施例56:制备2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

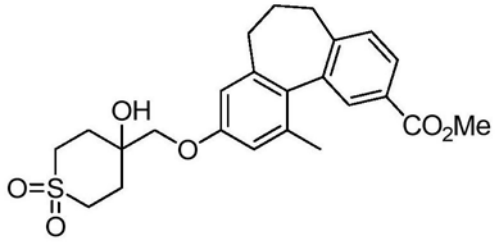
[1579] <56-1>制备甲基9-((4-羟基四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1580] 

[1581] 向<7-6>中获得的化合物(240mg,0.850mmol)和1-氧杂-6-硫杂螺[2.5]辛烷(根据参考文献[WO 2005/63729A1]制备;363mg,2.787mmol)溶解于DMF(4.3mL)的溶液中加入K_2CO_3(235mg,1.700mmol)和KI(28mg,0.170mmol),接着在90℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温,加入饱和的NH_4Cl水溶液和蒸馏水,用EtOAc萃取。收集有机层,用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。减压浓缩滤液并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,317mg,收率为90%)。

[1582] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95-7.88(m,2H),7.30(d,1H),6.77(d,1H),6.66(d,1H),3.91(d,3H),3.82(s,2H),3.21-3.02(m,2H),2.63-2.33(m,5H),2.31(s,3H),2.28-2.18(m,1H),2.17(s,1H),2.16-1.96(m,4H),1.91-1.76(m,2H)。

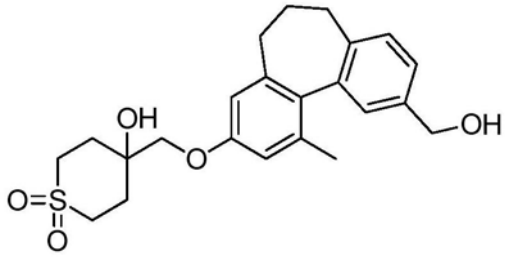
[1583] <56-2>制备甲基9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1584] 

[1585] 在0℃下向<56-1>中获得的化合物(314mg,0.761mmol)溶解于CH2Cl2(8mL)的溶液中加入MCPBA(≤77%,358mg,1.598mmol),随后在相同的温度下搅拌2小时。在0℃下向混合物中逐滴缓慢加入饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液并随后加入蒸馏水。向反应混合物中加入饱和的$NaHCO_3$水溶液,从而调整pH为8,随后使用CH_2Cl_2萃取。收集有机层,用$MgSO_4$干燥,随后减压浓缩如上获得的滤液并使用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,338mg,收率为约100%)。

[1586] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.99-7.88(m,2H),7.31(d,1H),6.77(d,1H),6.65(d,1H),3.91(s,3H),3.61-3.40(m,2H),3.06-2.87(m,2H),2.58(m,1H),2.52-2.16(m,11H),2.11-1.99(m,2H)。

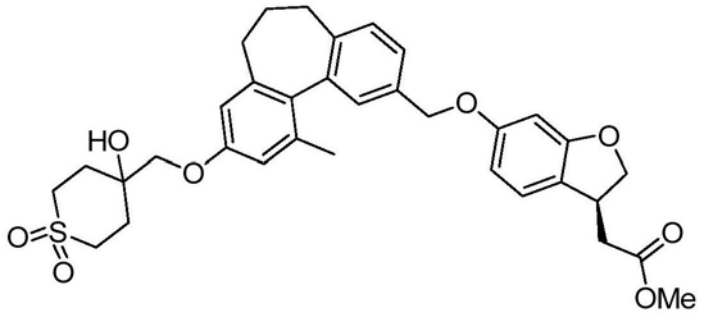
[1587] <56-3>制备4-羟基-4-(((10-(羟基甲基)-1-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1588] 

[1589] 根据<1-9>中描述的方法,使用<56-2>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,288mg,收率为92%)。

[1590] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.28-7.21(m,3H),6.75(d,1H),6.65(d,1H),4.72(d,2H),3.90(s,2H),3.57-3.42(m,2H),3.05-2.86(m,2H),2.60-2.18(m,12H),2.08-1.96(m,2H),1.63(t,1H)。

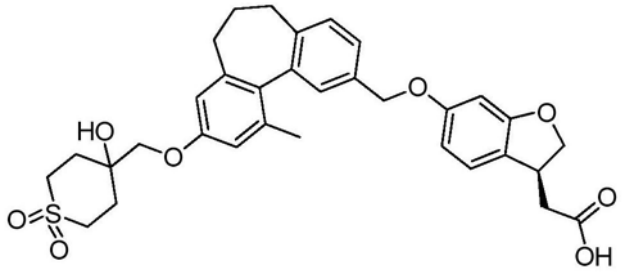
[1591] <56-4>制备甲基2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1592] 

[1593] 根据<1-10>中描述的方法,使用<56-3>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,86mg,收率为84%)。

[1594] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.20(m,3H),7.02(d,1H),6.74(d,1H),6.65(d,1H),6.52-6.42(m,2H),5.04(s,2H),4.75(t,1H),4.26(dd,1H),3.90(s,2H),3.86-3.75(m,1H),3.72(s,3H),3.59-3.41(m,2H),2.96(m,2H),2.75(dd,1H),2.62-2.37(m,4H),2.37-2.16(m,9H),2.08-1.96(m,2H)。

[1595] <56-5>制备2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1596] 

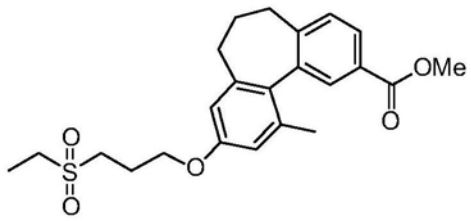
[1597] 根据<1-11>中描述的方法,使用<56-4>中获得的化合物制备标题化合物(白色泡沫,49mg,收率为58%)。

[1598] MS m/z 591[M-H]$^-$。

[1599] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.20(m,3H),7.05(d,1H),6.74(d,1H),6.65(d,1H),6.55-6.42(m,2H),5.05(s,2H),4.76(t,1H),4.29(dd,1H),3.90(s,2H),3.81(m,1H),3.60-3.40(m,2H),3.03-2.89(m,2H),2.81(dd,1H),2.62(dd,1H),2.57-2.17(m,11H),2.05(m,2H)。

[1600] 实施例57:制备2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

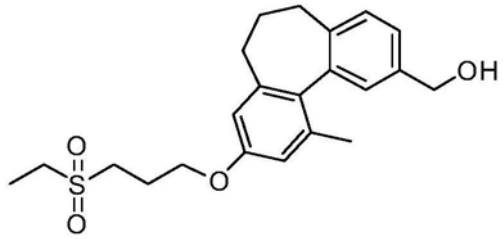
[1601] <57-1>制备甲基9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1602] 

[1603] 向在<7-6>中获得的化合物(130mg,0.46mmol)的DMF(5mL)溶液中加入1-氯-3-(乙基磺酰基)丙烷(143mg,0.84mmol)、K_2CO_3(371mg,1.38mmol)和KI(30mg,0.18mmol),之后在90℃搅拌7小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc和饱和的氯化铵水溶液稀释,之后萃取。将有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩,如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题的化合物(无色油,172mg,90%的收率)。

[1604] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.93-7.90(m,2H),7.30(d,1H),6.74(d,1H),6.63(d,1H),4.15(t,2H),3.91(s,3H),3.22(dd,2H),3.06(q,2H),2.60-2.16(m,6H),2.30(s,3H),2.09-1.97(m,2H),1.45(t,3H)。

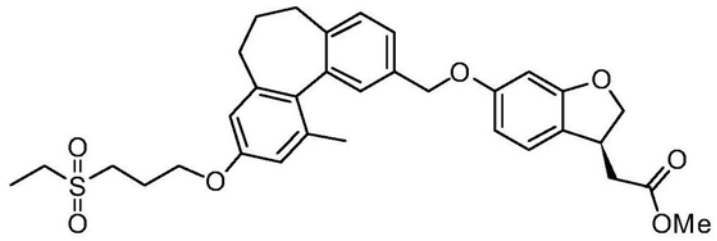
[1605] <57-2>制备9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[1606] 

[1607] 根据<1-9>中所描述的方法，将在<57-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，138mg，86％的收率)。

[1608] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.27-7.23(m，3H)，6.73(d，1H)，6.62(d，1H)，4.71(d，2H)，4.15(t，2H)，3.21(dd，2H)，3.05(q，2H)，2.54-2.19(m，6H)，2.30(s，3H)，2.05-1.96(m，2H)，1.61(t，1H)，1.45(t，3H)。

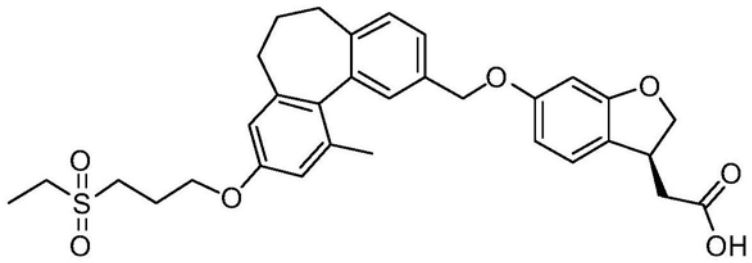
[1609] <57-3>制备甲基2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1610] 

[1611] 根据<1-10>中所描述的方法，将在<57-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，83mg，86％的收率)。

[1612] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.30-7.22(m，3H)，7.02(d，1H)，6.72(d，1H)，6.62(d，1H)，6.51-6.45(m，2H)，5.04(s，2H)，4.75(t，1H)，4.26(dd，1H)，4.14(t，2H)，3.84-3.77(m，1H)，3.72(s，3H)，3.22(dd，2H)，3.05(q，2H)，2.75(dd，1H)，2.60-2.21(m，7H)，2.24(s，3H)，2.07-1.95(m，2H)，1.45(t，3H)。

[1613] <57-4>制备2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1614] 

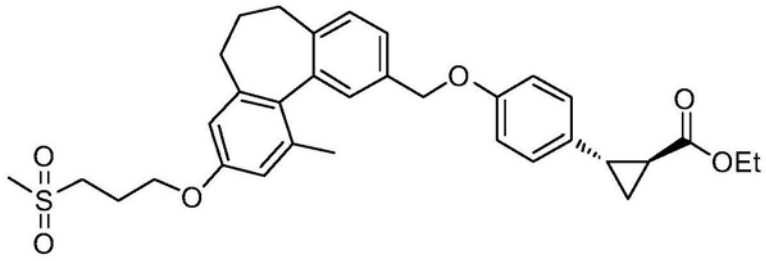
[1615] 根据<1-11>中所描述的方法，将在<57-3>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，53mg，67％的收率)。

[1616] MS m/z 563[M-H]$^-$。

[1617] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.30-7.22(m，3H)，7.05(d，1H)，6.72(d，1H)，6.62(d，1H)，6.52-6.47(m，2H)，5.05(s，2H)，4.76(t，1H)，4.28(dd，1H)，4.14(t，2H)，3.84-3.78(m，1H)，3.21(dd，2H)，3.05(q，2H)，2.81(dd，1H)，2.61(dd，1H)，2.53-2.21(m，6H)，2.24(s，3H)，2.07-1.96(m，2H)，1.44(t，3H)。

[1618] 实施例58:制备(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

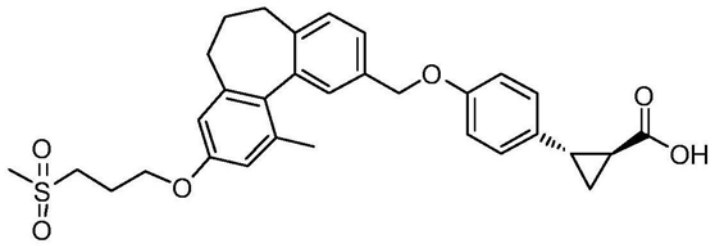
[1619] <58-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1620] 

[1621] 根据<2-16>中所描述的方法,将在<7-8>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,77mg,79%的收率)。

[1622] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.30-7.22(m,3H),7.02(d,2H),6.89(d,2H),6.72(d,1H),6.62(d,1H),5.06(s,2H),4.20-4.11(m,4H),3.28(dd,2H),2.97(s,3H),2.54-2.20(m,7H),2.24(s,3H),2.07-1.96(m,2H),1.84-1.78(m,1H),1.58-1.52(m,1H),1.28(t,3H),1.27-1.21(m,1H)。

[1623] <58-2>制备(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基乙酸

[1624] 

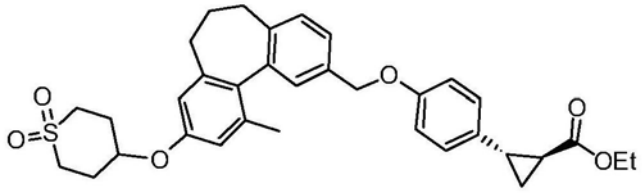
[1625] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<58-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,54mg,76%的收率)。

[1626] MS m/z 533[M-H]$^-$。

[1627] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.30-7.22(m,3H),7.03(d,2H),6.90(d,2H),6.72(d,1H),6.62(d,1H),5.07(s,2H),4.14(t,2H),3.28(dd,2H),2.97(s,3H),2.59-2.21(m,7H),2.23(s,3H),2.07-1.96(m,2H),1.85-1.79(m,1H),1.64-1.58(m,1H),1.38-1.32(m,1H)。

[1628] 实施例59:制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1629] <59-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

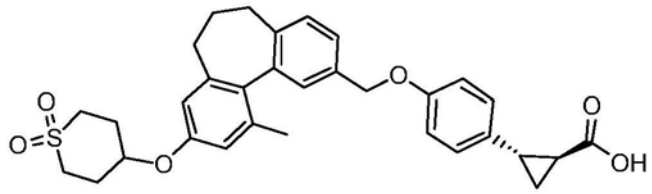
[1630] 

[1631] 根据<2-16>中所描述的方法,将在<55-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物

(白色泡沫,97mg,82%的收率)。

[1632] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.21(m,3H),7.03(m,2H),6.94-6.84(m,2H),6.75(d,1H),6.66(d,1H),5.07(s,2H),4.69(m,1H),4.16(q,2H),3.46(t,2H),3.03-2.88(m,2H),2.61-2.27(m,9H),2.24(s,3H),2.12-1.94(m,2H),1.81(m,1H),1.61-1.49(m,1H),1.32-1.21(m,4H)。

[1633] <59-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基乙酸

[1634] 

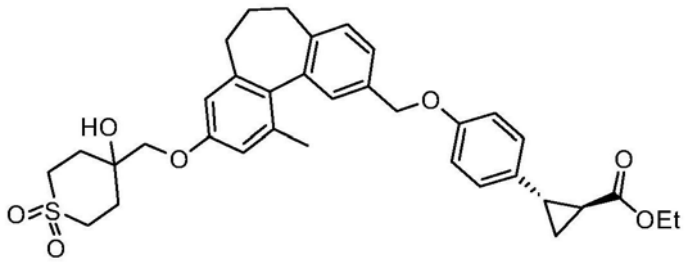
[1635] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<59-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,82mg,89%的收率)。

[1636] MS m/z 545[M-H]$^-$。

[1637] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.20(m,3H),7.07-6.99(m,2H),6.94-6.85(m,2H),6.75(d,1H),6.66(d,1H),5.07(s,2H),4.69(m,1H),3.46(t,2H),3.03-2.87(m,2H),2.61-2.27(m,9H),2.23(s,3H),2.11-1.96(m,2H),1.81(m,1H),1.62(m,1H),1.35(m,1H)。

[1638] 实施例60:制备(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

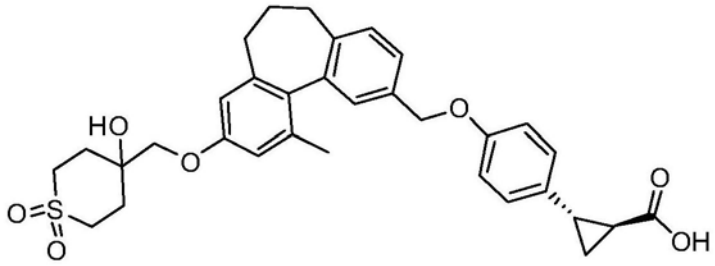
[1639] <60-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1640] 

[1641] 根据<1-10>中所描述的方法,将在<56-3>中获得的化合物用于制备标题的化合物(无色油,84mg,83%的收率)。

[1642] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.20(m,3H),7.06-6.96(m,2H),6.93-6.83(m,2H),6.74(d,1H),6.65(d,1H),5.06(s,2H),4.14(q,2H),3.90(s,2H),3.58-3.38(m,2H),3.07-2.85(m,2H),2.59-2.16(m,13H),2.05(m,2H),1.89-1.76(m,1H),1.58-1.50(m,2H),1.27(m,4H)。

[1643] <60-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1644] 

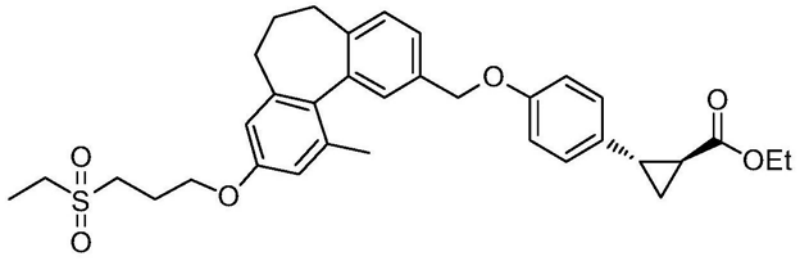
[1645] 根据<1-11>中所描述的方法，将在<60-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，47mg，59％的收率)。

[1646] MS m/z 575[M-H]⁻。

[1647] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.20(m,3H),7.10-6.96(m,2H),6.95-6.82(m,2H),6.74(d,1H),6.65(d,1H),5.07(s,2H),3.90(s,2H),3.60-3.36(m,2H),3.05-2.86(m,2H),2.63-2.16(m,12H),2.03(m,2H),1.82(m,1H),1.62(m,1H),1.35(m,1H)。

[1648] 实施例61：制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

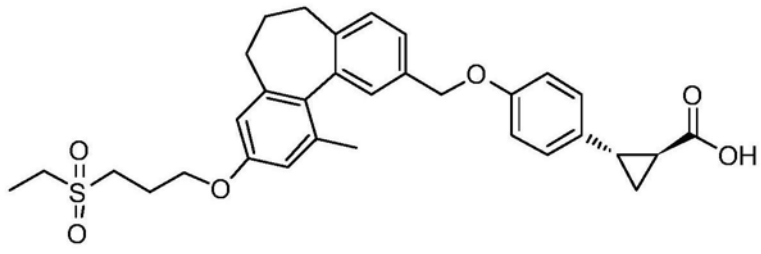
[1649] <61-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((3-(乙基磺酰基)丙氧基-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1650] 

[1651] 根据<2-16>中所描述的方法，将在<57-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，89mg，86％的收率)。

[1652] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.30-7.22(m,3H),7.02(d,2H),6.89(d,2H),6.72(d,1H),6.62(d,1H),5.06(s,2H),4.20-4.13(m,4H),3.21(dd,2H),3.05(q,2H),2.53-2.21(m,7H),2.24(s,3H),2.07-1.97(m,2H),1.84-1.78(m,1H),1.58-1.52(m,1H),1.45(t,3H),1.28(t,3H),1.27-1.21(m,1H)。

[1653] <61-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1654] 

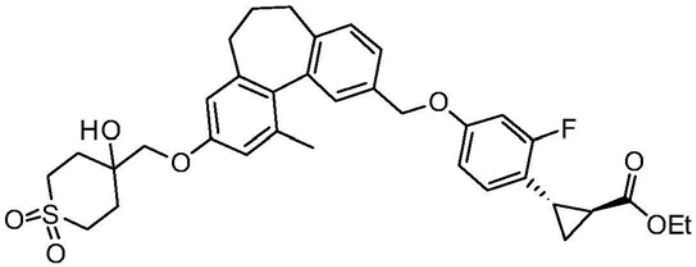
[1655] 根据<1-11>中所描述的方法，将在<61-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，59mg，72％的收率)。

[1656] MS m/z 547[M-H]⁻。

[1657] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.30-7.22(m,3H),7.03(d,2H),6.90(d,2H),6.72(d,1H),6.62(d,1H),5.07(s,2H),4.14(t,2H),3.21(dd,2H),3.05(q,2H),2.59-2.21(m,7H),2.23(s,3H),2.07-1.96(m,2H),1.85-1.79(m,1H),1.65-1.58(m,1H),1.45(t,3H),1.38-1.32(m,1H)。

[1658] 实施例62:制备(1S,2S)-2-(2-氟-4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

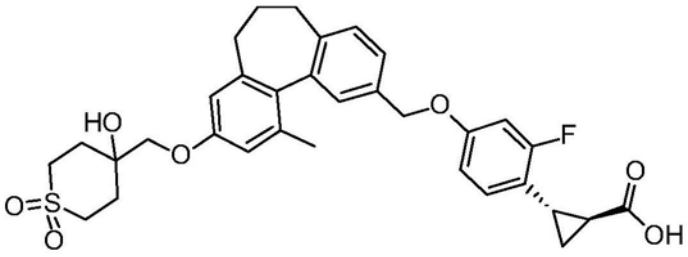
[1659] <62-1>制备(1S,2S)-乙基2-(2-氟-4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1660] 

[1661] 根据<40-1>中所描述的方法,将在<56-3>中获得的化合物用于制备标题的化合物(无色油,85mg,81%的收率)。

[1662] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.20(m,3H),6.87(t,1H),6.74(d,1H),6.71-6.60(m,3H),5.05(s,2H),4.23-4.06(q,2H),3.90(s,2H),3.50(m,2H),3.03-2.87(m,2H),2.64-2.17(m,13H),2.05(m,2H),1.85(m,1H),1.54(m,1H),1.35-1.20(m,4H)。

[1663] <62-2>制备(1S,2S)-2-(2-氟-4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1664] 

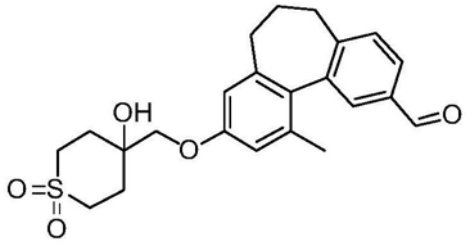
[1665] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<62-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,39mg,48%的收率)。

[1666] MS m/z 593[M-H]$^-$。

[1667] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.20(m,3H),6.88(t,1H),6.75(d,1H),6.71-6.60(m,3H),5.06(s,2H),3.90(s,2H),3.48(m,2H),2.96(m,2H),2.64(m,1H),2.58-2.15(m,11H),2.03(m,2H),1.90-1.79(m,1H),1.62(m,1H),1.44-1.31(m,1H)。

[1668] 实施例63:制备(1S,2S)-2-(2-氟-4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

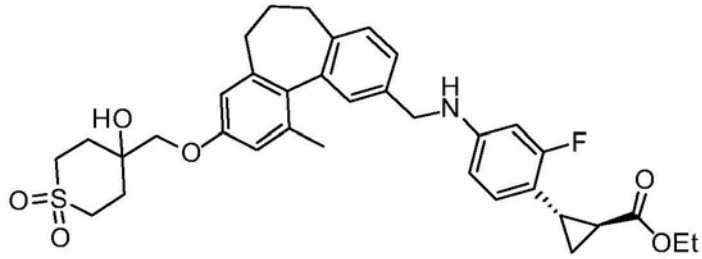
[1669] <63-1>制备9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[1670] 

[1671] 根据<3-3>中所描述的方法，将在<56-3>中获得的化合物用于制备标题的化合物(无色油，72mg，约100％的收率)。

[1672] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ10.02(s，1H)，7.86-7.67(m，2H)，7.42(d，1H)，6.78(d，1H)，6.67(d，1H)，3.92(s，2H)，3.62-3.41(m，2H)，3.06-2.88(m，2H)，2.69-2.05(m，14H)

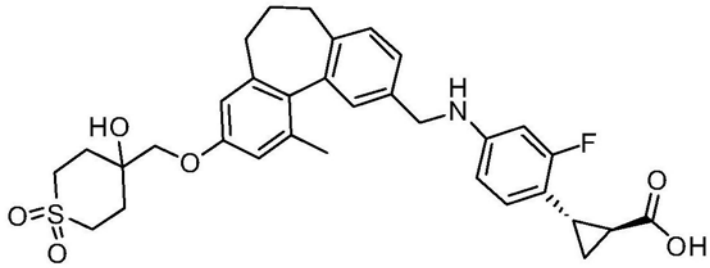
[1673] <63-2>制备(1S，2S)-乙基-(2-(2-氟-4-(((9-((4-羟基-1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1674] 

[1675] 根据<52-2>中所描述的方法，将在<63-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(无色油，97mg，90％的收率)。

[1676] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.23-7.14(m，3H)，6.80-6.68(m，2H)，6.64(d，1H)，6.37-6.22(m，2H)，4.32(s，2H)，4.14(q，2H)，3.89(s，2H)，3.58-3.36(m，2H)，3.04-2.85(m，2H)，2.58-2.22(m，10H)，2.20(s，3H)，2.05(m，2H)，1.79(m，1H)，1.50(m，1H)，1.27(m，4H)。

[1677] <63-3>制备(1S，2S)-2-(2-氟-4-(((9-((4-羟基-1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1678] 

[1679] 根据<1-11>中所描述的方法，将在<63-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，69mg，74％的收率)。

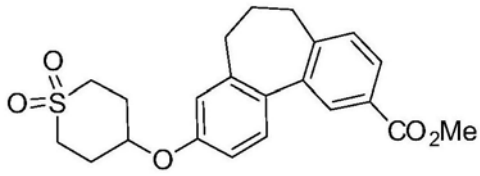
[1680] MS m/z 592[M-H]$^-$。

[1681] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.23-7.13(m，3H)，6.81-6.68(m，2H)，6.64(d，1H)，6.30(m，2H)，4.33(s，2H)，3.89(s，2H)，3.59-3.39(m，2H)，2.96(m，2H)，2.65-2.13(m，12H)，2.03(d，2H)，1.84-1.74(m，1H)，1.57(m，1H)，1.35(m，1H)。

[1682] 实施例64：制备(S)-2-(6-((9-((1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6，7-二氢-

5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

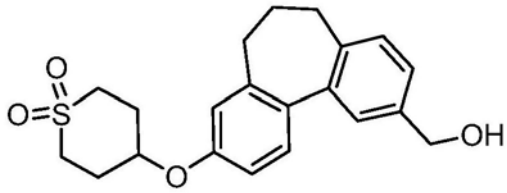
[1683] <64-1>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1684] 

[1685] 根据<55-1>中所描述的方法,将在<5-7>中获得的化合物用于制备标题的化合物(无色油,467mg,131%的收率)。

[1686] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.94(dd,1H),7.34(d,1H),7.29(d,1H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),4.72(s,1H),3.93(s,3H),3.53-3.41(m,2H),2.90(m,2H),2.59-2.30(m,8H),2.22(m,2H)。

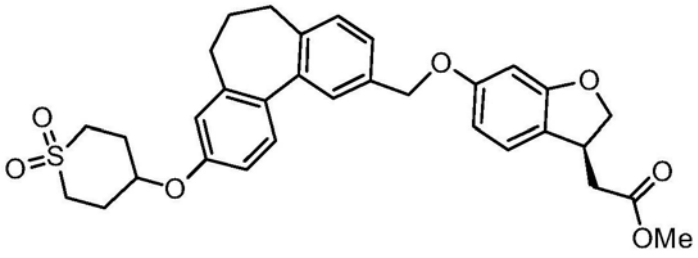
[1687] <64-2>制备4-((10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)四氢)-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1688] 

[1689] 根据<1-9>中所描述的方法,将在<64-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,329.5mg,87%的收率)。

[1690] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.20(m,3H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),4.73(m,3H),3.58-3.37(m,2H),2.96(m,2H),2.47(m,8H),2.19(m,2H),1.69(t,1H)。

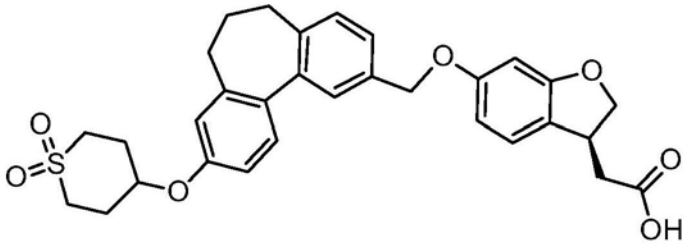
[1691] <64-3>制备(S)-甲基-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1692] 

[1693] 根据<1-10>中所描述的方法,将在<64-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(黄色泡沫,140.5mg,83%的收率)。

[1694] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.39-7.30(m,3H),7.24(d,1H),7.04(d,1H),6.88(dd,1H),6.83(d,1H),6.55-6.44(m,2H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.71(br s,1H),4.27(dd,1H),3.81(m,1H),3.72(s,3H),3.53-3.38(m,2H),2.96(m,2H),2.76(dd,1H),2.63-2.24(m,9H),2.18(m,2H)。

[1695] <64-4>制备(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1696] 

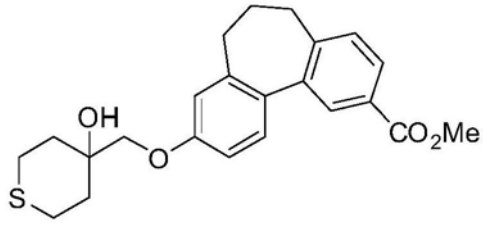
[1697] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<64-3>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,51.4mg,38%的收率)。

[1698] MS m/z 547[M-H]⁻。

[1699] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ=7.36(s,1H),7.34-7.24(m,3H),7.11(d,1H),7.05-6.94(m,2H),6.53-6.42(m,2H),5.07(s,2H),4.77(m,1H),4.68(t,1H),4.19(m,1H),3.68(m,1H),3.21(t,4H),2.70(dd,1H),2.56-2.46(m,1H),2.45-2.32(m,4H),2.32-2.17(m,4H),2.12(m,2H)。

[1700] 实施例65:制备(S)-2-(6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

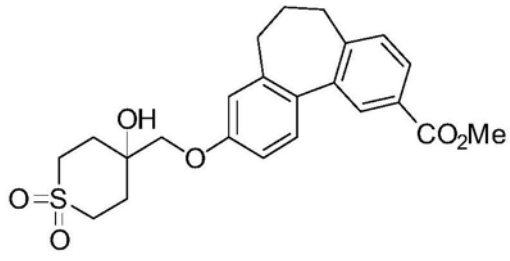
[1701] <65-1>制备甲基9-((4-羟基四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1702] 

[1703] 根据<56-1>中所描述的方法,将在<5-7>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,290mg,81%的收率)。

[1704] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.93(dd,1H),7.35(d,1H),7.30(d,1H),6.89(dd,1H),6.82(d,1H),3.93(s,3H),3.84(s,2H),3.20-3.03(m,2H),2.61-2.40(m,6H),2.27-2.07(m,5H),1.92-1.77(m,2H)。

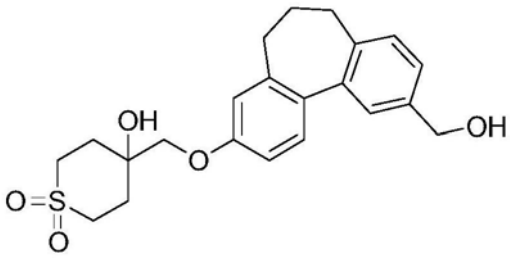
[1705] <65-2>制备甲基9-((4-(羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1706] 

[1707] 根据<56-2>中所描述的方法,将在<65-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,292mg,94%的收率)。

[1708] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.94(dd,1H),7.37(d,1H),7.31(d,1H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),3.93(s,3H),3.51(m,2H),2.97(m,2H),2.55(t,2H),2.50-2.42(m,3iH),2.36-2.16(m,6H)。

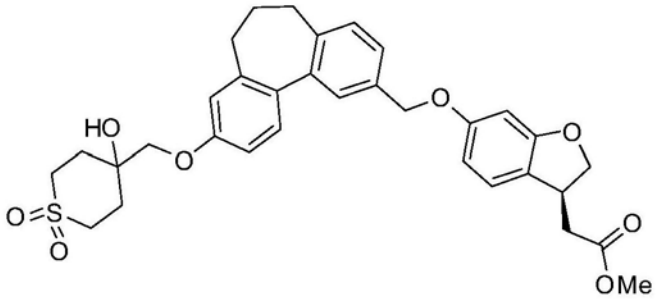
[1709] <65-3>制备4-羟基-4-(((10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1710] 

[1711] 根据<1-9>中所描述的方法,将在<65-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,256mg,94%的收率)。

[1712] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.20(m,4H),6.87(dd,1H),6.82(d,1H),4.74(d,2H),3.92(s,2H),3.58-3.41(m,2H),3.03-2.87(m,2H),2.55-2.40(m,5H),2.35-2.11(m,6H),1.67(t,1H)。

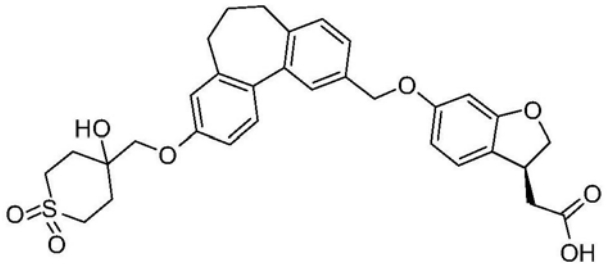
[1713] <65-4>制备(S)-甲基-2-(6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[1714] 

[1715] 根据<1-10>中所描述的方法,将在<65-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,103mg,88%的收率)。

[1716] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.28(m,3H),7.24(d,1H),7.03(d,1H),6.87(dd,1H),6.82(d,1H),6.56-6.44(m,2H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.27(dd,1H),3.92(s,2H),3.87-3.76(m,1H),3.72(s,3H),3.59-3.40(m,2H),2.96(m,2H),2.76(dd,1H),2.64-2.39(m,6H),2.36-2.09(m,6H)。

[1717] <65-5>制备(S)-2-(6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1718] 

[1719] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<65-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,57mg,57%的收率)。

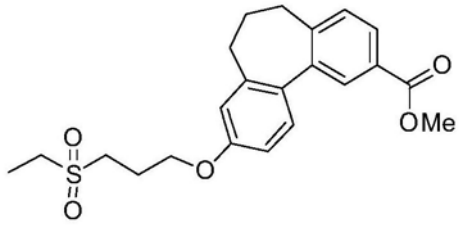
[1720] MS m/z 577[M-H]$^-$。

[1721] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.20(m,4H),7.07(d,1H),6.87(dd,1H),6.82(d,

1H),6.57-6.46(m,2H),5.05(s,2H),4.77(t,1H),4.30(dd,1H),3.92(s,2H),3.82(m,1H),3.59-3.42(m,2H),2.97(m,2H),2.82(dd,1H),2.63(dd,1H),2.49(m,4H),2.35-2.12(m,6H)。

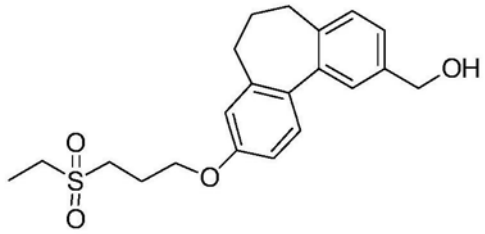
[1722] 实施例66:制备(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1723] <66-1>制备甲基9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1724] 

[1725] 将在<5-7>中获得的化合物(240mg,0.89mmol)溶解在DMF(5mL)中,之后加入1-氯-3-(乙基磺酰基)丙烷(306mg,1.79mmol)和K_2CO_3(371mg,2.68mmol),之后在90℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc和水稀释,之后萃取。用EtOAc再次将水层萃取。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,并且将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,390mg,108%的收率),将其用在下一步骤中。

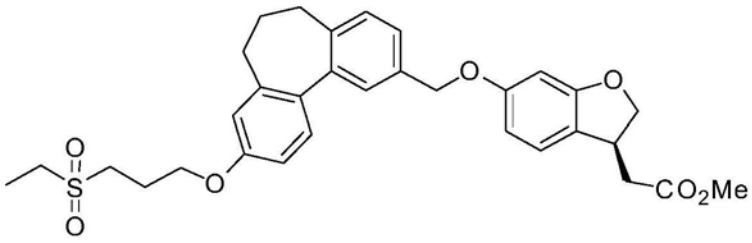
[1726] <66-2>制备9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[1727] 

[1728] 根据<1-9>中所描述的方法,将在<66-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,275mg,82%的收率)。

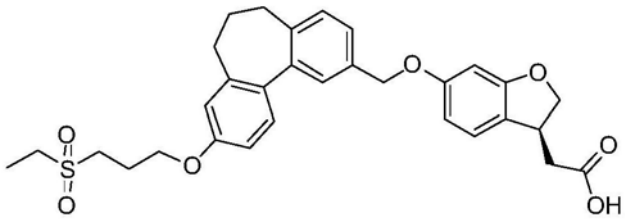
[1729] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.34(d,1H),7.31(d,1H),7.27(d,1H),7.22(d,1H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),4.73(d,2H),4.16(t,2H),3.23(m,2H),3.05(q,2H),2.49(t,2H),2.46(t,2H),2.39-2.35(m,2H),2.17(m,2H),1.65(t,1H),1.45(t,3H)。

[1730] <66-3>制备(S)-甲基2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3基乙酸酯

[1731] 

[1732] 根据<1-10>中所描述的方法,将在<66-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,92mg,68%的收率),将其用在下一步。

[1733] <66-4>制备(S)-2-(6-((9-(3-乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1734] 

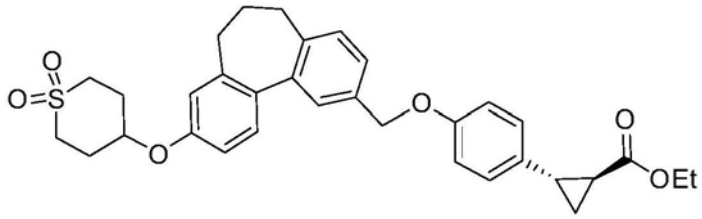
[1735] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<66-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,41mg,45%的收率)。

[1736] MS m/z 549[M-H]⁻。

[1737] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.31(m,2H),7.23(d,1H),7.06(d,1H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),6.52(dd,2H),6.49(d,1H),5.04(s,2H),4.77(t,1H),4.29(dd,1H),4.16(t,2H),3.82(m,1H),3.23(m,2H),3.05(q,2H),2.82(dd,1H),2.63(dd,1H),2.48(m,4H),2.39-2.34(m,2H),2.17(m,2H),1.45(t,3H)。

[1738] 实施例67:制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

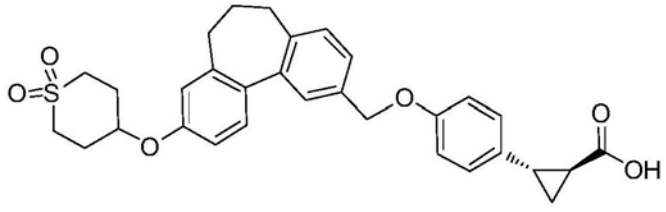
[1739] <67-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1740] 

[1741] 根据<2-16>中所描述的方法,将在<64-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(黄色油,106.3mg,68%的收率)。

[1742] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(s,1H),7.33(d,2H),7.25(d,1H),7.04(d,2H),6.94-6.81(m,4H),5.07(s,2H),4.71(br s,1H),4.17(q,2H),3.54-3.35(m,2H),2.96(m,2H),2.58-2.26(m,9H),2.19(m,2H),1.87-1.77(m,1H),1.58-1.50(m,1H),1.33-1.17(m,4H)。

[1743] <67-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1744] 

[1745] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<67-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,55.8mg,58%的收率)。

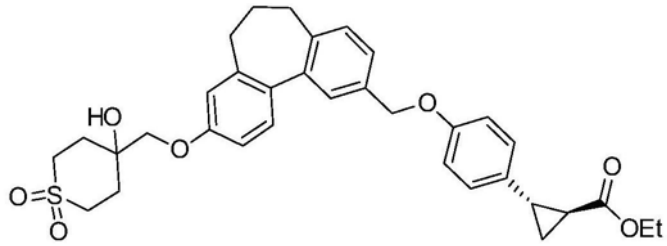
[1746] MS m/z 531[M-H]⁻。

[1747] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.21(m,4H),7.05(d,2H),6.97-6.81(m,4H),5.07

(s,2H),4.71(br s,1H),3.46(m,2H),2.96(m,2H),2.66-2.31(m,9H),2.19(m,2H),1.88-1.78(m,1H),1.63(dd,1H),1.42-1.30(m,1H)。

[1748] 实施例68:制备(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

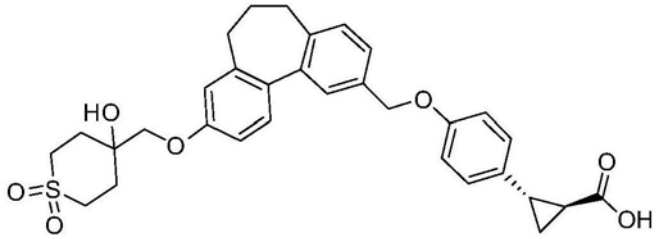
[1749] <68-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1750] 

[1751] 根据<2-16>中所描述的方法,将在<65-3>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,99mg,84%的收率)。

[1752] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.28(m,3H),7.24(d,1H),7.07-6.97(m,2H),6.96-6.89(m,2H),6.87(dd,1H),6.82(d,1H),5.06(s,2H),4.14(q,2H),3.92(s,2H),3.63-3.38(m,2H),3.07-2.85(m,2H),2.60-2.38(m,6H),2.39-2.10(m,6H),1.82(m,1H),1.67-1.51(m,2H),1.33-1.20(m,4H)。

[1753] <68-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1754] 

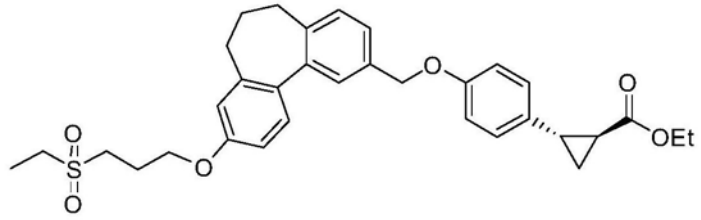
[1755] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<68-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,67mg,71%的收率)。

[1756] MS m/z 561[M-H]$^-$。

[1757] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.29(m,3H),7.26(d,1H),7.09-7.01(m,2H),6.92(m,2H),6.87(dd,1H),6.82(d,1H),5.07(s,2H),3.92(s,2H),3.58-3.40(m,2H),2.96(m,2H),2.63-2.41(m,5H),2.36-2.11(m,6H),1.83(m,1H),1.62(m,1H),1.36(m,1H)。

[1758] 实施例69:制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

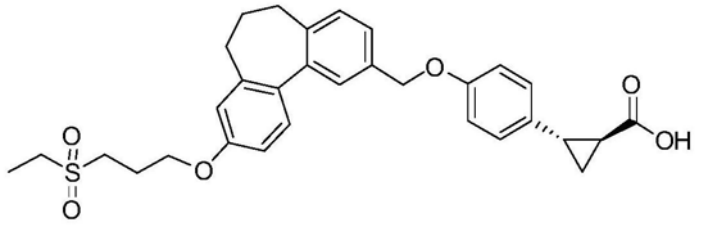
[1759] <69-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[1760] 

[1761] 根据<2-16>中所描述的方法，将在<66-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，108mg，80％的收率)。

[1762] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.30(m,2H),7.23(d,1H),7.04(d,2H),6.91(d,2H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),5.06(s,2H),4.16(m,4H),3.22(m,2H),3.06(q,2H),2.47(m,4H),2.37(m,2H),2.17(m,2H),1.82(m,1H),1.56(m,1H),1.45(t,2H),1.27(t,2H),1.26(m,1H)。

[1763] <69-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[1764] 

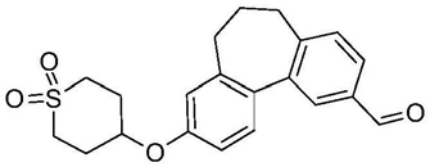
[1765] 根据<1-11>中所描述的方法，将在<69-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，79mg，76％的收率)。

[1766] MS m/z 533[M-H]$^-$。

[1767] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,1H),7.30(dd,1H),7.29(d,1H),7.23(d,1H),7.04(d,2H),6.91(d,2H),6.84(dd,1H),6.78(d,1H),5.06(s,2H),4.15(t,2H),3.22(m,2H),3.05(q,2H),2.57-2.54(m,1H),2.50-2.44(m,4H),2.37-2.34(m,2H),2.17(m,2H),1.82(m,1H),1.61(m,1H),1.44(t,3H),1.36-1.33(m,1H)。

[1768] 实施例70：制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1769] <70-1>制备9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

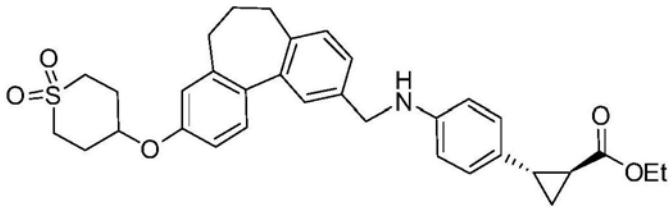
[1770] 

[1771] 根据<3-3>中所描述的方法，将在<64-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫，55.4mg，50％的收率)。

[1772] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.05(s,1H),7.84(s,1H),7.79(d,1H),7.41(d,1H),7.37(d,1H),6.92(dd,1H),6.85(d,1H),4.73(m,1H),3.47(m,2H),2.97(m,2H),2.66-2.32(m,8H),2.23(m,2H)。

[1773] <70-2>制备(1S,2S)-乙基-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,

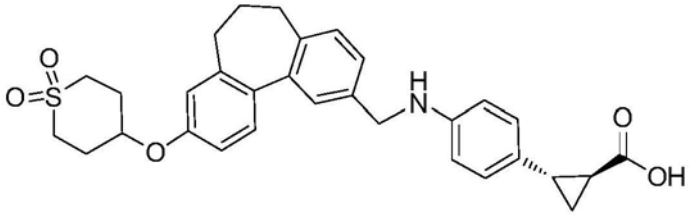
7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1774] 

[1775] 根据<3-4>中所描述的方法,将在<70-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,109.6mg,98%的收率)。

[1776] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.23(m,3H),7.20(d,1H),6.93(d,2H),6.87(dd,1H),6.83(d,1H),6.58(d,2H),4.70(br s,1H),4.34(s,2H),4.14(q,2H),4.03(br s,1H),3.46(m,2H),2.96(m,2H),2.59-2.31(m,9H),2.25-2.11(m,2H),1.78(m,1H),1.55-1.46(m,1H),1.31-1.16(m,4H)。

[1777] <70-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1778] 

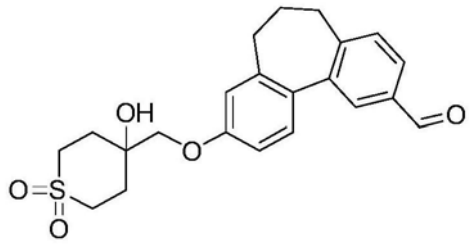
[1779] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<70-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,92.2mg,84.5%的收率)。

[1780] MS m/z 530[M-H]$^-$。

[1781] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.24(m,3H),7.20(d,1H),6.94(d,2H),6.87(dd,1H),6.83(d,1H),6.59(d,2H),4.70(br s,1H),4.34(s,2H),3.53-3.37(m,2H),2.96(m,2H),2.58-2.31(m,9H),2.17(m,2H),1.83-1.73(m,1H),1.58(m,1H),1.33(m,1H)。

[1782] 实施例71:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

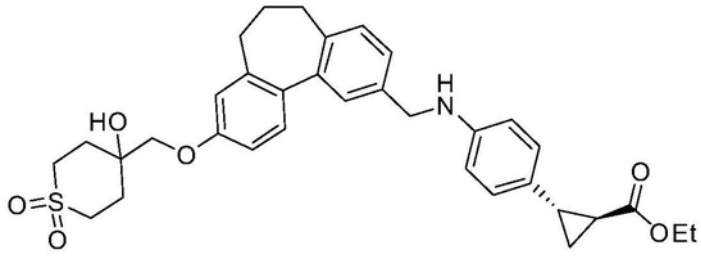
[1783] <71-1>制备9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[1784] 

[1785] 根据<3-3>中所描述的方法,将在<65-3>中获得的化合物用于制备标题的化合物(无色油,83mg,92%的收率)。

[1786] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.04(s,1H),7.84(d,1H),7.78(dd,1H),7.41(d,1H),7.36(d,1H),6.91(dd,1H),6.84(d,1H),3.93(s,2H),3.51(m,2H),2.97(m,2H),2.64(s,1H),2.57(t,2H),2.47(t,2H),2.36-2.15(m,6H)。

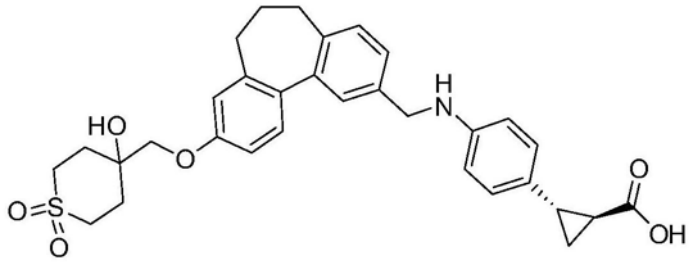
[1787] <71-2>制备(1S,2S)-乙基-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1788] 

[1789] 根据<3-4>中所描述的方法,将在<71-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,100mg,82%的收率)。

[1790] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.16(m,4H),6.99-6.90(m,2H),6.86(dd,1H),6.82(d,1H),6.63-6.53(m,2H),4.34(s,2H),4.14(q,2H),4.02(br s,1H),3.91(s,2H),3.60-3.40(m,2H),3.03-2.87(m,2H),2.55-2.38(m,6H),2.36-2.11(m,6H),2.05(s,2H),1.83-1.72(m,1H),1.55-1.44(m,1H),1.34-1.18(m,4H)。

[1791] <71-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1792] 

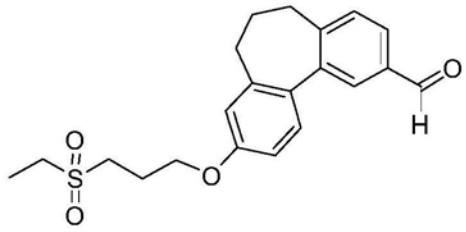
[1793] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<71-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,68mg,71%的收率)。

[1794] MS m/z 560[M-H]$^-$。

[1795] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.23(m,3H),7.20(d,1H),6.94(m,2H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),6.59(m,2H),4.34(s,2H),3.91(d,2H),3.62-3.38(m,2H),2.96(m,2H),2.61-2.38(m,5H),2.36-2.09(m,6H),1.78(m,1H),1.58(m,1H),1.39-1.28(m,1H)。

[1796] 实施例72:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

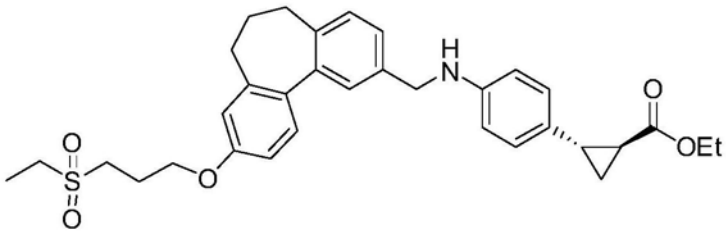
[1797] <72-1>制备9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[1798] 

[1799] 根据<3-3>中所描述的方法,将在<66-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色固体,82mg,91%的收率)。

[1800] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.05(s,1H),7.84(d,1H),7.78(dd,1H),7.40(d,1H),7.35(d,1H),6.89(dd,1H),6.81(d,1H),4.18(t,2H),3.28(t,2H),3.06(q,2H),2.57(t,2H),2.47(t,2H),2.42-2.34(m,2H),2.25(m,2H),1.45(t,3H)。

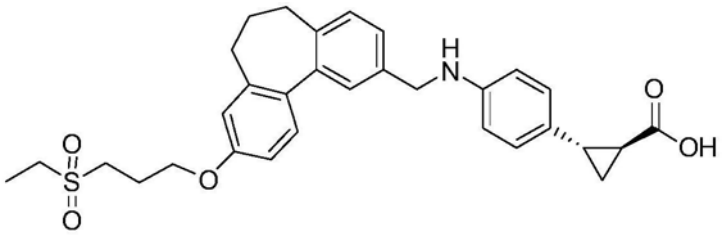
[1801] <72-2>制备(1S,2S)-乙基-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1802] 

[1803] 根据<3-4>中所描述的方法,将在<72-1>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色固体,122mg,100%的收率)。

[1804] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,1H),7.29-7.24(m,2H),7.19(d,1H),6.93(d,2H),6.84(dd,1H),6.78(d,1H),6.58(d,2H),4.33(s,2H),4.16(t,2H),4.15(q,2H),3.22(dd,2H),3.05(q,2H),2.46(m,4H),2.36(m,2H),2.17(m,2H),1.77(m,1H),1.81-1.75(m,1H),1.53(m,1H),1.45(t,3H),1.27(t,3H),1.23(m,1H)。

[1805] <72-3>制备(1S,2S)-乙基-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1806] 

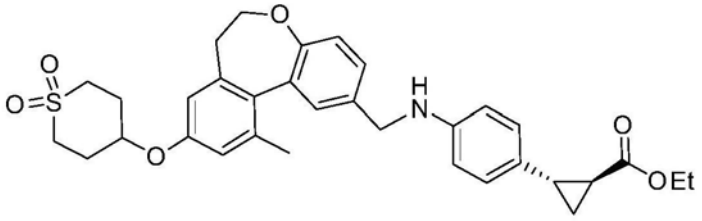
[1807] 根据<3-5>中所描述的方法,将在<72-2>中获得的化合物用于制备标题的化合物(白色泡沫,105mg,91%的收率)。

[1808] MS m/z 532[M-H]$^-$。

[1809] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.31(d,1H),7.26(d,1H),7.23(dd,1H),7.18(d,1H),6.93(d,2H),6.82(dd,1H),6.78(d,1H),6.58(d,2H),4.32(s,2H),4.15(t,2H),3.21(dd,2H),3.04(q,2H),2.51-2.49(m,1H),2.46(m,4H),2.37-2.33(m,2H),2.16(m,2H),1.77(m,1H),1.57(m,1H),1.43(t,3H),1.34-1.30(m,1H)。

[1810] 实施例73:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸((1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

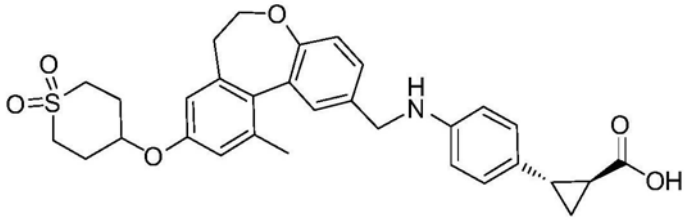
[1811] <73-1>制备(1S,2S)-乙基-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1812] 

[1813] 根据<3-4>中所描述的方法，将在<52-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，54.6mg，95％的收率)。

[1814] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.31-7.24(m，2H)，7.12(d，1H)，6.93(d，2H)，6.78(d，1H)，6.71(d，1H)，6.57(d，2H)，4.69(br s，1H)，4.41(m，2H)，4.34(s，2H)，4.15(q，2H)，4.05(br s，1H)，3.43(m，2H)，2.95(m，2H)，2.89-2.73(m，1H)，2.58-2.30(m，6H)，2.26(s，3H)，1.76(m，1H)，1.55-1.47(m，1H)，1.32-1.17(m，4H)。

[1815] <73-2>制备(1S，2S)-2-(4-(((9-((1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6，7-二氢二苯并[b，d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1816] 

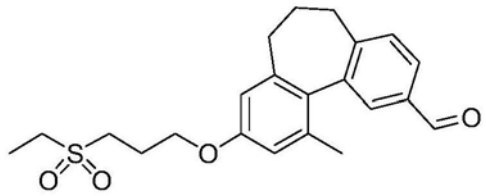
[1817] 根据<1-11>中所描述的方法，将在<73-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，45.2mg，87％的收率)。

[1818] MS m/z 570[M+Na]$^+$。

[1819] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.31-7.23(m，2H)，7.12(d，1H)，6.93(d，2H)，6.78(d，1H)，6.71(d，1H)，6.57(d，2H)，4.69(br s，1H)，4.41(m，2H)，4.34(s，2H)，3.43(m，2H)，2.95(m，2H)，2.82(m，1H)，2.58-2.30(m，6H)，2.25(s，3H)，1.76(m，1H)，1.59(m，1H)，1.33(m，1H)。

[1820] 实施例74：制备(1S，2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1821] <74-1>制备9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-甲醛

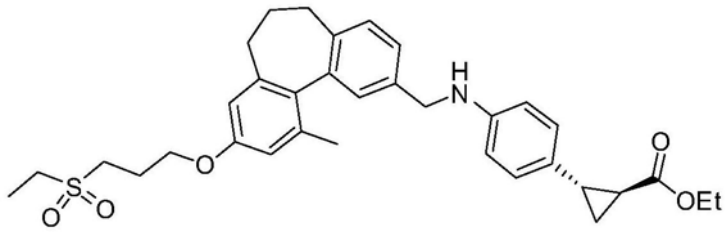
[1822] 

[1823] 根据<3-3>中所描述的方法，将在<57-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油，124mg，约100％的收率)。

[1824] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ10.02(s，1H)，7.81-7.69(m，2H)，7.45-7.34(m，1H)，6.76(d，1H)，6.65(d，1H)，5.51(s，1H)，4.16(t，2H)，3.31-3.16(m，2H)，3.07(q，2H)，2.61(m，1H)，2.53-1.96(m，10H)，1.45(t，3H)。

[1825] <74-2>制备(1S，2S)-乙基2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6，7-二

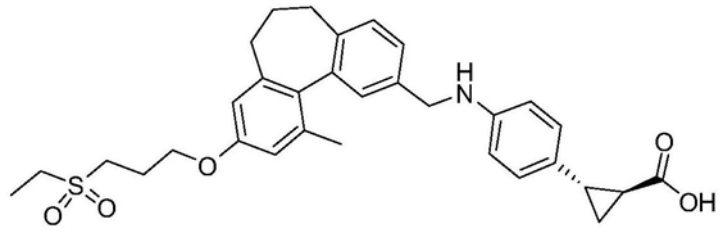
氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1826] 

[1827] 根据<3-4>中所描述的方法,将在<74-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,142mg,77%的收率)。

[1828] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.15(m,3H),6.96-6.85(m,2H),6.70(d,1H),6.62(d,1H),6.60-6.49(m,2H),4.33(s,2H),4.20-4.00(m,5H),3.27-3.15(m,2H),3.05(q,2H),2.55-2.14(m,9H),2.08-1.94(m,2H),1.77(m,1H),1.51(m,1H),1.44(t,3H),1.32-1.15(m,4H)。

[1829] <74-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1830] 

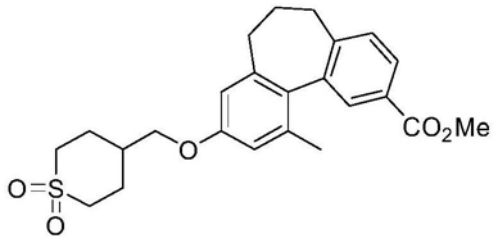
[1831] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<74-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,125mg,93%的收率)。

[1832] MS m/z 546[M-H]$^-$。

[1833] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.15(m,3H),6.97-6.87(m,2H),6.70(d,1H),6.62(d,1H),6.60-6.51(m,2H),4.33(s,2H),4.12(t,2H),3.26-3.15(m,2H),3.05(q,2H),2.56-2.21(m,7H),2.19(s,3H),2.03(m,3H),1.82-1.73(m,1H),1.57(m,1H),1.44(t,3H),1.37-1.29(m,1H)。

[1834] 实施例75:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1835] <75-1>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

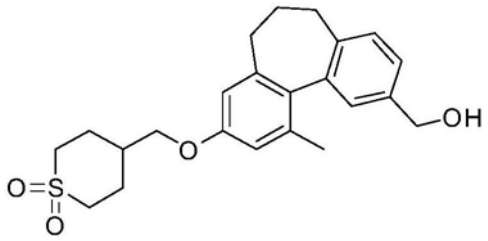
[1836] 

[1837] 根据<47-1>中所描述的方法,将在<7-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,143mg,94%的收率)。

[1838] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.96-7.88(m,2H),7.31(d,1H),6.74(d,1H),6.63(d,1H),

3.96-3.86(m,5H),3.23-2.97(m,4H),2.63-2.52(m,1H),2.52-2.16(m,8H),2.14-1.97(m,5H)。

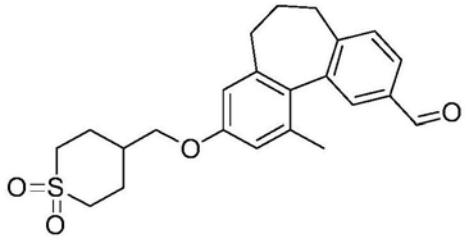
[1839] <75-2>制备4-(((10-(羟基甲基)-1-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃-1,1-二氧化物

[1840] 

[1841] 根据<1-9>中所描述的方法,将在<75-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,121mg,91%的收率)。

[1842] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.28-7.20(m,3H),6.72(d,1H),6.62(d,1H),4.71(d,2H),3.90(d,2H),3.22-2.94(m,4H),2.58-2.19(m,9H),2.15-1.93(m,5H),1.68(t,1H)。

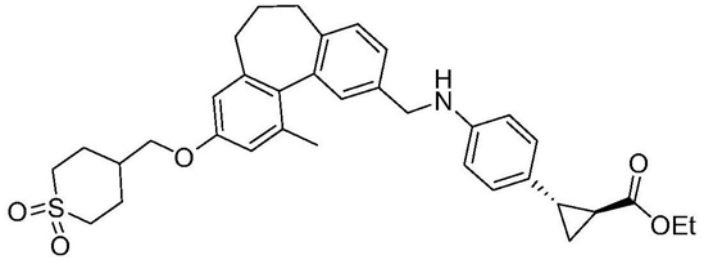
[1843] <75-3>制备9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[1844] 

[1845] 根据<3-3>中所描述的方法,将在<75-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,100mg,83%的收率)。

[1846] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.02(s,1H),7.81-7.70(m,2H),7.46-7.35(m,1H),6.75(d,1H),6.64(d,1H),3.91(d,2H),3.25-2.93(m,4H),2.61(m,1H),2.55-2.16(m,8H),2.16-2.00(m,5H)。

[1847] <75-4>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

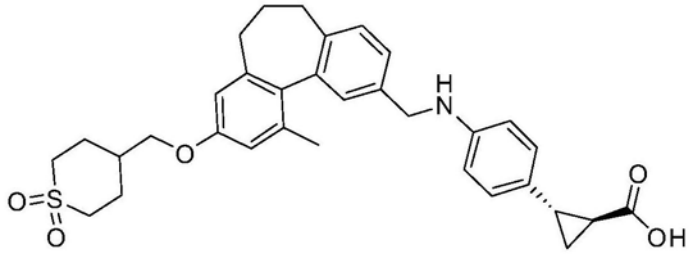
[1848] 

[1849] 根据<3-4>中所描述的方法,将在<75-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,130mg,88%的收率)。

[1850] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.16(m,3H),6.95-6.87(m,2H),6.69(d,1H),6.61(d,1H),6.59-6.51(m,2H),4.33(s,2H),4.14(q,2H),4.03(br s,1H),3.89(d,2H),3.20-2.95(m,4H),2.56-2.22(m,7H),2.20(s,3H),2.12-1.95(m,5H),1.76(m,1H),1.50(m,1H),

1.30-1.18(m,4H)。

[1851] <75-5>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1852] 

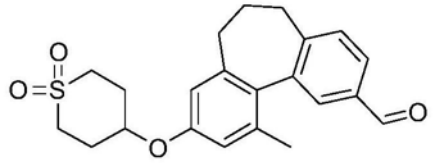
[1853] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<75-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色泡沫,99mg,80%的收率)。

[1854] MS m/z 558[M-H]⁻。

[1855] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.15(m,3H),6.95-6.87(m,2H),6.69(d,1H),6.61(d,1H),6.60-6.50(m,2H),4.33(s,2H),3.89(d,2H),3.20-2.95(m,4H),2.59-2.21(m,7H),2.19(s,3H),2.10-1.95(m,5H),1.75(m,1H),1.57(m,1H),1.39-1.30(m,1H)。

[1856] 实施例76:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

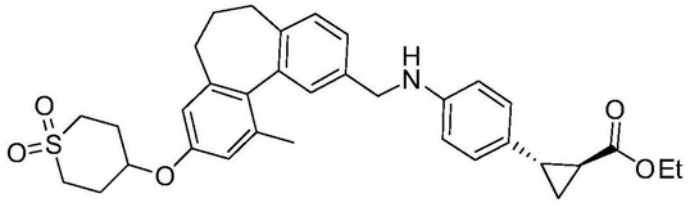
[1857] <76-1>制备9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[1858] 

[1859] 根据<3-3>中所描述的方法,将在<55-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,112mg,96%的收率)。

[1860] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.02(s,1H),7.80-7.72(m,2H),7.42(d,1H),6.80(d,1H),6.68(d,1H),4.72(m,1H),3.46(t,2H),2.96(m,2H),2.68-2.34(m,7H),2.31(s,3H),2.29-2.00(m,3H)。

[1861] <76-2>制备(1S,2S)-乙基-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

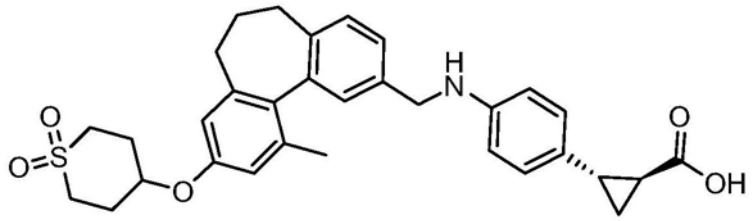
[1862] 

[1863] 根据<3-4>中所描述的方法,将在<76-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,139mg,83%的收率)。

[1864] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.26-7.15(m,3H),6.98-6.87(m,2H),6.74(d,1H),6.65(d,1H),6.61-6.50(m,2H),4.68(m,1H),4.33(s,2H),4.14(q,2H),4.03(s,1H),3.45(t,2H),3.04-2.84(m,2H),2.59-2.13(m,12H),2.05(m,2H),1.82-1.72(m,1H),1.51(m,1H),

1.32-1.17(m,4H)。

[1865] <76-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1866] 

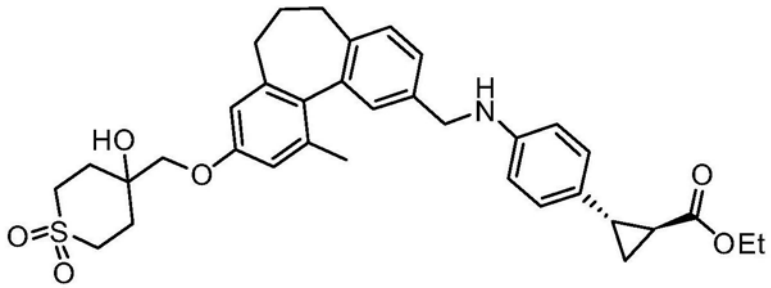
[1867] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<76-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,120mg,91%的收率)。

[1868] MS m/z 544[M-H]⁻。

[1869] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.17(m,3H),6.98-6.84(m,2H),6.74(d,1H),6.65(d,1H),6.60-6.48(m,2H),4.68(m,1H),4.34(s,2H),3.45(t,2H),3.04-2.84(m,2H),2.55-2.20(m,9H),2.18(s,3H),2.05(m,2H),1.85-1.68(m,1H),1.57(m,1H),1.39-1.29(m,1H)。

[1870] 实施例77:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

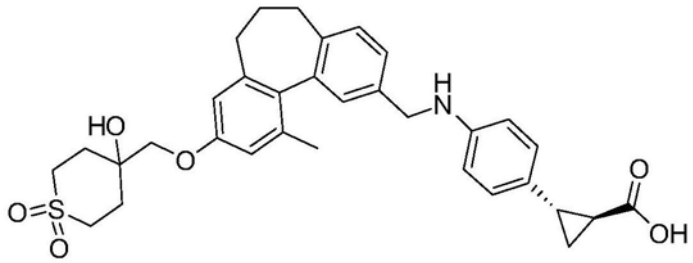
[1871] <77-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1872] 

[1873] 根据<3-4>中所描述的方法,将在<63-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,76mg,90%的收率)。

[1874] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.17(m,3H),6.96-6.86(m,2H),6.73(d,1H),6.64(d,1H),6.59-6.50(m,2H),4.33(s,2H),4.15(q,2H),4.05(br s,1H),3.89(s,2H),3.61-3.39(m,2H),3.03-2.85(m,2H),2.58-2.13(m,12H),2.02(m,2H),1.84-1.72(m,1H),1.51(m,1H),1.35-1.17(m,4H)。

[1875] <77-2>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1876] 

[1877] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<77-1>中获得的化合物用于制备标题化合物

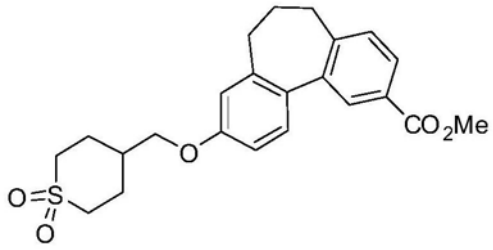
(黄色泡沫,48mg,66%的收率)。

[1878] MS m/z 574[M-H]⁻。

[1879] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.25-7.17(m,3H),6.92(m,2H),6.72(d,1H),6.64(d,1H),6.60-6.51(m,2H),4.34(s,2H),3.89(s,2H),3.57-3.38(m,2H),2.95(m,2H),2.58-2.21(m,9H),2.18(s,3H),2.00(m,2H),1.76(m,1H),1.57(m,1H),1.39-1.29(m,1H)。

[1880] 实施例78:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

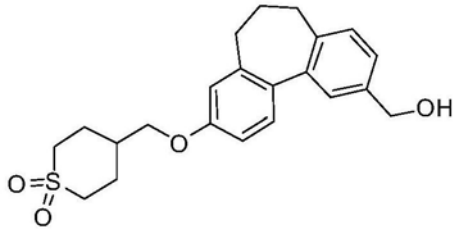
[1881] <78-1>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[1882] 

[1883] 根据<47-1>中所描述的方法,将在<5-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,130.4mg,105%的收率)。

[1884] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.93(dd,1H),7.35(d,1H),7.30(d,1H),6.86(dd,1H),6.79(d,1H),3.93(s,5H),3.26-2.96(m,4H),2.55(t,2H),2.46(t,2H),2.31(m,2H),2.27-2.14(m,2H),2.13-2.05(m,3H)。

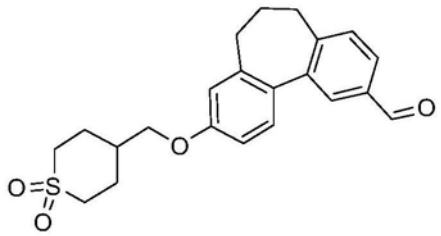
[1885] <78-2>制备4-(((10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1886] 

[1887] 根据<1-9>中所描述的方法,将在<78-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,70.7mg,68%的收率)。

[1888] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.19(m,3H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),4.74(d,2H),3.92(d,2H),3.26-2.92(m,4H),2.48(m,4H),2.33(m,2H),2.24-1.96(m,5H),1.68(t,1H)。

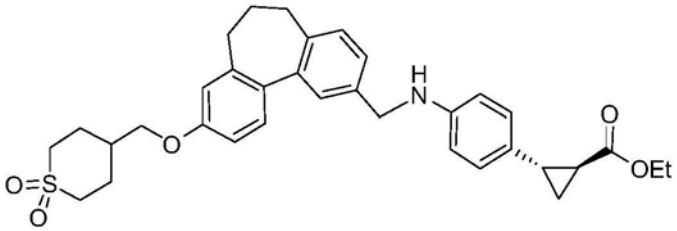
[1889] <78-3>制备(9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[1890] 

[1891] 根据<3-3>中所描述的方法，将在<78-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，95.8mg，89％的收率)。

[1892] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ10.05(s，1H)，7.84(d，1H)，7.78(dd，1H)，7.40(d，1H)，7.35(d，1H)，6.88(dd，1H)，6.81(d，1H)，3.93(d，2H)，3.24-2.95(m，4H)，2.58(t，2H)，2.48(t，2H)，2.32(m，2H)，2.24(m，2H)，2.15-1.96(m，3H)。

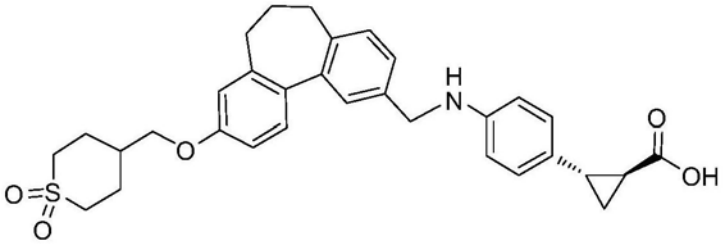
[1893] <78-4>制备(1S，2S)-乙基2-(4-(((9-((1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[1894] 

[1895] 根据<3-4>中所描述的方法，将在<78-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，124.8mg，87％的收率)。

[1896] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.34-7.22(m，3H)，7.19(d，1H)，6.93(d，2H)，6.83(dd，1H)，6.78(d，1H)，6.59(d，2H)，4.33(s，2H)，4.14(q，2H)，4.02(s，1H)，3.91(d，2H)，3.20-2.98(m，4H)，2.54-2.38(m，5H)，2.31(m，2H)，2.23-2.12(m，2H)，2.13-1.96(m，3H)，1.84-1.73(m，1H)，1.55-1.45(m，1H)，1.33-1.17(m，4H)。

[1897] <78-5>制备(1S，2S)-2-(4-(((9-((1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[1898] 

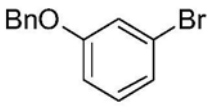
[1899] 根据<1-11>中所描述的方法，将在<78-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，129.3mg，108％的收率)。

[1900] MS m/z 544[M-H]$^-$。

[1901] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.34-7.17(m，4H)，6.94(d，2H)，6.84(dd，1H)，6.79(d，1H)，6.60(d，2H)，4.34(s，2H)，3.91(d，2H)，3.21-2.96(m，4H)，2.57-2.39(m，5H)，2.30(m，2H)，2.24-2.13(m，2H)，2.12-1.98(m，3H)，1.78(m，1H)，1.63-1.52(m，1H)，1.33(m，1H)。

[1902] 实施例79：制备2-((S)-6-(((R)-6-甲基-9-(3-(甲氧基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢二苯并[b，d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1903] <79-1>制备1-(苄氧基)-3-溴苯

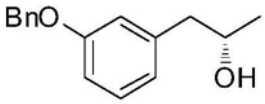
[1904] 

[1905] 向在丙酮(100mL)中的3-溴苯酚(3g，17.34mmol)的溶液中加入苄基溴(2.2mL，19.07mmol)和K_2CO_3(7.0g，52.02mmol)，将形成的混合物回流15小时。将反应混合物冷却至

室温，过滤并用丙酮洗涤。将滤液浓缩并用硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫，5.1g，100％的收率)。

[1906] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.50-7.30(m，5H)，7.20-7.01(m，3H)，6.98-6.80(m，1H)，5.05(s，2H)。

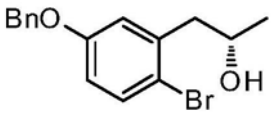
[1907] <79-2>制备(S)-1-(3-(苄氧基)苯基)丙-2-醇

[1908] 

[1909] 将在<79-1>中获得的化合物(3.37g，12.8mmol)的THF(100mL)溶液冷却至-78℃，缓慢加入n-BuLi(1.6M已烯溶液，8.4mL，13.44mmol)，并搅拌20分钟。向反应混合物中加入(S)-(-)氧化丙烯(985L，14.08mmol)和$BF_3 \cdot Et_2O$(2.3mL，19.2mmol)，之后在同样的温度下搅拌1.5小时。向混合物加入饱和的NH_4Cl水溶液，缓慢加热至室温，并且用EtOAc萃取两次。将有机层用$MgSO_4$干燥，浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油，2.3g，74.6％的收率)。

[1910] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.52-7.29(m，5H)，7.25-7.18(m，1H)，6.91-6.75(m，3H)，5.06(s，2H)，4.01(m，1H)，2.77(dd，1H)，2.66(dd，1H)，1.51(d，1H)，1.24(d，3H)。

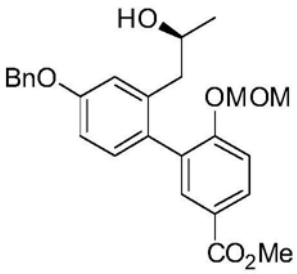
[1911] <79-3>制备(S)-1-(5-(苄氧基)-2-溴苯基)丙-2-醇

[1912] 

[1913] 将在<79-2>中获得的化合物(2.2g，9.07mmol)的乙腈(90mL)溶液冷却至0℃，加入NBS(1.6g，9.07mmol)并在室温下搅拌4小时。将反应混合物浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体，2.48g，85.1％的收率)。

[1914] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.49-7.28(m，5H)，6.90(d，1H)，6.74(dd，1H)，5.04(s，2H)，4.12(m，1H)，2.92(dd，1H)，2.78(dd，1H)，1.47(d，1H)，1.27(d，3H)。

[1915] <79-4>制备(S)-甲基-4'-(苄氧基)-2'-(2-羟基丙基)-6-(甲氧基甲氧基)-[1，1'-联苯基]-3-羧酸酯

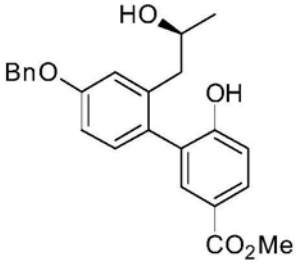
[1916] 

[1917] 向在<79-3>中获得的化合物(2.00g，6.22mmol)的1，4-二噁烷(50mL)溶液加入甲基4-(甲氧基甲氧基)-3-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼-2-基)苯甲酸酯(1.67g，5.18mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(211mg，0.259mmol)和K_2CO_3(2.15g，15.4mmol)，并且之后在90℃下搅拌15小时。将反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤并用乙酸乙酯(EA)洗涤。将滤液浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(棕色油，1.84g，81.7％的收率)。

[1918] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.01(dd，1H)，7.84(s，1H)，7.50-7.30(m，5H)，7.23(d，1H)，7.09(d，1H)，6.97(d，1H)，6.91(dd，1H)，5.22-5.04(m，4H)，3.88(s，3H)，3.81(br s，

1H),3.37(s,3H),2.74-2.48(m,2H),1.92(s,1H),1.03(d,3H)。

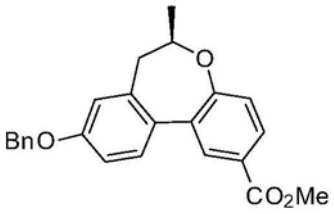
[1919] <79-5>制备(S)-甲基-4'-(苄氧基)-6-羟基-2'-(2-羟基丙基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

[1920] 

[1921] 向在<79-4>中获得的化合物(268mg,0.614mmol)的MeOH(6mL)溶液中加入p-TsOH·H_2O(350m,1.84mmol)并在50℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温用蒸馏水稀释并且用饱和的$NaHCO_3$水溶液将水层用CH_2Cl_2萃取两次,并收集有机层,用$MgSO_4$干燥并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,225mg,93.3%的收率)。

[1922] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.98(dd,1H),7.86-7.74(m,1H),7.50-7.30(m,5H),7.14(d,1H),7.06-6.93(m,3H),5.12(s,2H),4.07(m,1H),3.88(s,3H),2.74-2.42(m,4H),1.20(d,3H)。

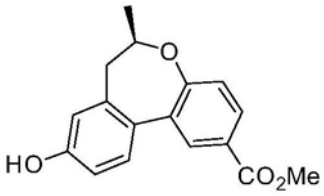
[1923] <79-6>制备(R)-甲基-9-(苄氧基)-6-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1924] 

[1925] 向在<79-5>中获得的化合物(225mg,0.573mmol)的THF(5mL)溶液中加入PBu_3(0.021mL,0.860mmol)和ADD(217mg,0.860mmol),并在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡黄色油,150mg,69.9%的收率)。

[1926] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.10(d,1H),7.96(dd,1H),7.52-7.30(m,6H),7.12(d,1H),7.01(dd,1H),6.91(d,1H),5.13(s,2H),4.97-4.78(m,1H),3.92(s,3H),2.82(dd,1H),2.52(dd,1H),1.39(d,3H)。

[1927] <79-7>制备(R)-甲基-9-羟基-6-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

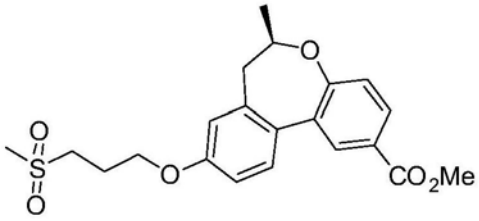
[1928] 

[1929] 向在<79-6>中获得的化合物(153mg,0.408mmol)的MeOH(4mL)溶液中加入Pd-C(30mg)并在氢气氛围下搅拌15小时。将反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤并用EA洗涤。将如上获得的滤液浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,114mg,98.2%的收率)。

[1930] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,1H),7.96(dd,1H),7.38(d,1H),7.12(d,1H),6.87

(dd,1H),6.77(d,1H),4.98(s,1H),4.95-4.79(m,1H),3.93(s,3H),2.80(dd,1H),2.50(dd,1H),1.40(d,3H)。

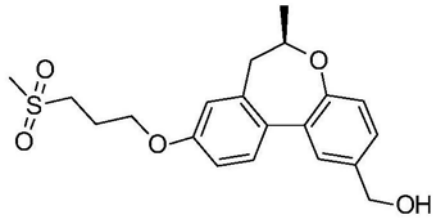
[1931] <79-8>制备(R)-甲基-6-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[1932] 

[1933] 根据<1-8>中所描述的方法,将在<79-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,204mg,99.0%的收率)。

[1934] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,1H),7.97(dd,1H),7.43(d,1H),7.12(d,1H),6.92(dd,1H),6.81(d,1H),4.88(m,1H),4.18(t,2H),3.93(s,3H),3.40-3.21(m,2H),2.98(s,3H),2.82(dd,1H),2.52(dd,1H),2.45-2.32(m,2H),1.40(d,3H)。

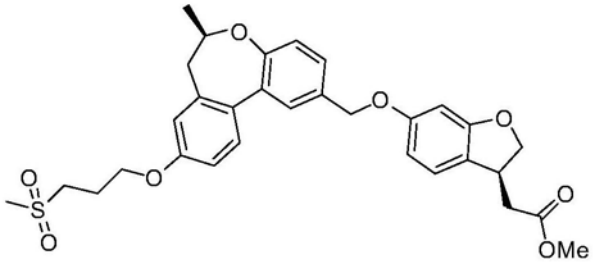
[1935] <79-9>制备(R)-(6-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲醇

[1936] 

[1937] 根据<1-9>中所描述的方法,将在<79-8>中获得的化合物用于制备标题化合物(淡黄色油,142mg,76.3%的收率)。

[1938] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.36(m,2H),7.29(dd,1H),7.08(d,1H),6.90(d,1H),6.81(d,1H),4.88-4.77(m,1H),4.73(d,2H),4.17(t,2H),3.40-3.16(m,2H),2.98(s,3H),2.80(dd,1H),2.49(dd,1H),2.44-2.28(m,2H),1.69(t,1H),1.38(d,3H)。

[1939] <79-10>制备甲基2-((S)-6-(((R)-6-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

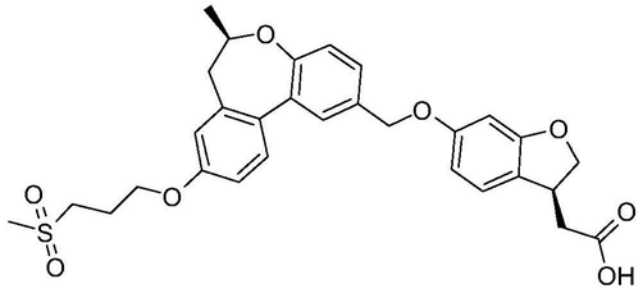
[1940] 

[1941] 根据<1-10>中所描述的方法,将在<79-9>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,126mg,69.2%的收率)。

[1942] ^{1}H NMR(300MHz,CDC13)δ7.45-7.30(m,1H),7.12-7.01(m,2H),6.90(dd,1H),6.81(d,1H),6.54-6.45(m,2H),5.03(s,2H),4.89-4.71(m,3H),4.27(dd,1H),4.17(t,2H),4.01-3.75(m,2H),3.72(s,3H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.85-2.71(m,2H),2.63-2.44(m,

1H),i2.44-2.31(m,2H),1.38(d,3H)。

[1943] <79-11>制备2-((S)-6-(((R)-6-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1944] 

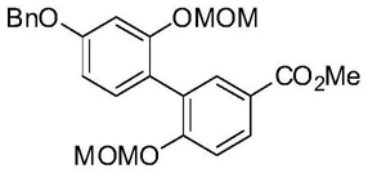
[1945] 根据<1-11>中所描述的方法,将在<79-10>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,129mg,88.0%的收率)。

[1946] MS m/z 551[M-H]⁻。

[1947] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.43(d,1H),7.38(d,1H),7.34(dd,1H),7.16-7.01(m,2H),6.90(dd,1H),6.81(d,1H),6.58-6.45(m,2H),5.03(s,2H),4.89-4.71(m,2H),4.30(dd,1H),4.17(t,2H),3.82(m,1H),3.43-3.18(m,2H),2.97(s,3H),2.82(m,2H),2.62(dd,1H),2.51(dd,1H),2.45-2.28(m,2H),1.38(d,3H)。

[1948] 实施例80:制备(S)-2-(6-((9-(3-(甲氧基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

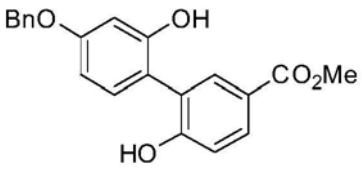
[1949] <80-1>制备甲基4'-(苄氧基)-2',6-双(甲氧基甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

[1950] 

[1951] 向4-(苄氧基)-1-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯(根据参考文献[Synthesis,1999,#6,p.1017-1021]制备;4.82g,14.921mmol)和在<2-6>中获得的化合物(4.37g,13.564mmol)在1,4-二噁烷中(70mL)的溶液中加入K_2CO_3(5.62g,40.693mmol)并用氮气置换。向反应混合物加入Pd(dppf)Cl_2·MC(554mg,0.678mmol)并在100℃下搅拌13小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土(Celite)过滤并用CH_2Cl_2洗涤。将如上获得的滤液减压浓缩并通过硅胶层析在纯化以获得标题化合物(黄色油,2.61g,44%的收率)。

[1952] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.98(dd,1H),7.94(d,1H),7.50-7.31(m,5H),7.23(d,1H),7.15(d,1H),6.91(d,1H),6.70(dd,1H),5.15(s,2H),5.09(s,2H),5.05(s,2H),3.88(d,3H),3.39(d,3H),3.34(d,3H)。

[1953] <80-2>制备甲基4'-(苄氧基)-2',6-双羟基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸酯

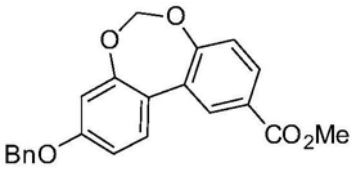
[1954] 

[1955] 根据<43-3>中所描述的方法,将在<80-1>中获得的化合物用于制备标题化合物

(白色泡沫,1.99g,95%的收率)。

[1956] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.00(dd,1H),7.96(d,1H),7.49-7.31(m,5H),7.17(d,1H),7.06(d,1H),6.72(dd,1H),6.67(d,1H),5.96(br s,1H),5.43(br s,1H),5.10(s,2H),3.89(d,2H)。

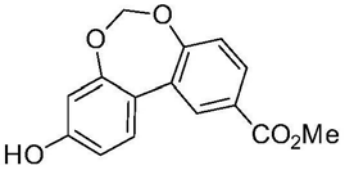
[1957] <80-3>制备甲基9-(苄氧基)-二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-羧酸酯

[1958] 

[1959] 向在<80-2>中获得的化合物(1.99g,5.680mmol)、K_2CO_3(4.71g,34.079mmol)和NaI于DMF(20mL)中的混合溶液中加入二溴乙烷(1.2mL,17.040mmol),并在80℃下搅拌13小时。将反应混合物用EtOAc稀释,连续用蒸馏水、饱和的NH_4Cl水溶液和盐水洗涤,并之后用$MgSO_4$干燥。将滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,1.68g,82%的收率)。

[1960] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,1H),7.88(dd,1H),7.76(d,1H),7.49-7.30(m,5H),7.12(d,1H),6.88(dd,1H),6.74(d,1H),5.57(s,2H),5.10(s,2H),3.93(s,3H)。

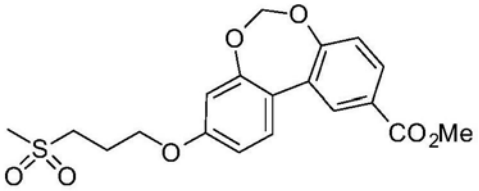
[1961] <80-4>制备甲基9-羟基二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-羧酸酯

[1962] 

[1963] 向在<80-3>中获得的化合物(1.68g,4.636mmol)溶于CH_2Cl_2(25mL)和MeOH(25mL)中获得的溶液中加入Pd/C(10wt%装载干基,340mg),在氢气气氛下搅拌3小时。将反应混合物过滤,并将滤液减压浓缩,用CH_2Cl_2稀释,搅拌10分钟,之后过滤。将如上获得的固体真空干燥以获得标题化合物(白色固体,1.12g,89%的收率)。

[1964] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.41(d,1H),7.86(dd,1H),7.69(d,1H),7.11(dd,1H),6.74(dd,1H),6.61(dd,1H),5.56(d,2H),3.94(d,3H)。

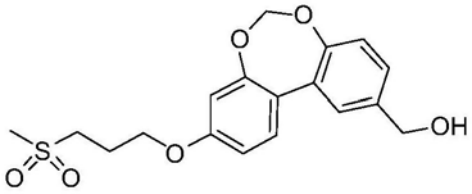
[1965] <80-5>制备甲基9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-羧酸酯

[1966] 

[1967] 根据<1-8>中所描述的方法,将在<80-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,422mg,约100%的收率)。

[1968] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,1H),7.89(dd,1H),7.76(d,1H),7.13(d,1H),6.78(dd,1H),6.65(d,1H),5.57(s,2H),4.15(t,2H),3.94(s,3H),3.34-3.23(m,2H),2.98(s,3H),2.46-2.29(m,2H)。

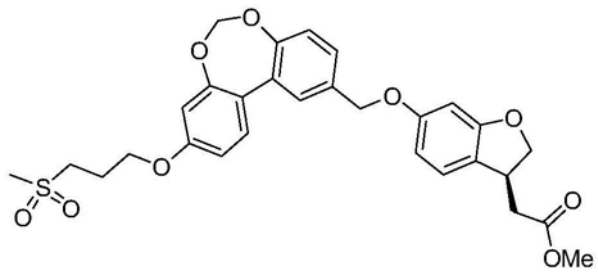
[1969] <80-6>制备(9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲醇

[1970] 

[1971] 根据<1-9>中所描述的方法，将在<80-5>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体，353mg，88％的收率)。

[1972] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.72-7.60(m，2H)，7.25(dd，1H)，7.11(d，1H)，6.76(dd，1H)，6.66(d，1H)，5.57(s，2H)，4.73(d，2H)，4.15(t，2H)，3.39-3.19(m，2H)，2.97(s，3H)，2.45-2.30(m，2H)，1.68(t，1H)。

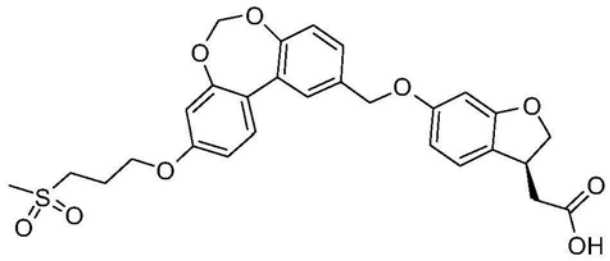
[1973] <80-7>制备(S)-甲基2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d，f][1，3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[1974] 

[1975] 根据<1-10>中所描述的方法，将在<80-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体，137mg，87％的收率)。

[1976] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.69(d，1H)，7.63(d，1H)，7.29(dd，1H)，7.12(d，1H)，7.04(d，1H)，6.76(dd，1H)，6.65(d，1H)，6.54-6.45(m，2H)，5.57(s，2H)，5.02(s，2H)，4.76(t，1H)，4.34-4.22(dd，1H)，4.14(t，2H)，3.82(m，1H)，3.72(s，3H)，3.34-3.20(m，2H)，2.97(s，3H)，2.76(dd，1H)，2.57(dd，1H)，2.43-2.32(m，2H)。

[1977] <80-8>制备(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d，f][1，3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[1978] 

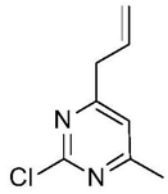
[1979] 根据<1-11>中所描述的方法，将在<80-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体，114mg，90％的收率)。

[1980] MS m/z 539[M-H]$^-$。

[1981] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.69(d，1H)，7.63(d，1H)，7.29(dd，1H)，7.12(d，1H)，7.08(d，1H)，6.76(dd，1H)，6.65(d，1H)，6.57-6.43(m，2H)，5.57(s，2H)，5.03(s，2H)，4.78(t，1H)，4.30(dd，1H)，4.14(t，2H)，3.83(m，1H)，3.34-3.19(m，2H)，2.97(s，3H)，2.82(dd，1H)，2.63(dd，1H)，2.45-2.30(m，2H)。

[1982] 实施例81:制备2-((3S)-6-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)-甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

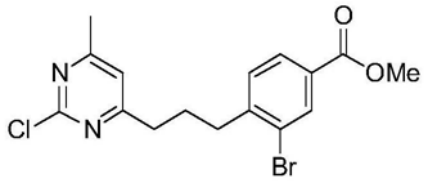
[1983] <81-1>制备4-烯丙基-2-氯-6-甲基嘧啶

[1984] 

[1985] 搅拌下用氮气置换2,4-二氯-6-甲基嘧啶(10g,,60.350mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环(11.5mL,61.350mmol)、K_3PO_4(26.0g,122.699mmol)、THF(240mL)、蒸馏水(30mL)几分钟。向混合物加入Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(2.15g,3.067mmol)并使其在80℃下反应17小时。将反应混合物冷却至室温并加入EtOAc和蒸馏水。将有机层分离并用EtOAc再次萃取水层。将有机层收集,用MgSO4干燥,并且将如上获得的滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,5.93g,57%的收率)。

[1986] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl$_3$)δ7.00(s,1H),6.06-5.90(m,1H),5.26-5.14(m,2H),3.51(m,2H),2.51(s,3H)。

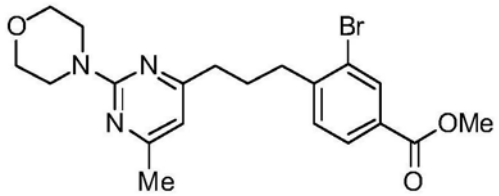
[1987] <81-2>制备甲基3-溴-4-(3-(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)丙基)苯甲酸酯

[1988] 

[1989] 向在<81-1>中获得的化合物(5.02g,29.771mmol)的THF(35mL)溶液中加入9-BBN(0.5M THF溶液,65.5mL,32.748mmol)并在室温下搅拌2.5小时。向混合物加入DMF(100mL)、甲基-3-溴-4-碘苯甲酸酯(11.17g,32.748mmol)和K_2CO_3(12.34g,89.313mmmol),之后用氮气置换几分钟。之后,向混合物加入Pd(dppf)Cl2·MC(1.22g,1.489mmol)并使其在100℃下反应16小时。冷却至室温之后,向反应混合物中加入蒸馏水和盐水,之后用EtOAc萃取。将有机层收集并用$MgSO_4$干燥。将如上获得的滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,5.38g,47%的收率)。

[1990] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl$_3$)δ8.20(d,1H),7.90(dd,1H),7.29(d,1H),6.98(s,1H),3.92(s,3H),2.90-2.74(m,4H),2.50(s,3H),2.17-1.99(m,2H)。

[1991] <81-3>制备甲基-3-溴-4-(3-(6-甲基-2-吗啉嘧啶-4-基)丙基)苯甲酸酯

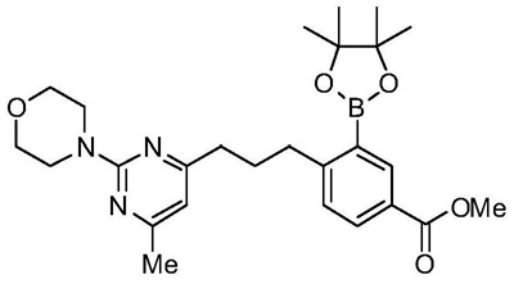
[1992] 

[1993] 在<81-2>中获得的甲基3-溴-4-(3-(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)丙基)苯甲酸酯(500mg,1.30mmol)在CH_3CN(5mL)中溶解,之后加入吗啉(228μL,2.60mmol)和i-Pr$_2$Net(340μL,1.95mmol),之后在60℃下搅拌1小时。向混合物加入吗啉(228μL,2.60mmol)并在13小时后再加入吗啉(228μL,2.60mmol)。3小时之后,将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并

用盐水萃取三次。将有机层用$MgSO_4$干燥，减压浓缩，并且将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色固体，519.9mg，92％收率)。

[1994] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.20(d，1H)，7.88(dd，1H)，7.29(d，1H)，6.30(s，1H)，3.91(s，3H)，3.78(m，8H)，2.83(t，2H)，2.61(t，2H)，2.30(s，3H)，2.03(m，2H)。

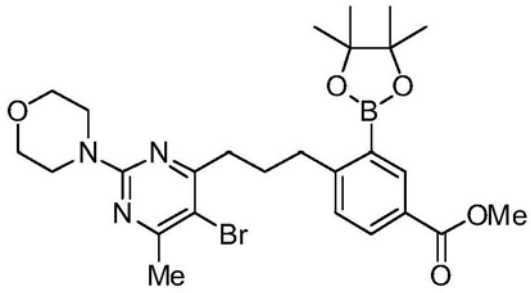
[1995] <81-4>制备甲基4-(3-(6-甲基-2-吗啉嘧啶-4-基)丙基)-3-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[1996] 

[1997] 根据<5-4>中所描述的方法，将在<81-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(淡绿色油，508.4mg，88％的收率)。

[1998] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.43(d，1H)，7.99(dd，1H)，7.24(d，1H)，6.27(s，1H)，3.91(s，3H)，3.77(m，8H)，2.99(t，2H)，2.58(t，2H)，2.29(s，3H)，1.94(m，2H)，1.35(s，12H)。

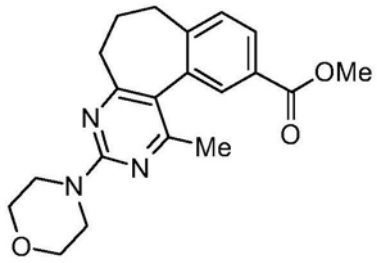
[1999] <81-5>制备甲基4-(3-(5-溴-6-甲基-2-吗啉嘧啶-4-基)丙基)-3-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[2000] 

[2001] 根据<5-5>中所描述的方法，将在<81-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油，528.2mg，89％的收率)。

[2002] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.43(d，1H)，7.99(dd，1H)，7.27(d，1H)，3.90(s，3H)，3.74(m，8H)，3.03(t，2H)，2.80(t，2H)，2.44(s，3H)，1.96(m，2H)，1.34(s，12H)。

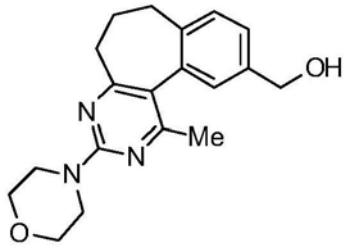
[2003] <81-6>制备甲基1-甲基-3-吗啉-6，7-二氢-5H-苯并[3，4]环庚[1，2-d]嘧啶-10-羧酸酯

[2004] 

[2005] 根据<5-6>中所描述的方法，将在<81-5>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油，104.8mg，32％的收率)。

[2006] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95(dd,1H),7.76(d,1H),7.36(d,1H),3.89(s,3H),3.71(m,8H),2.61-2.39(m,6H),2.40(s,3H),1.81(m,2H)。

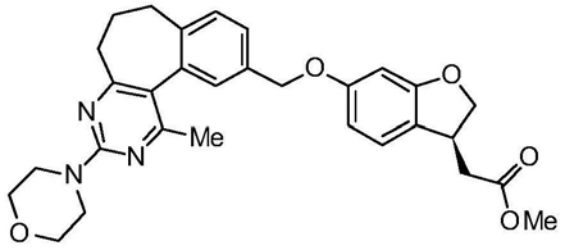
[2007] <81-7>制备(1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲醇

[2008] 

[2009] 根据<1-9>中所描述的方法,将在<81-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,88.2mg,90%的收率)。

[2010] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.13-7.30(m,3H),4.71(d,2H),3.88-3.74(m,8H),2.66-2.34(m,4H),2.37(s,3H),2.25-2.01(m,2H)。

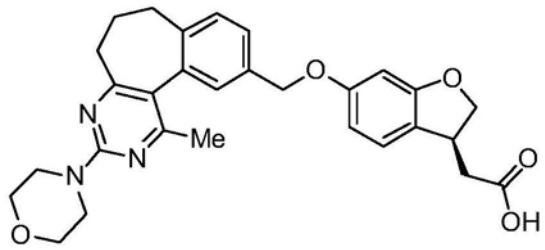
[2011] <81-8>制备甲基2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2012] 

[2013] 根据如<1-10>所述的方法,将<81-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,84.5mg,61%的收率)。

[2014] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32-7.19(m,3H),7.02(d,1H),6.51-6.46(m,2H),5.05(s,2H),4.75(t,1H),4.26(dd,1H),3.88-3.74(m,9H),3.72(s,3H),2.74(dd,1H),2.61-2.32(m,5H),2.30(s,3H),2.25-2.02(m,2H)。

[2015] <81-9>制备2-((3S)-6-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2016] 

[2017] 根据如<1-11>所述的方法,将<81-8>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,76.4mg,95%的收率)。

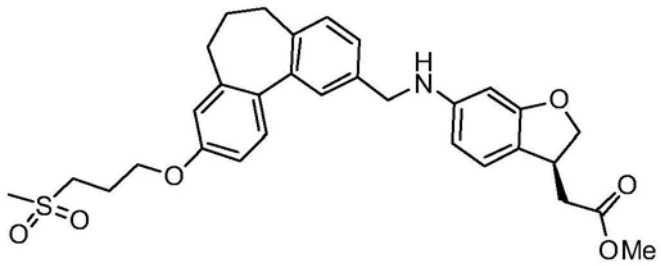
[2018] MS m/z 502[M+H]。

[2019] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.32-7.21(m,3H),7.05(d,1H),6.52-6.46(m,2H),5.05

(s,2H),4.76(t,1H),4.28(dd,1H),3.74-3.87(m,9H),2.79(dd,1H),2.65-2.36(m,5H),2.30(s,3H),2.25-2.02(m,2H)。

[2020] 实施例82:制备(S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

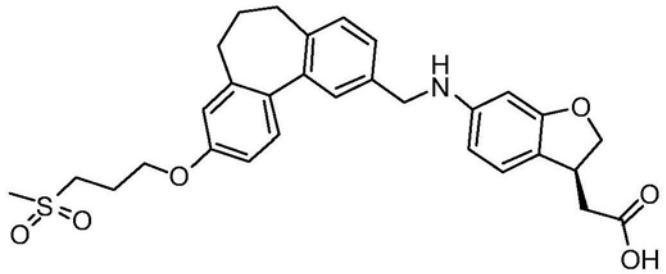
[2021] <82-1>制备(S)-甲基2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2022] 

[2023] 向在<6-1>中获得的化合物(80mg,0.223mmol)和(S)-甲基2-(6-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯(根据参考文献[WO 2010/143733 A1]制备;46mg,0.223mmol)溶于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液加入AcOH(0.03mL,0.446mmol),在室温下搅拌20分钟,加入$NaBH(OAc)_3$(95mg,0.446mol),再搅拌3.5小时。向反应混合物加入蒸馏水,用CH_2Cl_2萃取,并且收集有机层并用$MgSO_4$干燥。将如上获得的滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,124mg,>100%的收率)。

[2024] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.21(m,3H),7.19(d,1H),6.93(d,1H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),6.22-6.10(m,2H),4.70(t,1H),4.31(s,2H),4.26-4.00(m,4H),3.76(m,1H),3.71(s,3H),3.35-3.21(m,2H),2.97(s,3H),2.73(dd,1H),2.59-2.42(m,5H),2.42-2.30(m,2H),2.18(m,2H)。

[2025] <82-2>制备(S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2026] 

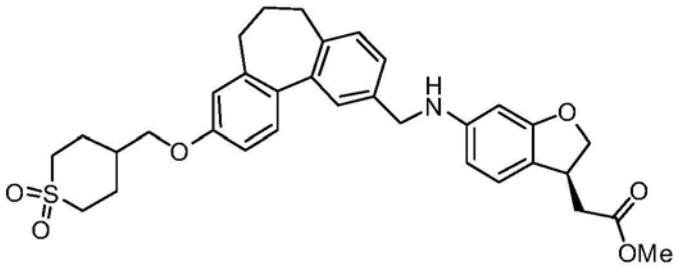
[2027] 根据如<1-11>所述的方法,将<82-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色泡沫,102mg,84%的收率)。

[2028] MS m/z 534[M-H]$^-$。

[2029] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.21(m,3H),7.19(d,1H),6.96(d,1H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),6.24-6.11(m,2H),4.72(t,1H),4.32(s,2H),4.24(dd,1H),4.16(t,2H),3.77(m,1H),3.33-3.23(m,2H),2.97(s,3H),2.79(dd,1H),2.59(dd,1H),2.47(m,4H),2.37(m,2H),2.17(m,2H)。

[2030] 实施例83:制备(S)-2-(6-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

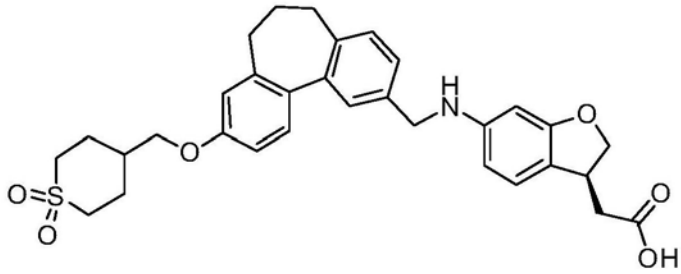
[2031] <83-1>制备(S)-甲基2-(6-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2032] 

[2033] 根据如<82-1>所述的方法,将<78-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(灰白色泡沫,164.1mg,109%的收率)。

[2034] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.34-7.23(m,3H),7.19(d,1H),6.93(d,1H),6.83(dd,1H),6.78(d,1H),6.21-6.13(m,2H),4.71(t,1H),4.31(s,2H),4.22(dd,1H),4.07(br s,1H),3.91(d,2H),3.77(m,1H),3.71(s,3H),3.21-2.96(m,4H),2.73(dd,1H),2.58-2.39(m,5H),2.31(m,2H),2.24-2.13(m,2H),2.12-1.95(m,3H)。

[2035] <83-2>制备(S)-2-(6-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2036] 

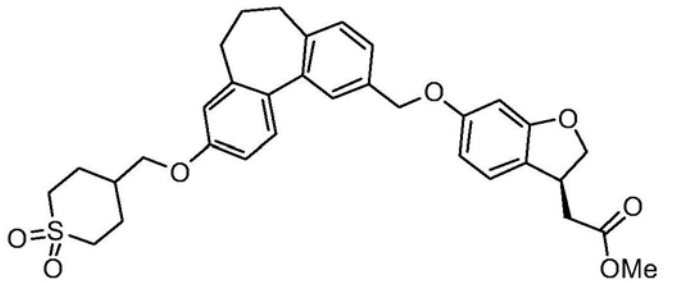
[2037] 根据如<1-11>所述的方法,将<83-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(灰白色泡沫,154.8mg,98%的收率)。

[2038] MS m/z 562[M+H]$^+$。

[2039] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.34-7.23(m,3H),7.19(d,1H),6.97(d,1H),6.83(dd,1H),6.78(d,1H),6.23-6.11(m,2H),4.72(t,1H),4.32(s,2H),4.24(dd,1H),3.92(d,2H),3.77(m,1H),3.21-2.97(m,4H),2.79(dd,1H),2.59(dd,1H),2.48(m,4H),2.31(m,2H),2.18(m,2H),2.13-1.97(m,3H)。

[2040] 实施例84:制备(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

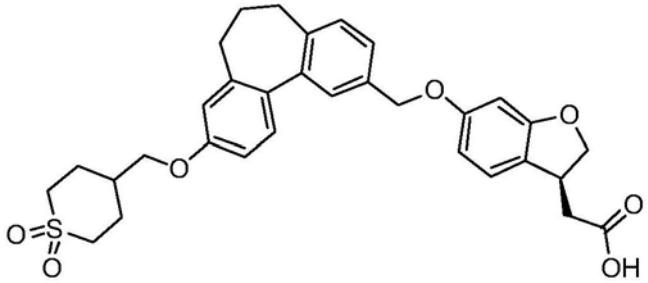
[2041] <84-1>制备(S)-甲基2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2042] 

[2043] 根据如<1-10>所述的方法，将<84-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油，190mg，104％的收率)。

[2044] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.40-7.27(m，3H)，7.23(d，1H)，7.03(dd，1H)，6.84(dd，1H)，6.79(d，1H)，6.54-6.43(m，2H)，5.04(s，2H)，4.76(t，1H)，4.27(dd，1H)，3.91(d，2H)，3.80(m，1H)，3.72(s，3H)，3.24-2.93(m，4H)，2.76(dd，1H)，2.65-2.41(m，5H)，2.32(m，2H)，2.17(m，2H)，2.12-1.97(m，3H)。

[2045] <84-2>制备(S)-2-(6-((9-((1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2046] 

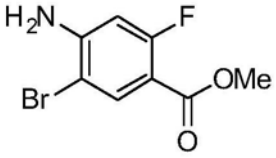
[2047] 根据如<1-11>所述的方法，将<84-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体，93mg，52％的收率)。

[2048] MS m/z 561[M-H]$^-$。

[2049] ^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.37-7.22(m，4H)，7.11(d，1H)，6.95-6.87(m，2H)，6.51-6.45(m，2H)，5.07(s，2H)，4.68(t，1H)，4.19(m，1H)，3.93(d，2H)，3.67(m，1H)，3.27-3.00(m，4H)，2.70(dd，1H)，2.54-2.30(m，5H)，2.22-2.00(m，5H)，1.87-1.68(m，2H)。

[2050] 实施例85：制备(S)-2-(6-((9-((1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

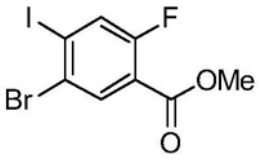
[2051] <85-1>制备甲基4-氨基-5-溴-2-氟苯甲酸酯

[2052] 

[2053] 将甲基4-氨基-2-氟苯甲酸酯(根据参考文献[Bioorganic and Medicinal Chemistry，2009，vol.17，p.7042-7051]制备；7.93g，46.9mmol)溶解于$CHCl_3$(140mL)，在0℃加入N-溴代琥珀酰亚胺(8.34g，46.9mmol)，并之后在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩，并且如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体，8.70g，75％的收率)。

[2054] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ8.04(d，1H)，6.45(d，1H)，4.61(br s，2H)，3.88(s，3H)。

[2055] <85-2>制备甲基5-溴-2-氟-4-碘苯甲酸酯

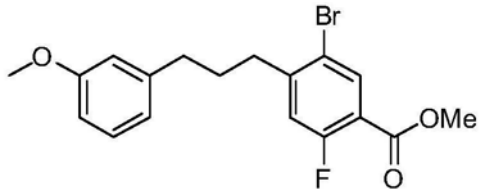
[2056] 

[2057] 将在<85-1>中获得的化合物(8.7g，35.1mmol)溶解于丙酮中，之后在0℃下加入6N

HCl水溶液(58.5mL,351mmol)并搅拌5分钟。向反应混合物加入3.5M的$NaNO_2$水溶液(15mL,52.6mmol)并搅拌60分钟。向反应混合物缓慢加入3.5M的KI水溶液(20mL,70.1mmol)并搅拌2小时。之后,将混合物用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,8.81g,70%的收率)。

[2058] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.14(d,1H),7.68(d,1H),3.93(s,3H)。

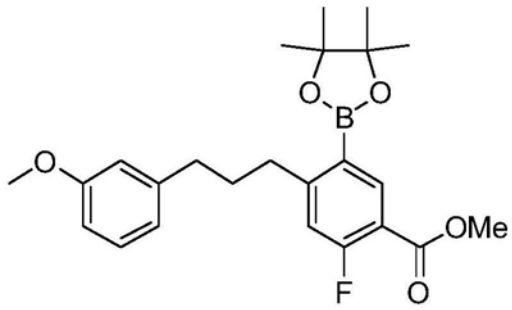
[2059] <85-3>制备甲基5-溴-2-氟-4-(3-(3-甲氧基苯基)丙基)苯甲酸酯

[2060] 

[2061] 将1-烯丙基-3-甲氧基苯(根据参考文献[Journal of Organic Chemistry,2013,vol.78,p.9772-9780]制备;2.44g,16.5mmol)溶解在THF(19mL)中,缓慢加入9-BBN(0.5M THF溶液,39.5mL,19.8mmol),并在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入在<88-2>中获得的化合物(6.5g,18.1mmol)、K_2CO_3(6.83g,49.3mmol)和DMF(38mL),并之后用氮气置换。之后,向混合物加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)和二氯甲烷(672mg,0.823mmol)的复合物,并之后在110℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温,加入饱和的NH_4Cl水溶液,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,3.49g,55%的收率)。

[2062] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,1H),7.21(t,1H),7.00(d,1H),6.79(d,1H),6.76-6.74(m,2H),3.92(s,3H),3.80(s,3H),2.76(dd,2H),2.68(t,2H),1.98-1.93(m,2H)。

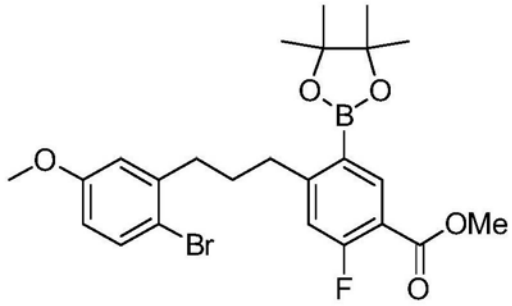
[2063] <85-4>制备甲基2-氟-4-(3-(3-甲氧基苯基)丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[2064] 

[2065] 根据如<5-4>所述的方法,将<85-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,5.02g,77%的收率)。

[2066] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.34(d,1H),7.20(t,1H),6.93(d,1H),6.77(d,1H),6.74-6.72(m,2H),3.91(s,3H),3.79(s,3H),2.96(dd,2H),2.65(t,2H),1.89-1.86(m,2H)。

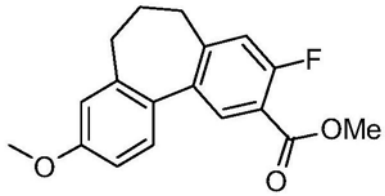
[2067] <85-5>制备甲基4-(3-(2-溴-5-甲氧基苯基)丙基)-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[2068] 

[2069] 根据如<5-5>所述的方法,将<85-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,5.5g,93%的收率)。

[2070] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,1H),7.39(d,1H),6.97(d,1H),6.74(d,1H),6.62(dd,2H),3.91(s,3H),3.77(s,3H),3.00(dd,2H),2.74(t,2H),1.89-1.86(m,2H)。

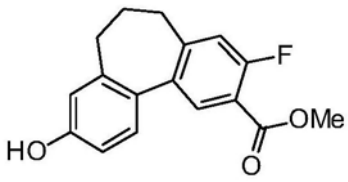
[2071] <85-6>制备甲基3-氟-9-甲氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2072] 

[2073] 根据如<5-6>所述的方法,将<85-5>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,1.89g,58%的收率)。

[2074] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.89(d,1H),7.30(d,1H),7.02(d,1H),6.88(dd,1H),6.80(d,1H),3.94(s,3H),3.86(s,3H),2.51(t,2H),2.46(t,2H),2.21-2.18(m,2H)。

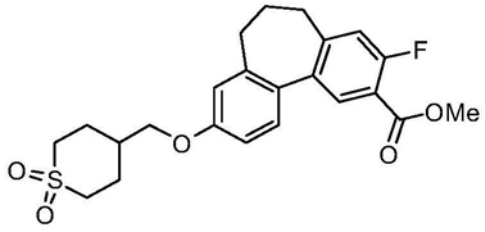
[2075] <85-7>制备甲基3-氟-9-羟基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2076] 

[2077] 根据如<5-7>所述的方法,将<85-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,1.69g,94%的收率)。

[2078] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.89(d,1H),7.24(d,1H),7.02(d,1H),6.81(dd,1H),6.74(d,1H),4.98(s,1H),3.94(s,3H),2.51(t,2H),2.43(t,2H),2.22-2.15(m,2H)。

[2079] <85-8>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

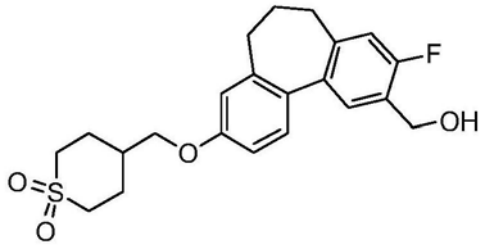
[2080] 

[2081] 将在<85-7>中获得的化合物(80mg,0.279mmol)溶解于DMF(1mL),之后加入(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(根据参考文献[Bioorganic and

Medicinal Chemistry Letters,2011,vol.21,p.1748-1753]制备;133mg,0.419mmol)和K_2CO_3(58mg,0.419mmol),并之后在90℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用饱和的NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,并且将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,118mg,98%收率)。

[2082] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.89(d,1H),7.30(d,1H),7.03(d,1H),6.85(dd,1H),6.78(d,1H),3.94(s,3H),3.92(d,2H),3.18-3.14(m,2H),3.08-3.05(m,2H),2.51(t,2H),2.46(t,2H),2.33-2.31(m,2H),2.22-2.17(m,2H),2.09-2.05(m,2H)。

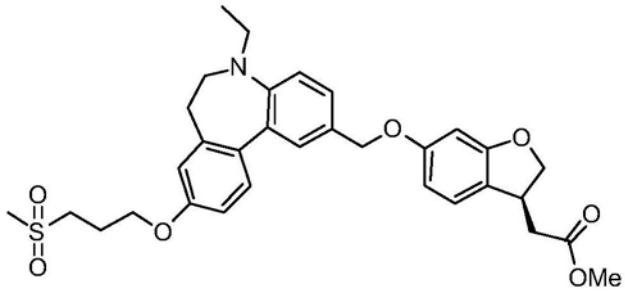
[2083] <85-9>制备4-(((9-氟-10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2084] 

[2085] 根据如<1-9>所述的方法,将<85-8>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,103mg,95%的收率)。

[2086] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.35(d,1H),7.28(d,1H),6.95(d,1H),6.84(dd,1H),6.78(d,1H),4.79(d,2H),3.92(d,2H),3.18-3.13(m,2H),3.08-3.03(m,2H),2.48-2.44(m,4H),2.34-2.30(m,2H),2.19-2.14(m,2H),2.10-2.04(m,2H),1.83(t,1H)。

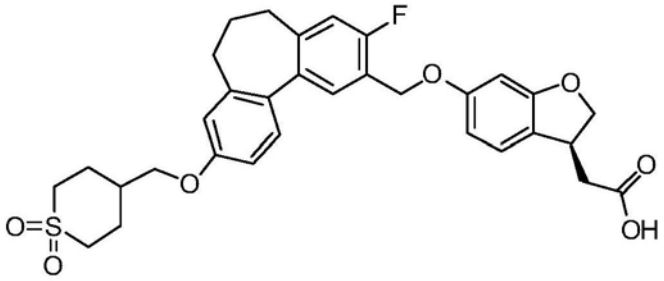
[2087] <85-10>制备(S)-甲基2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2088] 

[2089] 根据如<1-10>所述的方法,将<85-9>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,139mg,92%的收率)。

[2090] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.41(d,1H),7.26(d,1H),7.04(d,1H),6.97(d,1H),6.83(dd,1H),6.77(d,1H),6.51(dd,1H),6.49(d,1H),5.10(s,2H),4.78(t,1H),4.27(dd,1H),3.90(d,2H),3.83-3.80(m,1H),3.72(s,3H),3.17-3.14(m,2H),3.07-3.03(m,2H),2.75(dd,1H),2.56(dd,1H),2.48-2.44(m,4H),2.34-2.30(m,2H),2.19-2.14(m,2H),2.09-2.04(m,2H)。

[2091] <85-11>制备(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2092] 

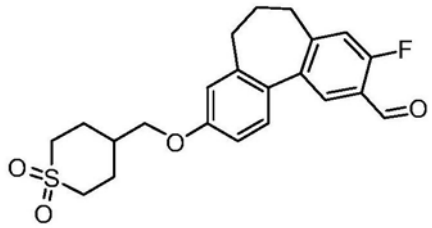
[2093] 根据如<1-11>所述的方法，将<85-10>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，125mg，94％的收率)。

[2094] MS m/z 580[M-H]⁻。

[2095] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.41(d,1H),7.25(d,1H),7.07(d,1H),6.97(d,1H),6.83(dd,1H),6.77(d,1H),6.52(dd,1H),6.49(d,1H),5.10(s,2H),4.77(t,1H),4.29(dd,1H),3.90(d,2H),3.83-3.80(m,1H),3.17-3.13(m,2H),3.08-3.03(m,2H),2.81(dd,1H),2.62(dd,1H),2.48-2.44(m,4H),2.34-2.30(m,2H),2.19-2.15(m,2H),2.09-2.04(m,2H)。

[2096] 实施例86：制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

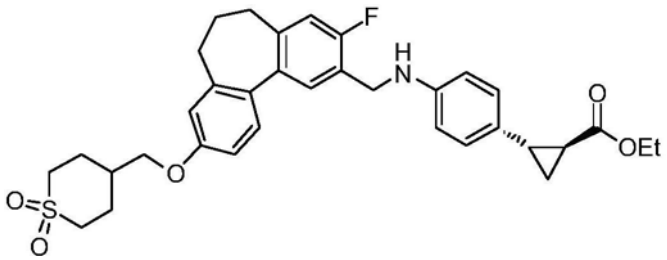
[2097] <86-1>制备9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[2098] 

[2099] 根据如<3-3>所述的方法，将<85-9>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，89mg，88％的收率)。

[2100] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ10.37(s,1H),7.80(d,1H),7.28(d,1H),7.06(d,1H),6.84(dd,1H),6.77(d,1H),4.79(d,2H),3.90(d,2H),3.17-3.13(m,2H),3.08-3.03(m,2H),2.53(t,2H),2.45(t,2H),2.34-2.30(m,2H),2.22-2.16(m,2H),2.80-2.03(m,2H),1.83(t,1H)。

[2101] <86-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

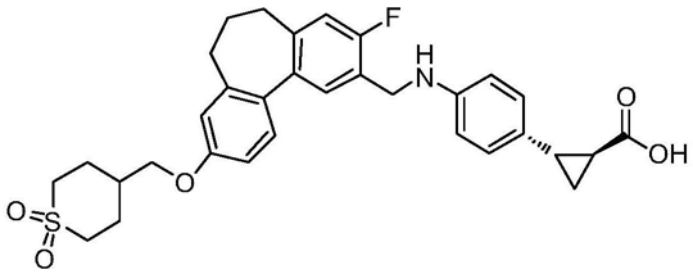
[2102] 

[2103] 根据如<3-4>所述的方法，将<86-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，121mg，95％的收率)。

[2104] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.29(d,1H),7.18(d,1H),6.95-6.92(m,3H),6.81(dd,1H),6.76(d,1H),6.60(d,2H),4.39(s,2H),4.15(q,2H),4.02(br s,1H),3.89(d,2H),

3.17-3.13(m,2H),3.07-3.03(m,2H),2.46-2.41(m,4H),2.33-2.29(m,2H),2.18-2.15(m,2H),2.08-2.04(m,2H),1.79-1.76(m,1H),1.53-1.49(m,1H),1.28-1.24(m,4H),1.23-1.21(m,1H)。

[2105] <86-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[2106] 

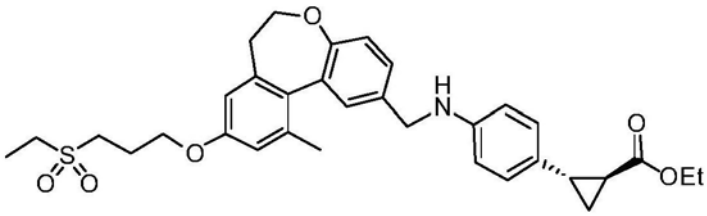
[2107] 根据如<3-5>所述的方法,将<86-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,98mg,86%的收率)。

[2108] MS m/z 563[M-H]⁻。

[2109] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.28(d,1H),7.17(d,1H),6.95-6.92(m,3H),6.80(dd,1H),6.76(d,1H),6.59(d,2H),4.39(s,2H),3.90(d,2H),3.16-3.13(m,2H),3.07-3.02(m,2H),2.52-2.48(m,1H),2.46-2.42(m,4H),2.33-2.29(m,2H),2.18-2.15(m,2H),2.08-2.04(m,2H),1.79-1.76(m,1H),1.58-1.55(m,1H),1.33-1.30(m,1H)。

[2110] 实施例87:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

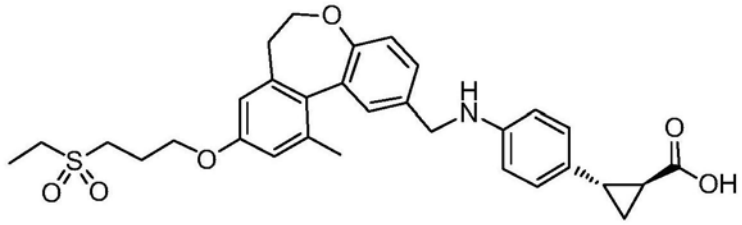
[2111] <87-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[2112] 

[2113] 根据如<3-4>所述的方法,将<53-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,89.6mg,103%的收率)。

[2114] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.31-7.22(m,2H),7.11(d,1H),6.93(d,2H),6.74(d,1H),6.67(d,1H),6.57(d,2H),4.40(m,2H),4.33(s,2H),4.22-4.07(m,4H),4.03(br s,1H),3.26-3.14(m,2H),3.05(q,2H),2.80(m,1H),2.54-2.29(m,4H),2.26(s,3H),1.82-1.73(m,1H),1.52(m,1H),1.44(t,3H),1.32-1.17(m,4H)。

[2115] <87-2>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环氧丙烷羧酸

[2116] 

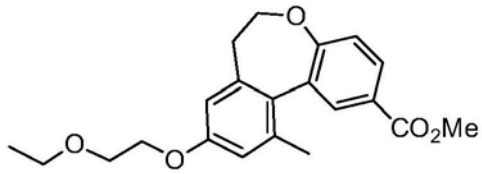
[2117] 根据如<1-11>所述的过程,将<87-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,72.8mg,88%的收率)。

[2118] MS m/z 550[M+H]$^+$。

[2119] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.31-7.22(m,2H),7.11(d,1H),6.93(d,2H),6.74(d,1H),6.67(d,1H),6.57(d,2H),4.40(m,2H),4.34(s,2H),4.13(t,2H),3.28-3.14(m,2H),3.05(q,2H),2.81(m,1H),2.56-2.42(m,2H),2.42-2.28(m,2H),2.25(s,3H),1.76(m,1H),1.58(m,1H),1.44(t,3H),1.38-1.30(m,1H)。

[2120] 实施例88:制备2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

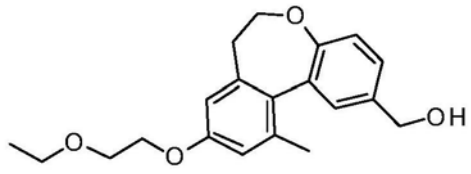
[2121] <88-1>制备甲基9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[2122] 

[2123] 根据如<3-1>所述的方法,将<14-5>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色油,143mg,>100%的收率)。

[2124] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.97(dd,1H),7.18(d,1H),6.83(d,1H),6.73(d,1H),4.55-4.39(m,2H),4.17(t,2H),3.92(s,3H),3.82(m,2H),3.63(q,2H),2.88-2.73(m,1H),2.52(m,1H),2.37(s,3H),1.26(t,3H)。

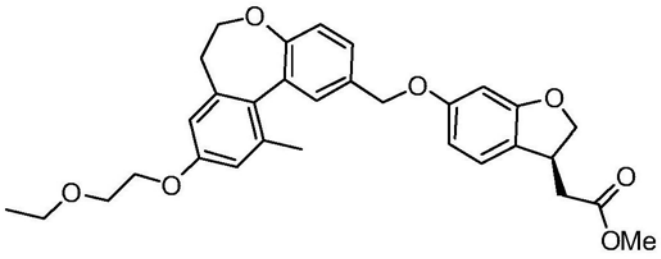
[2125] <88-2>制备(9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲醇

[2126] 

[2127] 根据如<1-9>所述的方法,将<88-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,110mg,95%的收率)。

[2128] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.27(m,2H),7.13(d,1H),6.82(d,1H),6.73(d,1H),4.71(d,2H),4.41(m,2H),4.16(t,2H),3.86-3.76(m,2H),3.62(q,2H),2.81(m,1H),2.53-2.43(m,1H),2.37(s,3H),1.67(t,1H),1.26(t,3H)。

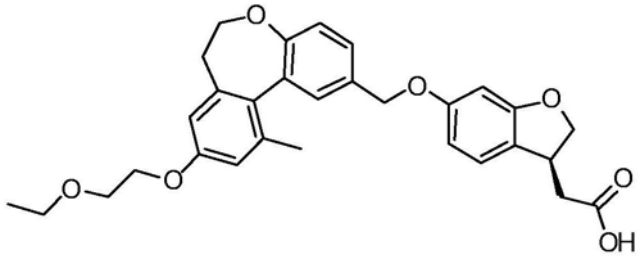
[2129] <88-3>制备甲基2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2130] 

[2131] 根据如<1-10>所述的方法,将<88-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,129mg,77%的收率)。

[2132] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.30(m,2H),7.14(d,1H),7.02(d,1H),6.80(d,1H),6.73(d,1H),6.54-6.42(m,2H),5.03(s,2H),4.75(t,1H),4.41(m,2H),4.26(dd,1H),4.16(m,2H),3.81(m,3H),3.72(s,3H),3.62(q,2H),2.91-2.68(m,2H),2.63-2.41(m,2H),2.31(s,3H),1.26(t,3H)。

[2133] <88-4>制备2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2134] 

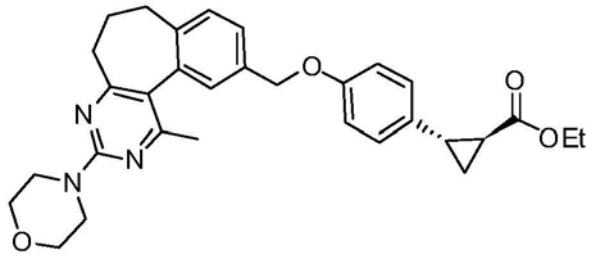
[2135] 根据如<1-11>所述的方法,将<88-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,121mg,96%的收率)。

[2136] MS m/z 503[M-H]$^-$。

[2137] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.30(m,2H),7.15(d,1H),7.06(d,1H),6.80(d,1H),6.73(d,1H),6.54-6.43(m,2H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.42(m,2H),4.29(dd,1H),4.20-4.12(m,2H),3.81(m,3H),3.62(q,2H),2.90-2.75(m,2H),2.61(dd,1H),2.53-2.43(m,1H),2.31(s,3H),1.26(t,3H)。

[2138] 实施例89:制备(1S,2S)-2-(4-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)环氧丙烷羧酸

[2139] <89-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

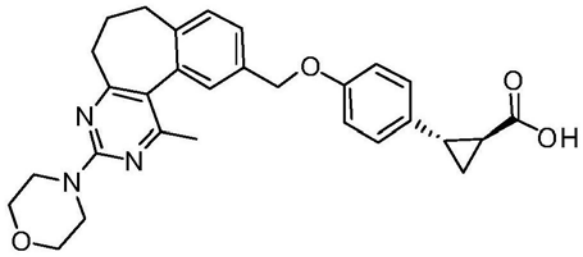
[2140] 

[2141] 根据如<2-16>所述的方法,将<89-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,123mg,79%的收率)。

[2142] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.28(m,1H),7.25-7.23(m,2H),7.01(d,2H),6.87(d,2H),

5.05(s,2H),4.15(q,2H),3.85(m,4H),3.77(m,4H),2.58-2.54(m,1H),2.52-2.37(m,4H),2.28(s,3H),2.23-2.15(m,1H),2.11-2.05(m,1H),1.80(m,1H),1.54(m,1H),1.26(t,3H),1.24(m,1H)。

[2143] <89-2>制备(1S,2S)-2-(4-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[2144] 

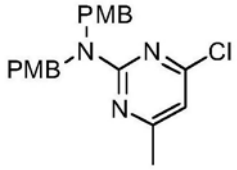
[2145] 根据如<1-11>所述的方法,将<89-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,71mg,71%的收率)。

[2146] MS m/z 484[M-H]$^-$

[2147] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.28(m,1H),7.25-7.23(m,2H),7.03(d,2H),6.88(d,2H),5.06(s,2H),3.85(m,4H),3.78(m,4H),2.58-2.49(m,3H),2.46-2.37(m,2H),2.28(s,3H),2.23-2.16(m,1H),2.11-2.05(m,1H),1.81(m,1H),1.60(m,1H),1.33(m,1H)。

[2148] 实施例90:制备2-((3S)-6-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

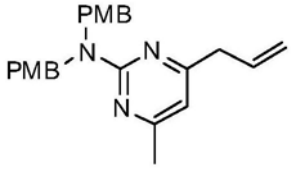
[2149] <90-1>制备4-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基嘧啶-2-胺

[2150] 

[2151] 向在DMF(200mL)中的4-氯-6-甲基嘧啶-2-胺(10.0g,69.6mmol)溶液加入NaH(60%,矿物油分散体,7.24g,181mmol),搅拌15分钟,加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(24.6mL,181mmol),并在室温下搅拌2.5小时。向混合物缓慢加入蒸馏水,再加入EtOAc,用蒸馏水和盐水连续洗涤,将如上获得的有机层用$MgSO_4$干燥。将滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化(白色固体,19.6g,73%的收率)。

[2152] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.21-7.12(m,4H),6.87-6.79(m,4H),6.44(s,1H),4.74(s,4H),3.80(s,6H),2.31(s,3H)。

[2153] <90-2>制备4-烯丙基-N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-甲基嘧啶-2-胺

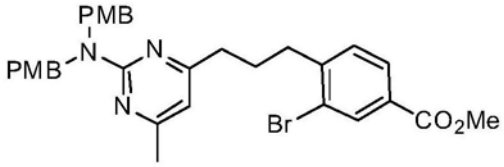
[2154] 

[2155] 根据如<81-1>所述的方法,将<90-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,5.89g,42%的收率)。

[2156] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.23-7.14(m,4H),6.86-6.78(m,4H),6.29(s,1H),6.10-

5.95(m,1H),5.21-5.07(m,2H),4.77(s,4H),3.79(d,6H),3.36-3.28(m,2H),2.30(s,3H)。

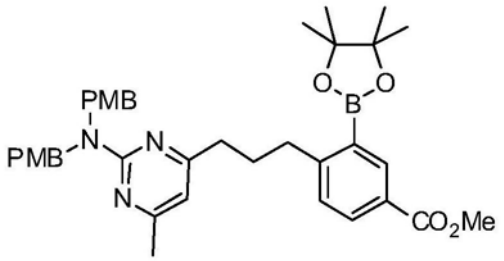
[2157] <90-3>制备甲基4-(3-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)丙基)-3-溴苯甲酸酯

[2158] 

[2159] 根据如<81-2>所述的方法,将<90-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色固体,5.78g,63%的收率)。

[2160] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.18(d,1H),7.83(dd,1H),7.18(m,5H),6.85-6.76(m,4H),6.29(s,1H),4.79(s,4H),3.90(s,3H),3.78(s,6H),2.82-2.73(m,2H),2.60(t,2H),2.31(s,3H),2.07-1.95(m,2H)。

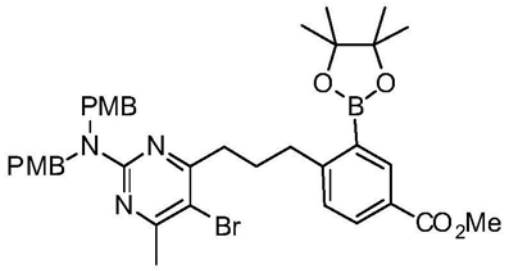
[2161] <90-4>制备甲基4-(3-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[2162] 

[2163] 根据如<5-4>所述的方法,将<90-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色油,3.38g,54%的收率)。

[2164] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.41(d,1H),7.96(dd,1H),7.18(m,5H),6.81(m,4H),6.26(s,1H),4.77(s,4H),3.90(s,3H),3.78(s,6H),3.00-2.93(m,2H),2.58(t,2H),2.29(s,3H),1.94(m,1H),1.31(s,12H)。

[2165] <90-5>制备甲基4-(3-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-溴-6-甲基嘧啶-4-基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

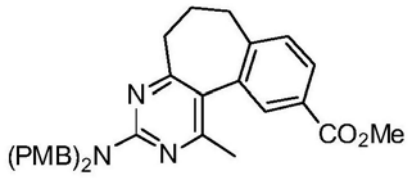
[2166] 

[2167] 根据如<5-5>所述的方法,将<90-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色油,3.60g,95%的收率)。

[2168] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.41(d,1H),7.95(dd,1H),7.20-7.10(m,5H),6.90-6.75(m,4H),4.73(s,4H),3.89(s,3H),3.77(s,6H),3.04-2.94(m,2H),2.85-2.74(m,2H),2.46(s,3H),1.95(m,2H),1.30(s,12H)。

[2169] <90-6>制备甲基3-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-1-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环

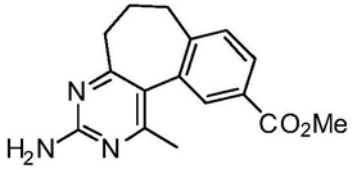
庚[1,2-d]嘧啶-10-羧酸酯

[2170] 

[2171] 根据如<5-6>所述的方法，将<90-5>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，453mg，18％的收率)。

[2172] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.96(d，1H)，7.91(dd，1H)，7.32(d，1H)，7.26-7.21(m，4H)，6.89-6.83(m，4H)，4.83(m，4H)，3.93(s，3H)，3.81(s，6H)，2.71-2.48(m，3H)，2.39(s，3H)，2.36-2.03(m，3H)。

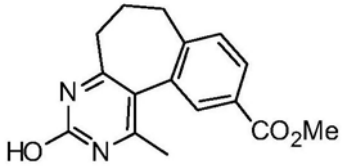
[2173] <90-7>制备甲基3-氨基-1-甲基-6，7-二氢-5H-苯并[3，4]环庚[1，2-d]嘧啶-10-羧酸酯

[2174] 

[2175] 在0℃下向在<90-6>中获得的化合物(347mg，0.663mmol)的CH_2Cl_2(7mL)溶液中连续加入TFA(7mL)和H_2SO_4(15滴)。约10分钟之后，将混合物加热至室温并搅拌4.5小时。将反应混合物减压浓缩，并在0℃下加入蒸馏水。向混合物加入NH_4OH(pH 8～9)，用CH_2Cl_2萃取并且收集有机层并用$MgSO_4$干燥。将滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫，169mg，90％收率)。

[2176] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.99-7.88(m，2H)，7.38-7.29(m，1H)，5.06(s，2H)，3.93(s，3H)，2.66(m，1H)，2.56-2.42(m，2H)，2.38(s，3H)，2.37-2.07(m，3H)。

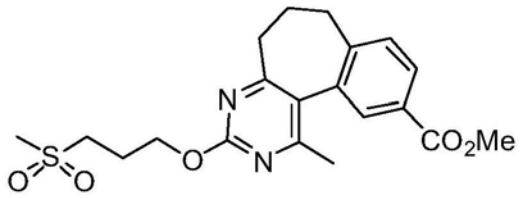
[2177] <90-8>制备甲基3-羟基-1-甲基-6，7-二氢-5H-苯并[3，4]环庚[1，2-d]嘧啶-10-羧酸酯

[2178] 

[2179] 在60℃向在<90-7>中获得的化合物(343mg，1.211mmol)溶于乙酸(8.4mL)和蒸馏水(1.8mL)的溶液中，历时20分钟逐滴加入$NaNO_2$(125mg，1.816mmol)/蒸馏水(1.8mL)的溶液，并且之后在同样的温度下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温，加入蒸馏水，用EtOAc萃取。收集有机层并用$MgSO_4$干燥。将如上获得的滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色泡沫，194mg，53％的收率)。

[2180] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.99(dd，1H)，7.90(s，1H)，7.36(d，1H)，3.94(s，3H)，2.83-2.50(m，3H)，2.48(s，3H)，2.44-2.08(m，3H)。

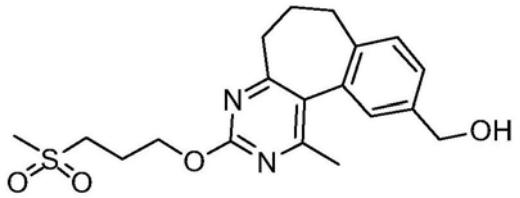
[2181] <90-9>制备甲基1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢-5H-苯并[3，4]环庚[1，2-d]嘧啶-10-羧酸酯

[2182] 

[2183] 根据如<1-8>所述的方法，将<90-8>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色泡沫，242mg，69％的收率)。

[2184] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.99(dd，1H)，7.95(d，1H)，7.36(d，1H)，4.57(m，2H)，3.94(s，3H)，3.36-3.26(m，2H)，2.96(s，3H)，2.68(m，2H)，2.48(s，3H)，2.46-2.34(m，4H)，2.24(m，2H)。

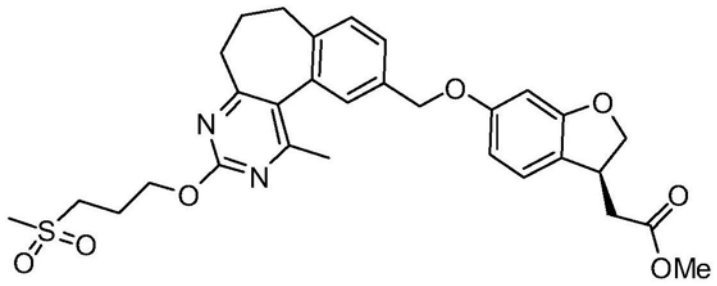
[2185] <90-10>制备(1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢-5H-苯并[3，4]环庚[1，2-d]嘧啶-10-基)甲醇

[2186] 

[2187] 根据如<1-9>所述的方法，将<90-9>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，157mg，70％的收率)。

[2188] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.35-7.23(m，3H)，4.75(d，2H)，4.56(m，2H)，3.37-3.25(m，2H)，2.96(s，3H)，2.63(m，2H)，2.48(s，3H)，2.45-2.31(m，4H)，2.19(m，2H)，1.79(t，1H)。

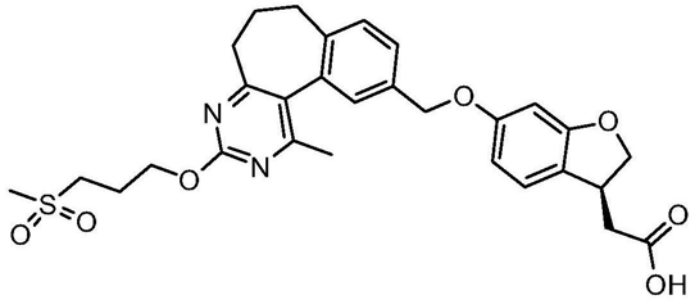
[2189] <90-11>制备甲基2-((3S)-6-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢-5H-苯并[3，4]环庚[1，2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2190] 

[2191] 根据如<1-10>所述的方法，将<90-10>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，131mg，87％的收率)。

[2192] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.38-7.25(m，3H)，7.04(d，1H)，6.48(m，2H)，5.07(s，2H)，4.75(t，1H)，4.56(t，2H)，4.27(dd，1H)，3.81(m，1H)，3.72(s，3H)，3.39-3.24(m，2H)，2.96(s，3H)，2.75(dd，1H)，2.69-2.43(m，4H)，2.43-2.31(m，6H)，2.30-2.10(m，2H)。

[2193] <90-12>制备2-((3S)-6-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢-5H-苯并[3，4]环庚[1，2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2194] 

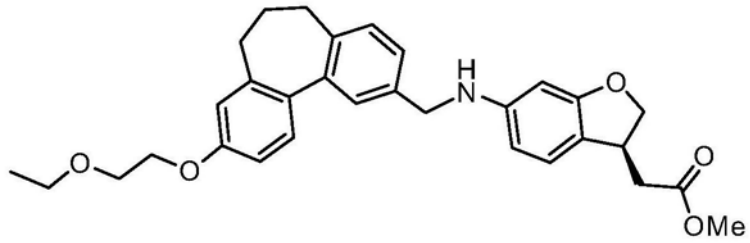
[2195] 根据如<1-11>所述的方法,将<90-11>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,89mg,70%的收率)。

[2196] MS m/z 551[M-H]⁻。

[2197] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.27(m,3H),7.07(d,1H),6.54-6.41(m,2H),5.07(s,2H),4.77(t,1H),4.55(t,2H),4.34-4.23(m,1H),3.82(m,1H),3.40-3.25(m,2H),2.96(s,3H),2.80(dd,1H),2.70-2.5(m,3H),2.55-1.75(m,9H)。

[2198] 实施例91:制备(S)-2-(6-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

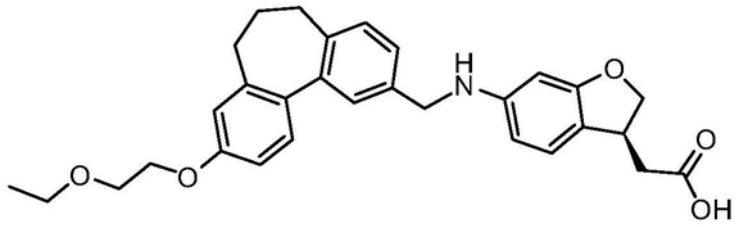
[2199] <91-1>制备(S)-甲基2-(6-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸酯

[2200] 

[2201] 根据如<82-1>所述的方法,将<28-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄油,122.3mg,79%的收率)。

[2202] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.21(m,3H),7.18(d,1H),6.93(d,1H),6.88(dd,1H),6.84(d,1H),6.21-6.11(m,2H),4.71(t,1H),4.31(s,2H),4.25-4.14(m,3H),4.05(brs,1H),3.85-3.73(m,3H),3.71(s,3H),3.62(q,2H),2.73(dd,1H),2.60-2.39(m,5H),2.22-2.08(m,2H),1.26(t,3H)。

[2203] <91-2>制备(S)-2-(6-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2204] 

[2205] 根据如<1-11>所述的方法,将<91-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(灰白色泡沫,92.4mg,79%的收率)。

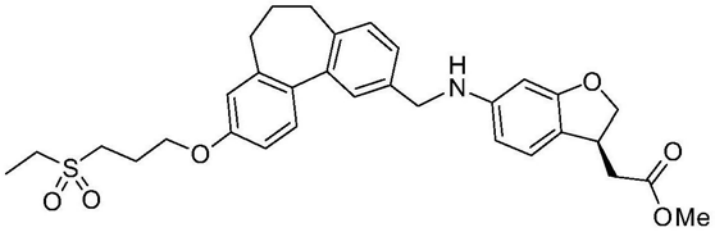
[2206] MS m/z 486[M-H]⁻。

[2207] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.34-7.21(m,3H),7.18(d,1H),6.96(d,1H),6.87(d,

1H),6.84(d,1H),6.22-6.12(m,2H),4.72(t,1H),4.31(s,2H),4.24(dd,1H),4.17(t,2H),3.85-3.71(m,3H),3.62(q,2H),2.78(dd,1H),2.58(dd,1H),2.47(m,4H),2.22-2.07(m,2H),1.25(t,3H)。

[2208] 实施例92:制备(S)-2-(6-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

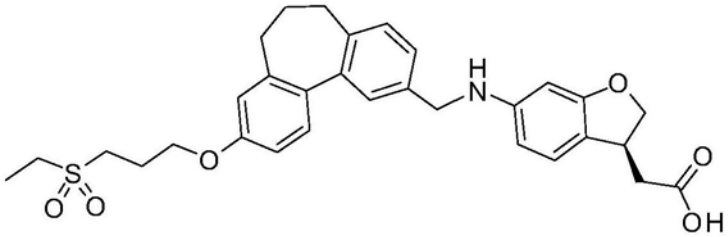
[2209] <92-1>制备(S)-甲基2-(6-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2210] 

[2211] 根据如<82-1>所述的方法,将<72-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,162mg,103%的收率)。

[2212] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.34-7.22(m,3H),7.19(d,1H),6.93(d,1H),6.83(dd,1H),6.79(d,1H),6.22-6.13(m,2H),4.70(t,1H),4.31(s,2H),4.21(dd,1H),4.16(t,2H),4.09(s,1H),3.76(m,1H),3.70(s,3H),3.28-3.16(m,2H),3.05(q,2H),2.73(dd,1H),2.60-2.42(m,5H),2.42-2.29(m,2H),2.24-2.09(m,2H),1.44(t,3H)。

[2213] <92-2>制备(S)-2-(6-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2214] 

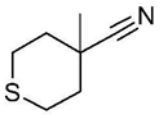
[2215] 根据如<1-11>所述的方法,将<92-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(灰白色泡沫,150.4mg,94%的收率)。

[2216] MS m/z 548[M-H]$^-$。

[2217] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.39-7.21(m,3H),7.18(d,1H),6.96(d,1H),6.84(dd,1H),6.78(d,1H),6.23-6.10(m,2H),4.71(t,1H),4.31(s,2H),4.28-4.19(m,1H),4.15(t,2H),3.76(m,1H),3.28-3.16(m,2H),3.05(q,2H),2.75(dd,1H),2.61(dd,1H),2.47(m,4H),2.41-2.28(m,2H),2.24-2.08(m,2H),1.44(t,3H)。

[2218] 实施例93:制备(S)-2-(6-((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2219] <93-1>制备4-甲基四氢-2H-噻喃-4-甲腈

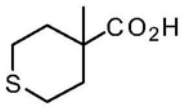
[2220] 

[2221] 向在THF(30mL)中四氢-2H-噻喃-4-甲腈(1.27g,10.0mmol)的溶液缓慢逐滴加入

LDA(2M THF/庚烷溶液,6.5mL,13.0mmol)。30分钟之后,向混合物加入MeI(811μL,13.0mmol)并搅拌50分钟。之后,向反应混合物缓慢加入水,用Et_2O和盐水稀释并萃取。将有机层用$MgSO_4$干燥,将如上获得的滤液减压浓缩,剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.07g,76%的收率)。

[2222] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.03-2.94(m,2H),2.57(m,2H),2.20(m,2H),1.69-1.59(m,2H),1.37(s,3H)。

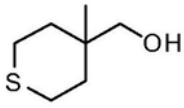
[2223] <93-2>制备4-甲基四氢-2H-噻喃-4-羧酸

[2224] 

[2225] 向在<93-1>中获得的的化合物(1.07g,7.58mmol)的THF/H_2O(14/7mL)溶液加入NaOH(3.0g,75.8mmol),在100℃下搅拌24小时,并且浓缩。将反应混合物用Et_2O和水稀释,并之后萃取。通过使用浓盐酸将水层酸化至约pH 1并用EtOAc萃取。将有机层用$MgSO_4$干燥并减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,992.2mg,82%的收率)。

[2226] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ2.78-2.70(m,2H),2.59-2.51(m,2H),2.40-2.32(m,2H),1.65-1.58(m,2H),1.24(s,3H)。

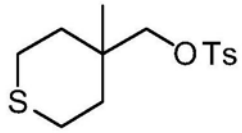
[2227] <93-3>制备(4-甲基四氢-2H-噻喃-4-基)甲醇

[2228] 

[2229] 向在<93-2>中获得的化合物(992mg,6.191mmol)的THF(25mL)溶液中缓慢逐滴加入BH_3·THF(1.0M THF溶液,7.4mL,7.429mmol)。将混合物在70℃下搅拌2.5小时,在0℃下缓慢加入蒸馏水,并且减压浓缩。向浓缩的反应混合物加入蒸馏水和1M HCl水溶液(pH 3),之后用CH_2Cl_2萃取。收集有机层并用$MgSO_4$干燥。将如上获得的滤液在真空中浓缩以获得标题化合物(无色油,856mg,95%的收率)。

[2230] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.37(d,2H),2.74(m,2H),2.58-2.47(m,2H),1.78-1.58(m,4H),1.32(t,1H),0.94(s,3H)。

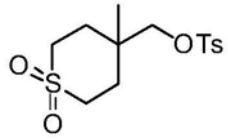
[2231] <93-4>制备(4-甲基四氢-2H-噻喃-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯

[2232] 

[2233] 0℃下向在<93-3>中获得的化合物(413mg,2.824mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中连续加入吡啶(5mL)和间甲苯磺酰氯(1.62g,8.472mmol)。10分钟之后,将混合物加热至室温,搅拌4小时,0℃加入冷却的蒸馏水,并用EtOAc萃取。收集有机层,连续用1M HCl水溶液、蒸馏水和盐水洗涤,并之后用$MgSO_4$干燥。将如上获得的滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,733mg,86%的收率)。

[2234] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.82-7.73(m,2H),7.36(m,2H),3.71(s,2H),2.65(m,2H),2.50-2.36(m,5H),1.71-1.52(m,4H),0.93(s,3H)。

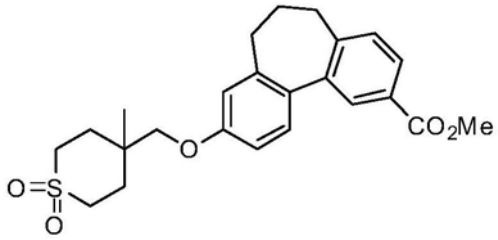
[2235] <93-5>制备(4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯

[2236] 

[2237] 0℃下向在<93-4>中获得的化合物(733mg,2.440mmol)的CH_2Cl_2(15mL)溶液中加入MCPBA(≥77%,1.15g,5.123mmol)。将混合物在同样的温度下搅拌2.5小时。向反应混合物加入蒸馏水和饱和的$NaHCO_3$水溶液并之后用CH_2Cl_2萃取。收集有机层,用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。将滤液减压浓缩并使用CH_2Cl_2/己烷重结晶以获得标题化合物(白色固体,695mg,83%的收率)。

[2238] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.85-7.71(m,2H),7.45-7.30(m,2H),3.79(s,2H),3.05-2.84(m,2H),2.47(s,3H),2.09-1.94(m,2H),1.91-1.79(m,2H),1.08(s,3H)。

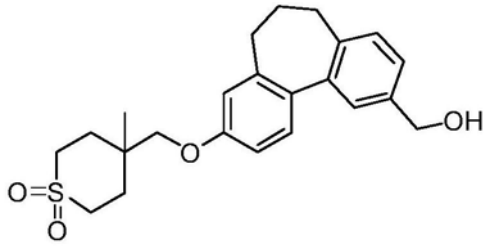
[2239] <93-6>制备甲基9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2240] 

[2241] 将在<5-7>(200mg,0.745mmol)和<93-5>(372mg,1.118mmol)中获得的化合物、K_2CO_3(155mg,1.118mmol)和KI(25mg,0.185mmol)溶于DMF(4mL)中的混合溶液在90℃下搅拌33小时。将反应混合物冷却至室温,加入饱和的NH_4Cl水溶液和蒸馏水,并用EtOAc萃取。收集有机层,用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。将滤液减压浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色泡沫,162mg,51%的收率)。

[2242] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.93(dd,1H),7.35(d,1H),7.30(d,1H),6.88(dd,1H),6.82(d,1H),3.93(d,3H),3.83(s,2H),3.11(m,4H),2.55(t,2H),2.46(t,2H),2.37-2.13(m,4H),2.10-1.94(m,2H),1.21(s,3H)。

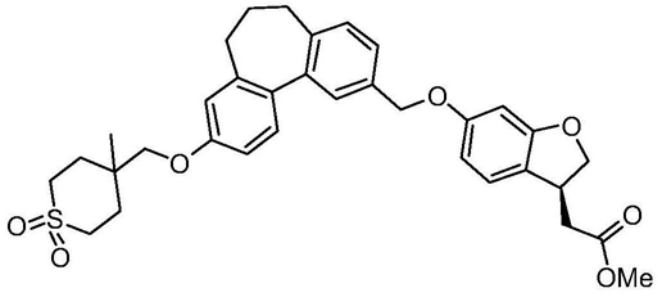
[2243] <93-7>制备4-(((10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)-4-甲基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2244] 

[2245] 根据如<1-9>所述的方法,将<93-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,238mg,94%的收率)。

[2246] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.20(m,4H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),4.74(d,2H),3.82(s,3H),3.11(m,4H),2.48(q,4H),2.36-2.22(m,2H),2.18(m,2H),2.05(m,2H),1.72(t,1H),1.21(s,3H)。

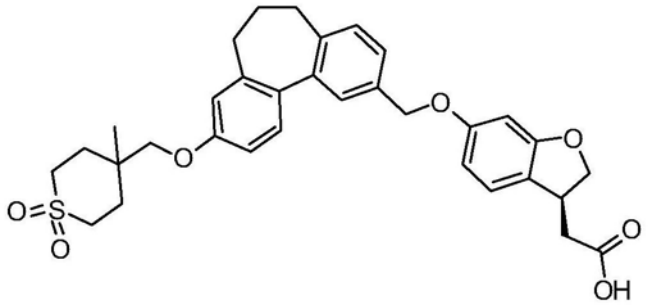
[2247] <93-8>制备(S)-甲基2-(6-((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2248] 

[2249] 根据如<1-10>所述的方法,将<93-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,159mg,90%的收率)。

[2250] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.27(m,3H),7.26(d,1H),7.03(d,1H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),6.55-6.43(m,2H),5.04(s,2H),4.76(t,1H),4.27(dd,1H),3.82(m,3H),3.72(s,3H),3.22-3.01(m,4H),2.76(dd,1H),2.63-2.40(m,5H),2.35-2.10(m,4H),2.11-1.94(m,2H),1.21(s,3H)。

[2251] <93-9>制备(S)-2-(6-((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2252] 

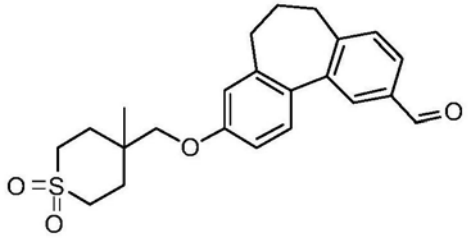
[2253] 根据如<1-11>所述的方法,将<93-8>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,114mg,73%的收率)。

[2254] MS m/z 575[M-H]$^-$。

[2255] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.28(m,3H),7.24(d,1H),7.07(d,1H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),6.55-6.45(m,2H),5.05(s,2H),4.77(t,1H),4.30(dd,1H),3.82(m,2H),3.22-3.01(m,4H),2.82(dd,1H),2.62(dd,1H),2.49(m,4H),2.35-2.12(m,4H),2.11-1.98(m,2H),1.21(s,3H)。

[2256] 实施例94:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

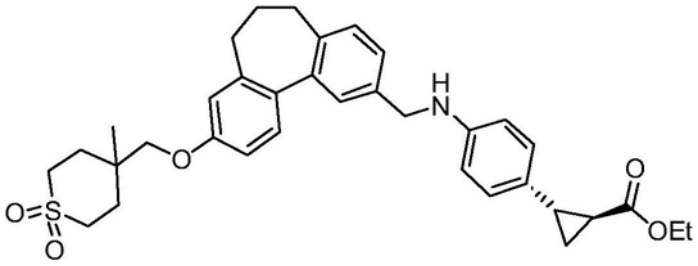
[2257] <94-1>制备9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[2258] 

[2259] 根据如<3-3>所述的方法,将<93-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,101mg,87%的收率)。

[2260] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.05(s,1H),7.84(d,1H),7.78(dd,1H),7.40(d,1H),7.36(d,1H),6.90(dd,1H),6.83(d,1H),3.83(s,2H),3.11(m,4H),2.58(t,2H),2.48(t,2H),2.35-2.16(m,4H),2.11-1.97(m,2H),1.23(s,3H)。

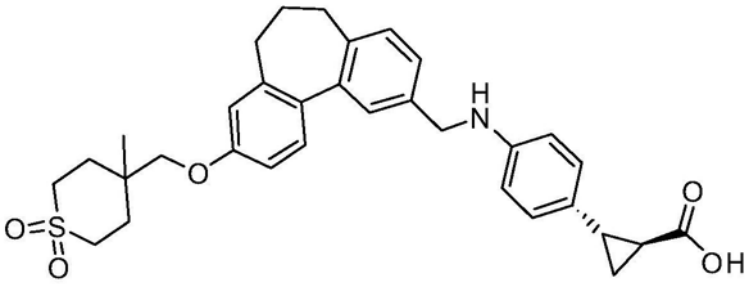
[2261] <94-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[2262] 

[2263] 根据如<3-4>所述的方法,将<94-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,192mg,130%的收率)。

[2264] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.22(m,3H),7.19(d,1H),6.97-6.89(m,2H),6.85(dd,1H),6.81(d,1H),6.63-6.52(m,2H),4.33(s,2H),4.16(q,2H),4.02(s,1H),3.81(s,2H),3.10(m,4H),2.56-2.37(m,5H),2.35-2.11(m,4H),2.05(m,2H),1.78(m,1H),1.51(m,1H),1.26-1.20(m,4H),1.20(s,3H)。

[2265] <94-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[2266] 

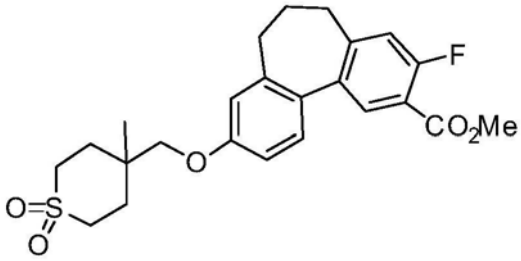
[2267] 根据如<1-11>所述的方法,将<94-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色泡沫,108mg,59%的收率)。

[2268] MS m/z 558[M-H]$^-$。

[2269] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.16(m,4H),6.99-6.89(m,2H),6.85(dd,1H),6.81(d,1H),6.64-6.54(m,2H),4.34(s,2H),3.82(s,2H),3.10(m,4H),2.56-2.40(m,5H),2.35-2.11(m,4H),2.04(m,2H),1.84-1.74(m,1H),1.58(m,1H),1.33(m,1H),1.20(s,3H)。

[2270] 实施例95:制备(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

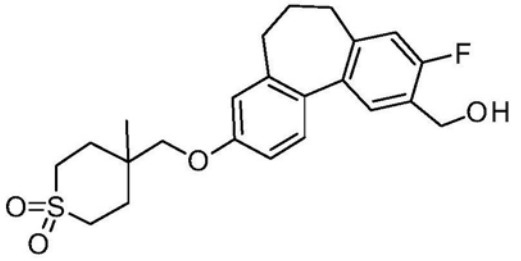
[2271] <95-1>制备甲基3-氟-9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2272] 

[2273] 根据如<93-5>所述的方法,将<85-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,155.8mg,61%的收率)。

[2274] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88(d,1H),7.31(d,1H),7.03(d,1H),6.86(d,1H),6.81(d,1H),3.94(s,3H),3.82(s,2H),3.19-3.06(m,4H),2.55-2.40(m,4H),2.35-2.13(m,4H),2.09-2.03(m,2H),1.21(s,3H)。

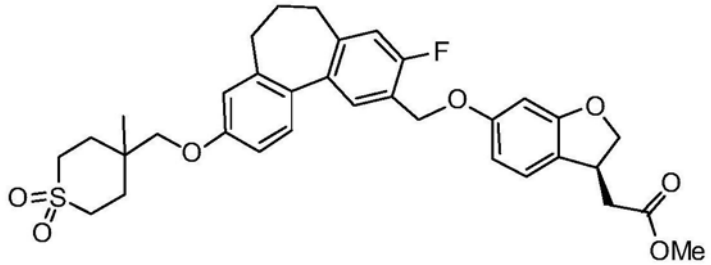
[2275] <95-2>制备4-(((9-氟-10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)-4-甲基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2276] 

[2277] 根据如<1-9>所述的方法,将<95-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,131.2mg,90%的收率)。

[2278] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.29(d,1H),6.95(d,1H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),4.80(d,2H),3.82(s,2H),3.20-3.01(m,4H),2.51-2.39(m,4H),2.35-2.22(m,2H),2.22-2.11(m,2H),2.10-2.02(m,2H),1.80(t,1H),1.21(s,3H)。

[2279] <95-3>制备(S)-甲基2-(6-((3-氟-9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

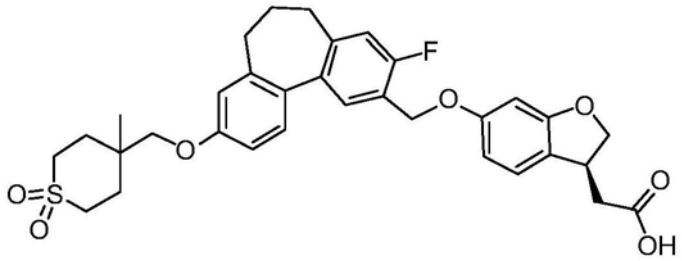
[2280] 

[2281] 根据如<1-10>所述的方法,将<95-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色泡沫,193.5mg,102%的收率)。

[2282] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.38(d,1H),7.27(d,1H),7.04(d,1H),6.97(d,1H),

6.85(dd,1H),6.80(d,1H),6.54-6.47(m,2H),5.10(s,2H),4.76(t,1H),4.27(dd,1H),3.88-3.74(m,3H),3.71(s,3H),3.67(m,2H),3.19-3.01(m,4H),2.76(dd,1H),2.56(dd,1H),2.51-2.40(m,4H),2.28(m,2H),2.19(m,2H),2.09-1.96(m,2H),1.21(s,3H)。

[2283] <95-4>制备(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2284] 

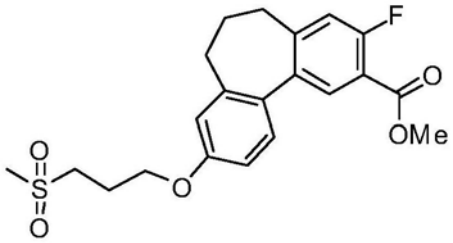
[2285] 根据如<1-11>所述的方法,将<95-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,63.3mg,34%的收率)。

[2286] MS m/z 617[M+Na]$^+$。

[2287] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.42(d,1H),7.26(d,1H),7.08(d,1H),6.97(d,1H),6.85(dd,1H),6.80(d,1H),6.57-6.46(m,2H),5.10(s,2H),4.77(t,1H),4.30(dd,1H),3.89-3.76(m,3H),3.19-3.01(m,4H),2.82(dd,1H),2.62(dd,1H),2.47(t,4H),2.28(m,2H),2.19(m,2H),2.09-1.98(m,2H),1.20(s,3H)。

[2288] 实施例96:制备(S)-2-(6-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

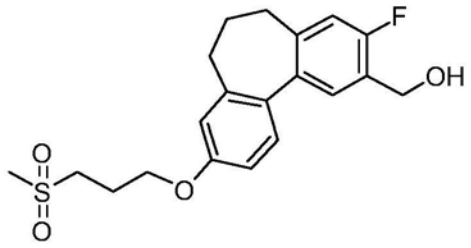
[2289] <96-1>制备甲基3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2290] 

[2291] 根据如<1-8>所述的方法,将<85-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,471mg,>100%的收率)。

[2292] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.87(d,1H),7.28(d,1H),7.01(d,1H),6.84(dd,1H),6.77(d,1H),4.15(t,2H),3.93(s,3H),3.28(t,2H),2.96(s,3H),2.49(t,2H),2.44(t,2H),2.38-2.35(m,2H),2.18(m,2H)。

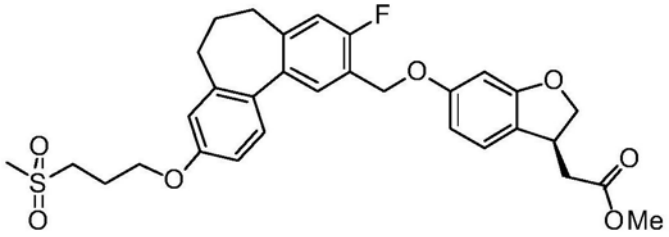
[2293] <96-2>制备(3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[2294] 

[2295] 根据如<1-9>所述的方法，将<96-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体，314mg，81％的收率)。

[2296] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.34(d，1H)，7.26(d，1H)，6.93(d，1H)，6.83(dd，1H)，6.77(d，1H)，4.78(d，2H)，4.15(t，2H)，3.28(t，2H)，2.96(s，3H)，2.45(t，2H)，2.44(t，2H)，2.38-2.34(m，2H)，2.16(m，2H)，1.76(t，1H)。

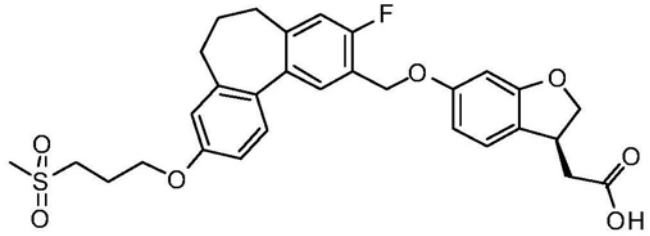
[2297] <96-3>制备(S)-甲基2-(6-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2298] 

[2299] 根据如<1-10>所述的方法，在<96-2>中获得化合物用于制备标题化合物(白色固体，96mg，61％的收率)。

[2300] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.42(d，1H)，7.25(d，1H)，7.04(d，1H)，6.97(d，1H)，6.83(dd，1H)，6.79(d，1H)，6.53-6.50(m，2H)，5.10(s，2H)，4.76(t，1H)，4.27(dd，1H)，4.17(t，2H)，3.86-3.76(m，1H)，3.72(s，3H)，3.29(t，2H)，2.97(s，3H)，2.76(dd，1H)，2.56(dd，1H)，2.47(m，4H)，2.37(m，2H)，2.17(m，2H)。

[2301] <96-4>制备(S)-2-(6-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2，3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2302] 

[2303] 根据如<1-11>所述的方法，在<96-3>中获得化合物用于制备标题化合物(白色固体，76mg，81％的收率)。

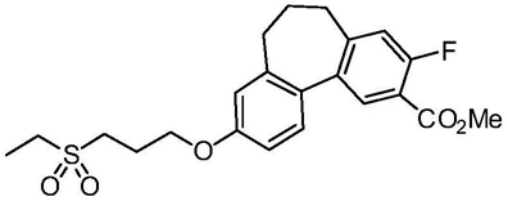
[2304] MS m/z 553[M-H]$^-$。

[2305] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.42(d，1H)，7.25(d，1H)，7.07(d，1H)，6.97(d，1H)，6.83(dd，1H)，6.78(d，1H)，6.52(dd，1H)，6.50(d，1H)，5.10(s，2H)，4.77(t，1H)，4.29(dd，1H)，4.16(t，2H)，3.83-3.80(m，1H)，3.29(t，2H)，2.97(s，3H)，2.81(dd，1H)，2.62(dd，1H)，2.47(m，4H)，2.39-2.35(m，2H)，2.17(m，2H)。

[2306] 实施例97：制备(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6，7-二氢-5H-二

苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

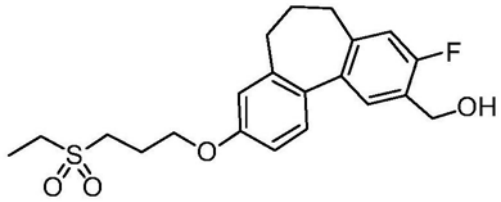
[2307] <97-1>制备甲基9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2308] 

[2309] 根据如<38-1>所述的方法,将<85-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,281.5mg,96%的收率)。

[2310] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88(d,1H),7.30(d,1H),7.03(d,1H),6.86(dd,1H),6.79(d,1H),4.17(t,2H),3.94(s,3H),3.30-3.20(m,2H),3.05(q,2H),2.57-2.29(m,6H),2.20(m,2H),1.45(t,3H)。

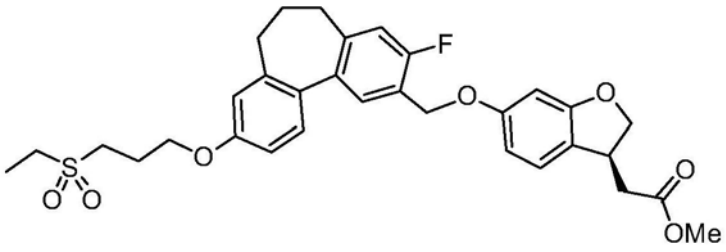
[2311] <97-2>制备(9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[2312] 

[2313] 根据如<1-9>所述的方法,将<97-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,194.2mg,74%的收率)。

[2314] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.28(d,1H),6.95(d,1H),6.84(dd,1H),6.78(d,1H),4.79(d,2H),4.16(t,2H),3.27-3.15(m,2H),3.05(q,2H),2.52-2.29(m,6H),2.17(m,1H),1.79(t,1H),1.45(t,3H)。

[2315] <97-3>制备(S)-甲基2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

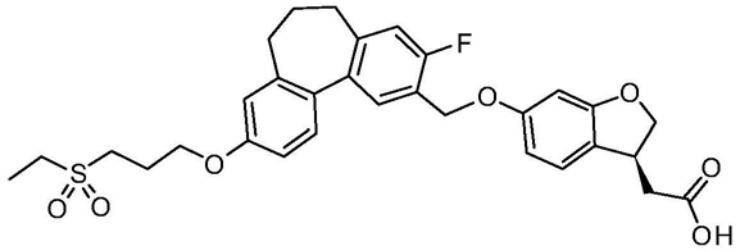
[2316] 

[2317] 根据如<1-10>所述的方法,将<97-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,150.4mg,99%的收率)。

[2318] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.26(d,1H),7.04(d,1H),6.97(d,1H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),6.55-6.47(m,2H),5.10(s,2H),4.77(t,1H),4.28(dd,1H),4.16(t,2H),3.84-3.74(m,1H),3.72(s,3H),3.28-3.15(m,2H),3.06(q,2H),2.76(dd,1H),2.57(dd,1H),2.51-2.41(m,4H),2.41-2.29(m,2H),2.24-2.09(m,2H),1.45(t,3H)。

[2319] <97-4>制备(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并

[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2320] 

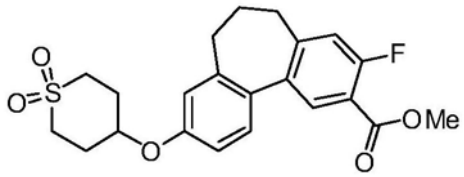
[2321] 根据如<1-11>所述的方法,将<97-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,120.8mg,82%的收率)。

[2322] MS m/z 567[M-H]⁻。

[2323] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.26(d,1H),7.08(d,1H),6.97(d,1H),6.84(dd,1H),6.78(d,1H),6.56-6.46(m,2H),5.10(s,2H),4.77(t,1H),4.30(dd,1H),4.16(t,2H),3.82(m,1H),3.28-3.16(m,2H),3.06(q,2H),2.82(dd,1H),2.63(dd,1H),2.47(m,4H),2.42-2.29(m,2H),2.18(m,2H),1.45(t,3H)。

[2324] 实施例98:制备(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

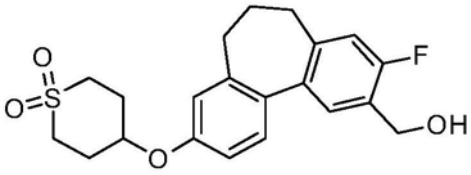
[2325] <98-1>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2326] 

[2327] 将在<85-7>中获得的化合物(200mg,0.699mmol)溶解在DMF(4mL)中,之后加入1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基4-甲基苯磺酸酯(425mg,1.4mmol)和K_2CO_3(193mg,1.4mmol)并在90℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用饱和的NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩,并且如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,234mg,80%的收率)。

[2328] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.89(d,1H),7.33(d,1H),7.03(d,1H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),4.73-4.70(m,1H),3.94(s,3H),3.45(td,2H),2.96(dd,2H),2.53(t,2H),2.45(t,2H),2.41(t,2H),2.22-2.15(m,2H)。

[2329] <98-2>制备4-((9-氟-10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

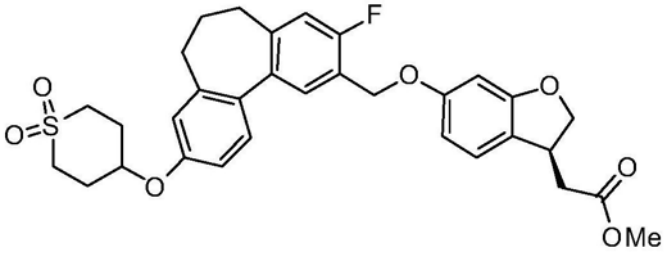
[2330] 

[2331] 根据如<1-9>所述的方法,将<98-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,170mg,79%的收率)。

[2332] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.30(d,1H),6.95(d,1H),6.88(dd,1H),6.82

(d,1H),4.79(d,1H),4.72-4.69(m,1H),3.45(td,2H),2.97(dd,2H),2.54-2.45(m,5H),2.42-2.37(m,2H),2.19-2.16(m,2H),1.85(t,1H)。

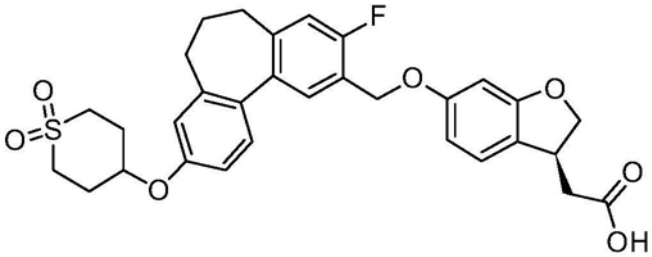
[2333] <98-3>制备(S)-甲基2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2334] 

[2335] 根据如<1-10>所述的方法,将<98-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,97mg,77%的收率)。

[2336] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.27(d,1H),7.04(d,1H),6.98(d,1H),6.88(dd,1H),6.82(d,1H),6.52(dd,1H),6.49(d,1H),5.10(s,2H),4.76(t,1H),4.72-4.69(m,1H),4.27(dd,1H),3.84-3.79(m,1H),3.72(s,3H),3.45(td,2H),2.98-2.93(m,2H),2.75(dd,1H),2.57(dd,1H),2.53-2.45(m,6H),2.39(t,2H),2.20-2.15(m,2H)。

[2337] <98-4>制备(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2338] 

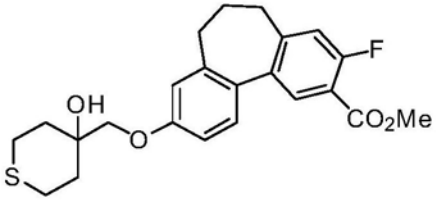
[2339] 根据如<1-11>所述的方法,将<98-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,82mg,88%的收率)。

[2340] MS m/z 566[M-H]$^-$。

[2341] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.41(d,1H),7.27(d,1H),7.07(d,1H),6.98(d,1H),6.88(dd,1H),6.82(d,1H),6.52(dd,1H),6.49(d,1H),5.10(s,2H),4.77(t,1H),4.71-4.69(m,1H),4.29(dd,1H),3.84-3.79(m,1H),3.45(td,2H),2.98-2.94(m,2H),2.81(dd,1H),2.62(dd,1H),2.53-2.45(m,6H),2.42-2.36(m,2H),2.20-2.15(m,2H)。

[2342] 实施例99:制备(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

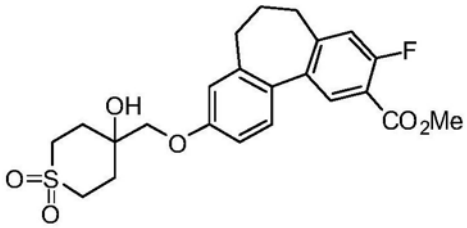
[2343] <99-1>制备甲基3-氟-9-((4-羟基四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2344] 

[2345] 根据如<56-1>所述的方法，将<85-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，219mg，59％的收率)。

[2346] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.89(d,1H),7.31(d,1H),7.03(d,1H),6.88(dd,1H),6.82(d,1H),3.94(s,3H),3.83(s,2H),3.17-3.04(m,2H),2.56-2.41(m,6H),2.25-2.07(m,5H),1.85(m,2H)。

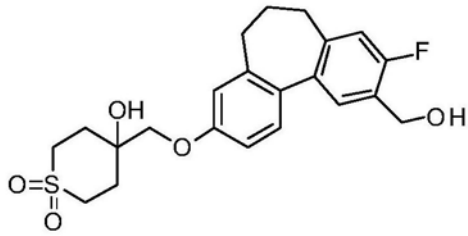
[2347] <99-2>制备甲基3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2348] 

[2349] 根据如<56-2>所述的方法，将<99-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油，382mg，107％的收率)。

[2350] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88(d,1H),7.31(d,1H),7.03(d,1H),6.88(dd,1H),6.82(d,1H),3.94(s,3H),3.92(s,2H),3.51(m,2H),3.02-2.88(m,2H),2.71(s,1H),2.48(m,4H),2.33-2.25(m,4H),2.21(m,2H)。

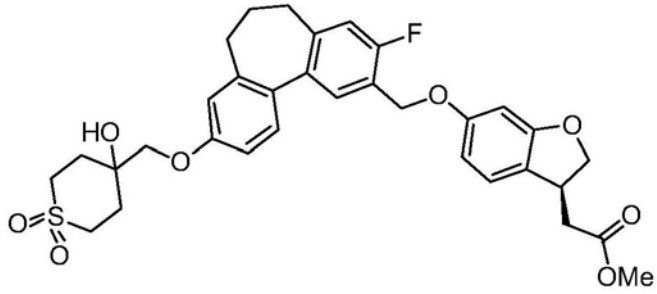
[2351] <99-3>制备4-(((9-氟-10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)-4-羟基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2352] 

[2353] 根据如<1-9>所述的方法，将<99-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，294mg，82％的收率)。

[2354] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.29(dd,1H),6.94(d,1H),6.85(dd,1H),6.81(d,1H),4.78(d,2H),3.90(s,2H),3.49(m,2H),3.01-2.87(m,2H),2.75(s,1H),2.45(t,4H),2.27(m,4H),2.17(m,3H)。

[2355] <99-4>制备(S)-甲基2-(6-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

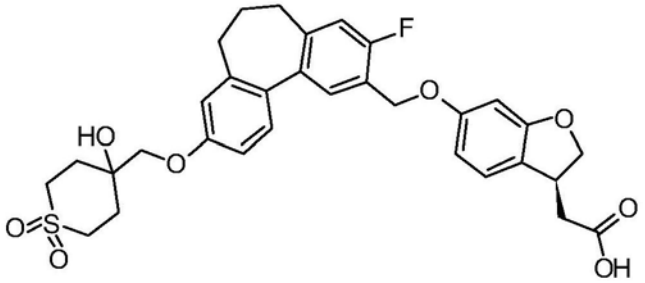
[2356] 

[2357] 根据如<1-10>所述的方法，将<99-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色

油,138mg,72%的收率)。

[2358] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.41(d,1H),7.27(d,1H),7.04(d,1H),6.97(d,1H),6.85(dd,1H),6.81(d,1H),6.56-6.43(m,2H),5.09(s,2H),4.75(t,1H),4.26(dd,1H),3.90(s,2H),3.84-3.73(m,1H),3.71(s,3H),3.50(m,2H),2.94(m,2H),2.75(dd,1H),2.56(dd,1H),2.46(t,4H),2.32-2.22(m,4H),2.18(m,2H)。

[2359] <99-5>制备(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2360] 

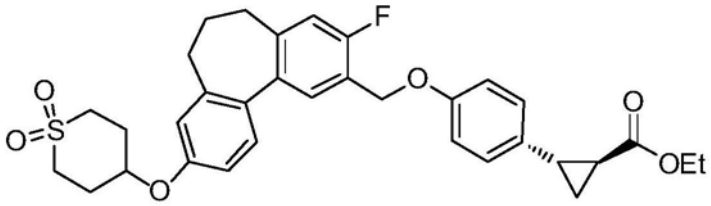
[2361] 根据如<1-11>所述的方法,将<99-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,103mg,76%的收率)。

[2362] MS m/z 595[M-H]$^-$。

[2363] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.28(d,1H),7.07(d,1H),6.98(d,1H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),6.56-6.43(m,2H),5.10(s,2H),4.77(t,1H),4.30(dd,1H),3.91(s,2H),3.83(m,1H),3.59-3.41(m,2H),3.03-2.89(m,2H),2.80(dd,1H),2.62(dd,1H),2.47(t,4H),2.29(m,4H),2.17(m,2H)。

[2364] 实施例100:制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

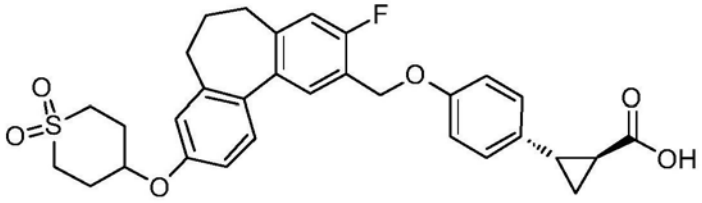
[2365] <100-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[2366] 

[2367] 根据如<2-16>所述的方法,将<98-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,82mg,65%的收率)。

[2368] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.27(d,1H),7.04(d,2H),6.98(d,1H),6.92(d,2H),6.87(dd,1H),6.82(d,1H),5.12(s,2H),4.72-4.69(m,1H),4.16(q,2H),3.45(td,2H),2.98-2.93(m,2H),2.50-2.45(m,7H),2.39(t,2H),2.20-2.15(m,2H),1.83-1.81(m,1H),1.56-1.54(m,1H),1.29-1.24(m,4H)。

[2369] <100-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[2370] 

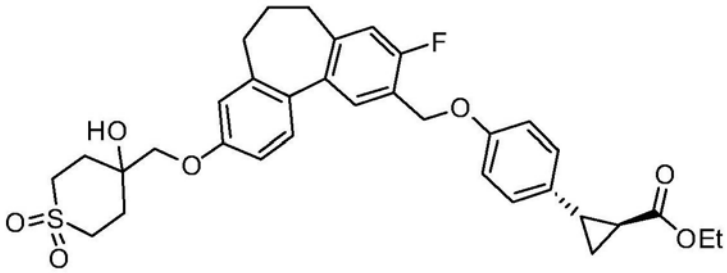
[2371] 根据如<2-17>所述的方法,将<100-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,77mg,98%的收率)。

[2372] MS m/z 550[M-H]⁻。

[2373] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.41(d,1H),7.26(d,1H),7.05(d,2H),6.98(d,1H),6.93(d,2H),6.88(dd,1H),6.82(d,1H),5.13(s,2H),4.72-4.69(m,1H),3.45(td,2H),2.98-2.94(m,2H),2.56-2.54(m,1H),2.53-2.43(m,6H),2.42-2.36(m,2H),2.20-2.15(m,2H),1.85-1.82(m,1H),1.65-1.60(m,1H),1.36-1.34(m,1H)。

[2374] 实施例101:制备(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

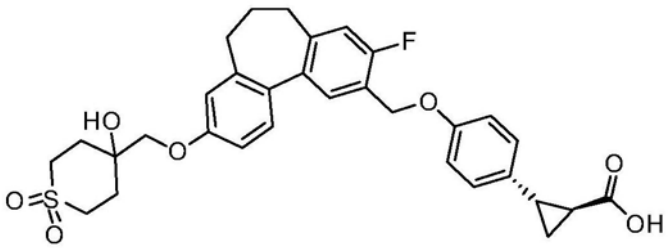
[2375] <101-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[2376] 

[2377] 根据如<2-16>所述的方法,将<99-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,148mg,71%的收率)。

[2378] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.27(d,1H),7.07-7.00(m,2H),6.98(d,1H),6.95-6.89(m,2H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),5.12(s,2H),4.16(q,2H),3.90(s,2H),3.50(m,2H),3.01-2.85(m,2H),2.53-2.38(m,5H),2.27(m,4H),2.18(m,2H),1.82(m,1H),1.54(m,1H),1.31-1.20(m,3H)。

[2379] <101-2>制备(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[2380] 

[2381] 根据如<1-11>所述的方法,将<101-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,128mg,91%的收率)。

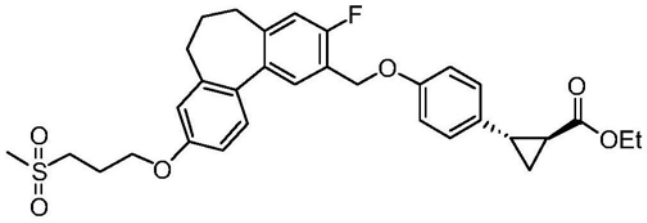
[2382] MS m/z 579[M-H]⁻。

[2383] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.27(d,1H),7.10-7.02(m,2H),6.98(d,1H),

6.96-6.90(m,2H),6.86(dd,1H),6.81(d,1H),5.13(s,2H),3.91(s,2H),3.59-3.40(m,2H),2.96(m,2H),2.64-2.53(m,1H),2.47(t,4H),2.35-2.23(m,4H),2.23-2.11(m,2H),1.89-1.77(m,1H),1.62(m,1H),1.36(m,1H)。

[2384] 实施例102:制备(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

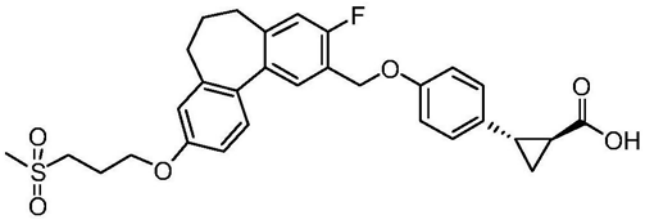
[2385] <102-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[2386] 

[2387] 根据如<2-16>所述的方法,将<96-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,90mg,58%的收率)。

[2388] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.24(d,1H),7.04(d,2H),6.97(d,1H),6.92(d,2H),6.83(dd,1H),6.78(d,1H),5.11(s,2H),4.16(q,2H),4.15(t,2H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.51-2.41(m,5H),2.41-2.32(m,2H),2.17(m,2H),1.81(m,1H),1.55(m,1H),1.27(t,3H),1.25(m,1H)。

[2389] <102-2>制备(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[2390] 

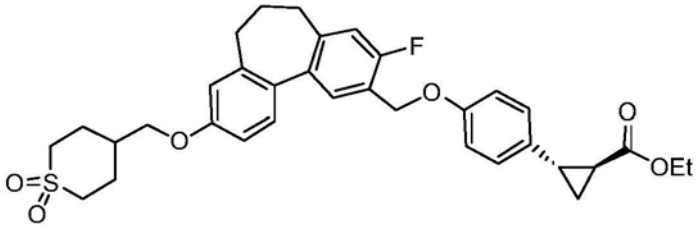
[2391] 根据如<1-11>所述的方法,将<102-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,81mg,94%的收率)。

[2392] MS m/z 537[M-H]$^-$。

[2393] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.41(d,1H),7.23(d,1H),7.05(d,2H),6.96(d,1H),6.92(d,2H),6.83(dd,1H),6.77(d,1H),5.11(s,2H),4.14(t,2H),3.27(m,2H),2.96(s,3H),2.57-2.54(m,1H),2.45(m,4H),2.37-2.35(m,2H),2.16(m,2H),1.82(m,1H),1.61(m,1H),1.35(m,1H)。

[2394] 实施例103:制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

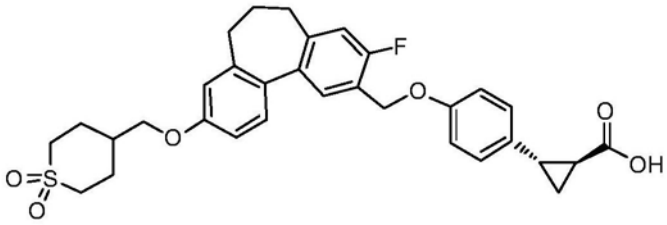
[2395] <103-1>制备(1S,2S)-乙基2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸酯

[2396] 

[2397] 根据如<2-16>所述的方法,将<85-9>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,124.3mg,61%的收率)。

[2398] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.25(d,1H),7.04(d,2H),6.97(d,1H),6.92(d,2H),6.83(dd,1H),6.77(d,1H),5.12(s,2H),4.16(q,2H),3.90(d,2H),3.21-2.89(m,4H),2.53-2.41(m,5H),2.30(m,2H),2.25-2.12(m,2H),2.12-1.99(m,3H),1.88-1.77(m,1H),1.60-1.50(m,1H),1.32-1.25(m,4H)。

[2399] <103-2>制备(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸

[2400] 

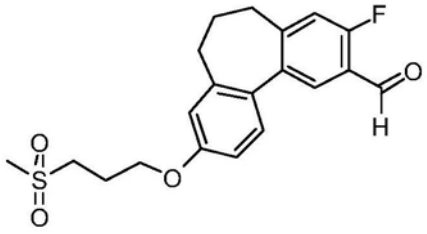
[2401] 根据如<1-11>所述的方法,将<103-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,94.2mg,79%的收率)。

[2402] MS m/z 587[M+Na]$^+$。

[2403] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.25(d,1H),7.06(d,2H),6.98(d,1H),6.93(d,2H),6.83(dd,1H),6.78(d,1H),5.12(s,2H),3.91(d,2H),3.21-2.97(m,4H),2.56(m,1H),2.47(m,4H),2.30(m,2H),2.23-2.13(m,2H),2.13-2.00(m,3H),1.89-1.77(m,1H),1.62(m,1H),1.36(m,1H)。

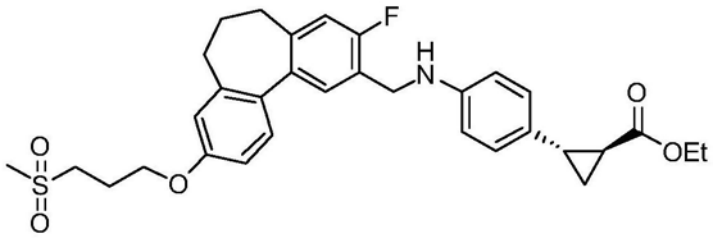
[2404] 实施例104:制备(1S,2S)-2-(4-(((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[2405] <104-1>制备3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[2406] 

[2407] 根据如<3-3>所述的方法,将<96-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,77mg,74%的收率),用于下一步骤。

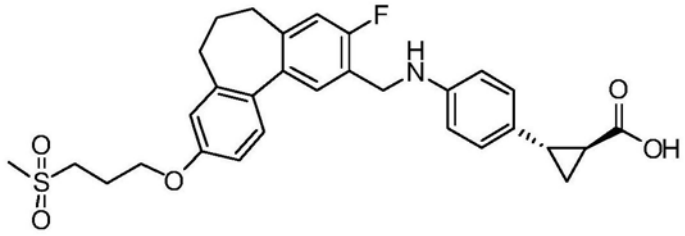
[2408] <104-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[2409] 

[2410] 根据如<3-4>所述的方法，将<104-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，92mg，80％的收率)。

[2411] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.27(d,1H),7.17(d,1H),6.94(d,1H),6.93(d,2H),6.81(dd,1H),6.76(d,1H),6.59(d,2H),4.38(s,2H),4.15(q,2H),4.14(t,2H),3.27(t,2H),2.96(s,3H),2.46-2.33(m,6H),2.15(m,2H),1.77(m,1H),1.50(m,1H),1.26(t,3H),1.21(m,1H)。

[2412] <104-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[2413] 

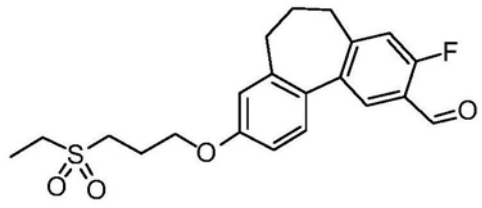
[2414] 根据如<3-5>所述的方法，将<104-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，82mg，93％的收率)。

[2415] MS m/z 536[M-H]$^-$。

[2416] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.27(d,1H),7.16(d,1H),6.93(d,1H),6.92(d,2H),6.80(dd,1H),6.76(d,1H),6.59(d,2H),4.38(s,2H),4.14(t,2H),3.27(t,2H),2.96(s,3H),2.51-2.47(m,1H),2.43(m,4H),2.37-2.33(m,2H),2.14(m,2H),1.77(m,1H),1.56(m,1H),1.32(m,1H)。

[2417] 实施例105：制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

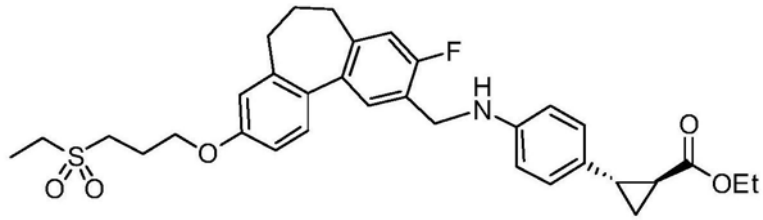
[2418] <105-1>制备9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-甲醛

[2419] 

[2420] 根据如<3-3>所述的方法，将<97-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体，73.2mg，81％的收率)。

[2421] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.38(s,1H),7.81(d,1H),7.30(d,1H),7.07(d,1H),6.87(dd,1H),6.80(d,1H),4.17(t,2H),3.29-3.16(m,2H),3.06(q,2H),2.55(t,2H),2.45(t,2H),2.42-2.32(m,2H),2.22(m,2H),1.45(t,3H)。

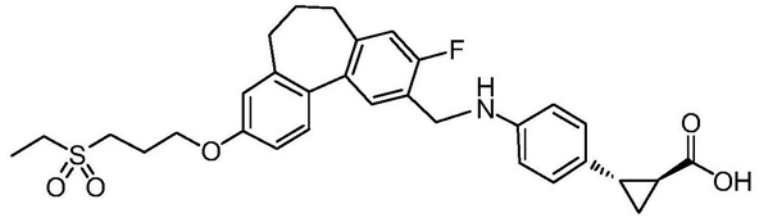
[2422] <105-2>制备(1S,2S)-乙基2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸酯

[2423] 

[2424] 根据如<3-4>所述的方法,将<105-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,116.7mg,106%的收率)。

[2425] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.31(d,1H),7.19(d,1H),6.99-6.88(m,3H),6.82(dd,1H),6.78(d,1H),6.62(d,2H),4.39(s,2H),4.21-4.09(m,4H),3.28-3.16(m,2H),3.06(q,2H),2.51-2.31(m,7H),2.15(m,2H),1.84-1.73(m,1H),1.56-1.48(m,1H),1.45(t,3H),1.32-1.18(m,4H)。

[2426] <105-3>制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸

[2427] 

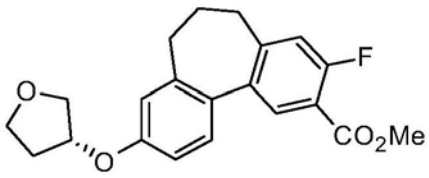
[2428] 根据如<1-11>所述的方法,将<105-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,92.4mg,84%的收率)。

[2429] MS m/z 550[M-H]$^-$。

[2430] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=7.29(d,1H),7.17(d,1H),6.99-6.87(m,3H),6.82(dd,1H),6.77(d,1H),6.60(d,2H),4.39(s,2H),4.13(t,2H),3.30-3.12(m,2H),3.05(q,2H),2.56-2.27(m,7H),2.13(m,2H),1.83-1.72(m,1H),1.58(m,1H),1.44(t,3H),1.32(m,1H)。

[2431] 实施例106:制备2-((S)-6-((3-氟-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2432] <106-1>制备(R)-甲基3-氟-9-((四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

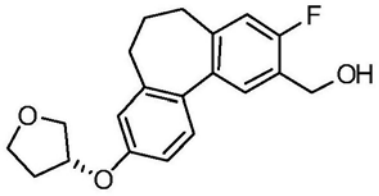
[2433] 

[2434] 将在<85-7>中获得的化合物(100mg,0.349mmol)溶解于DMF(1mL),之后加入(S)-四氢呋喃-3-基甲磺酰酯(根据参考文献[Journal of the American Chemical Society制备,1993,vol.115,p.801-803];87mg,0.524mmol)和Cs_2CO_3(171mg,0.524mmol),并在90℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc、饱和的NH_4Cl水溶液和盐水萃取。将有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩,如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色

泡沫,108mg,87%的收率)。

[2435] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.87(d,1H),7.28(d,1H),7.01(d,1H),6.81(dd,1H),6.75(d,1H),4.99-4.95(m,1H),4.04-3.98(m,3H),3.94-3.91(m,4H),2.50(t,2H),2.44(t,2H),2.22-2.16(m,4H)。

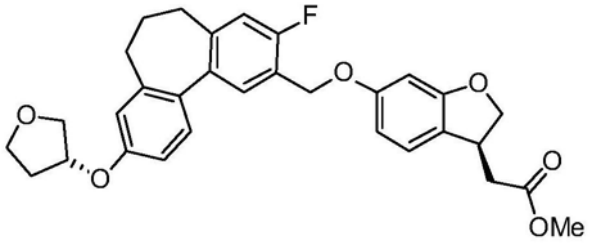
[2436] <106-2>制备(R)-(3-氟-9-((四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[2437] 

[2438] 根据如<1-9>所述的方法,将<106-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,170mg,79%的收率)。

[2439] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.27(d,1H),6.94(d,1H),6.81(dd,1H),6.76(d,1H),4.99-4.97(m,1H),4.79(d,2H),4.05-4.00(m,3H),3.95-3.91(m,1H),2.48-2.44(m,4H),2.25-2.15(m,4H),1.84(t,1H)。

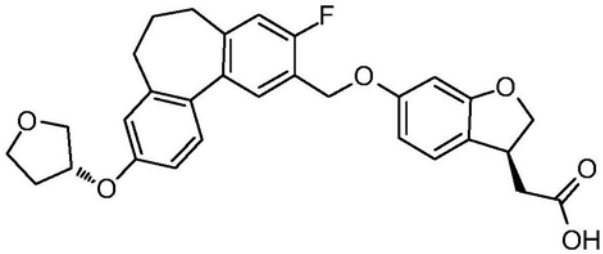
[2440] <106-3>制备甲基2-((S)-6-((3-氟-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

[2441] 

[2442] 根据如<1-10>所述的方法,将<106-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,139mg,92%的收率)。

[2443] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.25(d,1H),7.04(d,1H),6.97(d,1H),6.81(dd,1H),6.76(d,1H),6.53(dd,1H),6.50(d,1H),5.10(s,2H),4.98-4.96(m,1H),4.76(t,1H),4.27(dd,1H),4.05-3.99(m,3H),3.94-3.91(m,1H),3.83-3.80(m,1H),3.72(s,3H),2.76(dd,1H),2.57(dd,1H),2.49-2.45(m,4H),2.24-2.15(m,4H)。

[2444] <106-4>制备2-((S)-6-((3-氟-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2445] 

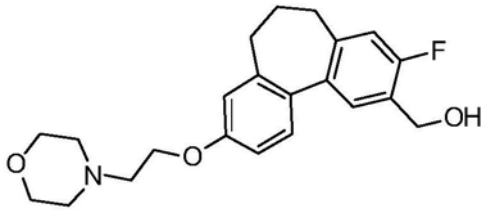
[2446] 根据如<1-11>所述的方法,将<106-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,118mg,99%的收率)。

[2447] MS m/z 504[M-H]⁻。

[2448] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.25(d,1H),7.07(d,1H),6.97(d,1H),6.81(dd,1H),6.76(d,1H),6.53(dd,1H),6.50(d,1H),5.10(s,2H),4.98-4.96(m,1H),4.77(t,1H),4.30(dd,1H),4.05-3.99(m,3H),3.95-3.91(m,1H),3.83-3.80(m,1H),2.81(dd,1H),2.62(dd,1H),2.48-2.45(m,4H),2.25-2.15(m,4H)。

[2449] 实施例107:制备(S)-2-(6-((3-氟-9-(2-吗啉乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

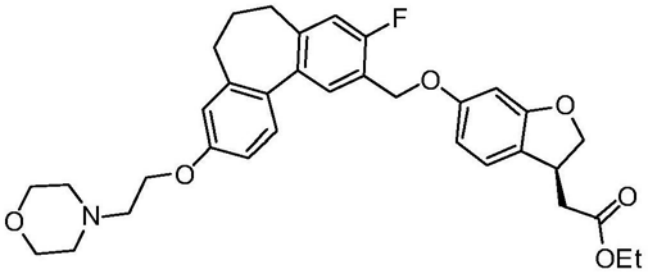
[2450] <107-1>制备(3-氟-9-(2-吗啉乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

[2451] 

[2452] 向在<85-7>中获得的化合物(100mg,0.349mmol)的DMF(3.5mL)溶液中加入4-(2-氯乙基)吗啉·HCl(98mg,0.524mmol)和Cs_2CO_3(284mg,0.873mmol),在90℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却,加入饱和的NH_4Cl水溶液并用EtOAc萃取两次。将有机层收集,用$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过硅胶层析纯化以获得甲基2-(3-氟-9-(2-吗啉乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基乙酸酯(白色固体,138mg,98.9%的收率)。如在<1-9>中描述的方法,使用甲基2-(3-氟-9-(2-吗啉乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基乙酸酯(138mg,0.345mmol)以获得标题化合物(淡黄色油,122mg,95.2%的收率)。

[2453] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.28-7.25(m,1H),6.94(d,1H),6.87(dd,1H),6.81(d,1H),4.79(s,2H),4.16(t,2H),3.88-3.62(m,4H),2.83(t,2H),2.73-2.54(m,4H),2.46(m,4H),2.17(m,2H)。

[2454] <107-2>制备(S)-甲基2-(6-((3-氟-9-(2-吗啉乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸酯

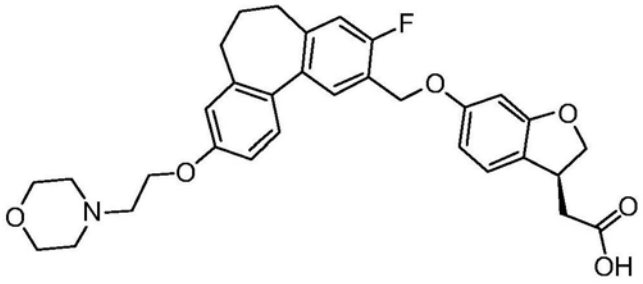
[2455] 

[2456] 根据如<1-10>所述的方法,将<107-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,221mg,99%的收率)。

[2457] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.42(d,1H),7.25(d,1H),7.03(d,1H),6.96(d,1H),6.86(dd,1H),6.80(d,1H),6.57-6.38(m,2H),5.09(s,2H),4.76(t,1H),4.27(dd,1H),4.15(t,2H),3.79-3.73(m,5H),3.71(s,3H),2.83(t,2H),2.76(dd,1H),2.63-2.41(m,9H),2.22-2.09(m,2H)。

[2458] <107-3>制备(S)-2-(6-((3-氟-9-(2-吗啉乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c]

[7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[2459] 

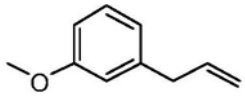
[2460] 根据如<1-11>所述的方法,将<107-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,132mg,62.1%的收率)。

[2461] MS m/z 594[M-H]⁻。

[2462] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.23(s,1H),7.05(d,1H),6.95(d,1H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),6.48(d,2H),5.06(s,2H),4.74(t,1H),4.35-4.15(m,3H),3.87-3.71(m,5H),2.92(t,2H),2.80-2.69(m,5H),2.63-2.40(m,13H),2.23-2.10(m,2H)。

[2463] 实施例108:制备(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

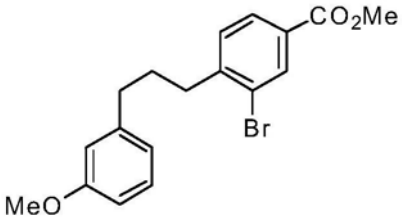
[2464] <108-1>制备1-烯丙基-3-甲氧基苯

[2465] 

[2466] 在0℃下向(3-甲氧基苯基)溴化镁(1M甲苯/THF溶液,100mL,100.0mmol)溶于THF(150mL)的溶液中缓慢加入烯丙基溴(13.0mL,150.0mmol),之后将其加热至室温并搅拌18小时。混合物中加入饱和的NH_4Cl水溶液并用Et_2O萃取。将有机层用硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,12.0g,81%的收率)。

[2467] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.21(dd,1H),6.78(d,2H),6.74(s,1H),5.97(m,1H),5.12-5.05(m,2H),3.80(s,3H),3.38(d,2H)。

[2468] <108-2>制备甲基3-溴-4-(3-(3-甲氧基苯基)丙基)苯甲酸酯

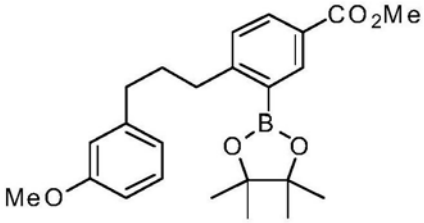
[2469] 

[2470] 将在<108-1>中获得的化合物(6.22g,42.0mmol)溶解于THF(42mL),加入9-BBN(0.5mol的THF溶液,100mL,50.0mmol),搅拌3小时。向混合物加入DMF(100mL)、K_2CO_3(17.5g,126.0mmol)、甲基3-溴-4-碘苯甲酸酯(15.7g,46.0mmol)和$PdCl_2$(dppf)(1.72g,2.1mmol),用氮气置换并在110℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温,加入饱和的NH_4Cl水溶液并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,10.6g,69%的收率)。

[2471] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.20(s,1H),7.88(d,1H),7.26(d,1H),7.21(m,1H),6.78

(d,1H),6.75-6.73(m,2H),3.90(s,3H),3.79(s,3H),2.81(t,2H),2.68(t,2H),1.99-1.93(m,2H)。

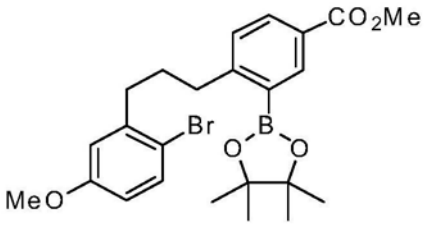
[2472] <108-3>制备甲基4-(3-(3-甲氧基苯基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[2473] 

[2474] 将在<108-2>中获得的化合物(10.6g,29.2mmol)溶解于DMF((30mL),加入双(频哪醇合)二硼(8.9g,35.0mmol)、KOAc(8.6g,87.6mmol)和$PdCl_2$(dppf)(1.22g,1.5mmol),之后用氮气置换。在110℃搅拌16小时之后,将反应混合物冷却至室温,加入饱和的NH_4Cl水溶液并用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡绿色油,13.0g,100%的收率)。

[2475] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,1H),7.98(dd,1H),7.23(d,1H),7.22-7.16(m,1H),6.78(d,1H),6.74-6.72(m,2H),3.90(s,3H),3.79(s,3H),2.98(t,2H),2.65(t,2H),1.93-1.83(m,2H),1.34(s,12H)。

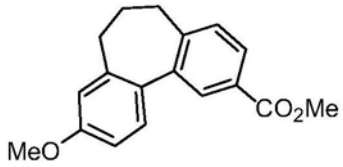
[2476] <108-4>制备甲基4-(3-(2-溴-5-甲氧基苯基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[2477] 

[2478] 将在<108-3>中获得的化合物(13.0g,29.2mmol)溶解于乙腈(150mL),在0℃加入N-溴代琥珀酰亚胺(5.2g,29.2mmol),加热至室温并搅拌2小时。将如上获得的反应混合物减压浓缩,加入己烷并过滤。将滤液减压浓缩,并将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(淡绿色油,13.6g,95%的收率)。

[2479] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,1H),8.00(dd,1H),7.39(d,1H),7.27(d,1H),6.74(d,1H),6.61(dd,1H),3.90(s,3H),3.76(s,3H),3.03(t,2H),2.74(t,2H),1.93-1.83(m,2H),1.34(s,12H)。

[2480] <108-5>制备甲基9-甲氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

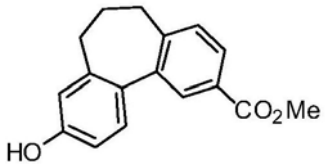
[2481] 

[2482] 将在<108-4>中获得的化合物(13.6g,27.7mmol)溶解于1,4-二噁烷(140mL),加入K_2CO_3(11.5g,83.2mmol)和$PdCl_2$(dppf)(1.1g,1.4mmol),用氮气置换,并在110℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用二氯甲烷稀释,通过硅藻土(Celite)过滤,并减

压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,4.6g,58%的收率)。

[2483] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,1H),7.92(dd,1H),7.35(d,1H),7.29(d,1H),6.89(dd,1H),6.81(d,1H),3.93(s,3H),3.86(s,3H),2.55(t,2H),2.46(t,2H),2.25-2.16(m,2H)。

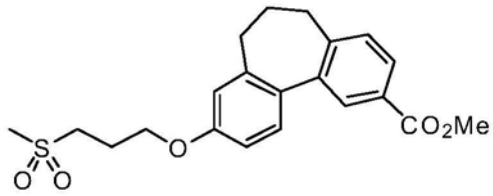
[2484] <108-6>制备甲基9-羟基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2485] 

[2486] 将在<108-5>中获得的化合物(685mg,2.43mmol)溶解于二氯甲烷(25mL),0℃缓慢加入BBr_3(1M二氯甲烷溶液,4.85mL,4.85mmol),加热至室温并搅拌1小时。0℃向反应混合物连续加入甲醇和水,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色泡沫,643mg,99%的收率)。

[2487] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.92(dd,1H),7.29(d,2H),6.83(dd,1H),6.75(d,1H),5.08(s,1H),3.93(s,3H),2.54(t,2H),2.43(t,2H),2.24-2.14(m,2H)。

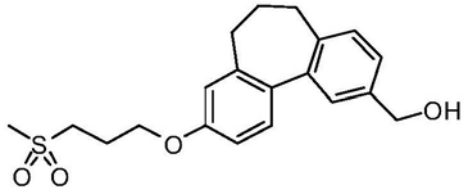
[2488] <108-7>制备甲基9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2489] 

[2490] 将在<108-6>中获得的化合物(100mg,0.37mmol)溶解于DMF(4mL),加入3-(甲基磺酰基)丙基4-甲基苯磺酸酯(131mg,0.45mmol)和Cs_2CO_3(182mg,0.56mmol)并在50℃搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩,并将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,165mg,99%的收率)。

[2491] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,1H),7.93(dd,1H),7.35(d,1H),7.30(d,1H),6.87(dd,1H),6.80(d,1H),4.17(t,2H),3.93(s,3H),3.29(t,2H),2.98(s,3H),2.54(t,2H),2.46(t,2H),2.43-2.34(m,2H),2.25-2.16(m,2H)。

[2492] <108-8>制备(9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲醇

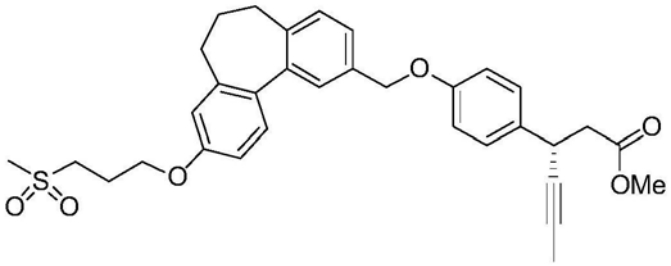
[2493] 

[2494] 将在<108-7>中获得的化合物(165mg,0.43mmol)溶解于THF(4mL),并在0℃缓慢加入$LiAlH_4$(1M THF溶液,849μL,0.85mmol)。搅拌2小时后,向混合物加入饱和的NH_4Cl水溶液

并过滤。用盐水洗涤滤液，并将有机层用硫酸镁干燥，减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫，124mg，81％的收率)。

[2495] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.34(d，1H)，7.32(d，1H)，7.29-7.21(m，2H)，6.85(dd，1H)，6.79(d，1H)，4.74(d，2H)，4.17(t，2H)，3.29(t，2H)，2.97(s，3H)，2.49(t，2H)，2.46(t，2H)，2.42-2.33(m，2H)，2.22-2.13(m，2H)，1.65(t，1H)。

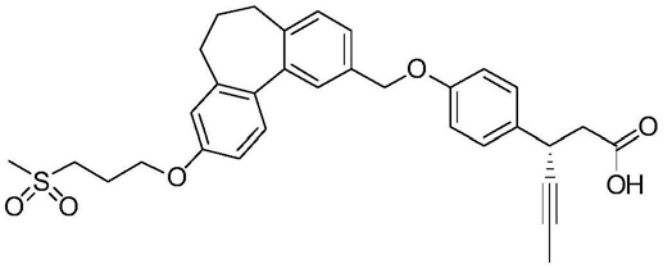
[2496] <108-9>制备(S)-甲基3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2497] 

[2498] 将在<108-8>中获得的化合物(124mg，0.34mmol)、(S)-甲基3-(4-羟基苯基)己-4-炔酸酯(根据参考文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters，2012，22，p.1267-1270]制备；75mg，0.34mmol)和三丁基膦(129μL，0.52mmol)溶解于THF(3.5mL)，之后加入1，1'-(偶氮羰基)二哌啶(130mg，0.52mmol)并在室温搅拌2小时。将混合物浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫，145mg，75％的收率)。

[2499] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.39(d，1H)，7.32(d，1H)，7.31(d，1H)，7.28(d，2H)，7.24(d，2H)，6.94(d，2H)，6.85(dd，1H)，6.79(d，1H)，5.07(s，2H)，4.17(t，2H)，4.06(m，1H)，3.66(s，3H)，3.29(t，2H)，2.98(s，3H)，2.71(m，2H)，2.49(m，4H)，2.38(m，2H)，2.18(m，2H)，1.82(d，3H)。

[2500] <108-10>制备(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2501] 

[2502] 将在<108-9>中获得的化合物(142mg，0.25mmol)溶解于甲醇(2mL)和THF(1mL)，加入2N的NaOH(380μL，0.76mmol)，并在75℃搅拌2小时。将混合物冷却至室温，加入水，并之后加入0.5M的柠檬酸水溶液从而将pH调至约4。将混合物用二氯甲烷萃取，用硫酸镁干燥并将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫，88mg，64％的收率)。

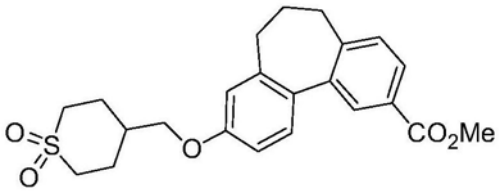
[2503] MS m/z 545[M-H]$^-$。

[2504] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.38(d，1H)，7.32(d，2H)，7.31(d，1H)，7.30(d，1H)，7.24(d，1H)，6.95(d，2H)，6.85(dd，1H)，6.79(d，1H)，5.07(s，2H)，4.17(t，2H)，4.06(m，1H)，3.29(s，3H)，2.97(s，3H)，2.76(m，2H)，2.49(m，4H)，2.38(m，2H)，2.19(m，2H)，1.84(d，3H)。

[2505] 实施例109：制备(S)-3-(4-((9-((1，1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6，7-二

氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

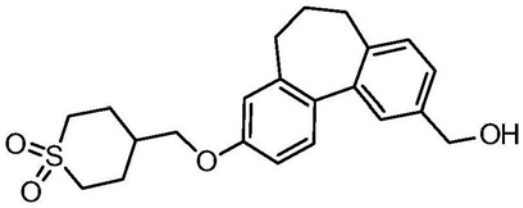
[2506] <109-1>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2507] 

[2508] 将在<108-6>中获得的化合物(100mg,0.37mmol)溶解于DMF(4mL),加入(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(142mg,0.45mmol)和Cs_2CO_3(182mg,0.56mmol),之后在50℃搅拌2.5小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用饱和的NH_4Cl水溶液稀释。将有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩并将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,148mg,96%的收率)。

[2509] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.00(d,1H),7.92(dd,1H),7.35(d,1H),7.29(d,1H),6.86(dd,1H),6.78(d,1H),3.92(s,3H),3.91(d,2H),3.10(m,4H),2.54(t,2H),2.44(t,2H),2.32(m,2H),2.20(m,2H),2.07(m,2H)。

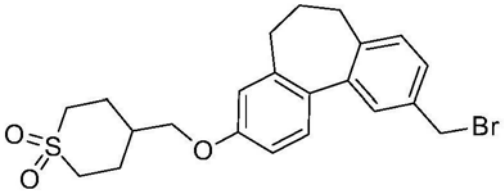
[2510] <109-2>制备4-(((10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2511] 

[2512] 将在<109-1>中获得的化合物(147mg,0.36mmol)溶解于THF(3.5mL)并在0℃缓慢加入$LiAlH_4$(1M THF溶液,709μL,0.71mmol)。在搅拌1.5小时之后,向混合物加入饱和的NH_4Cl水溶液并过滤。将如上获得的滤液用盐水洗涤,并将有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩。将剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,112mg,82%的收率)。

[2513] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.34(d,1H),7.32(d,1H),7.27(d,1H),7.23(d,1H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),4.74(d,2H),3.92(d,2H),3.12(m,4H),2.48(m,4H),2.33(m,2H),2.19(m,2H),2.07(m,3H),1.64(t,1H)。

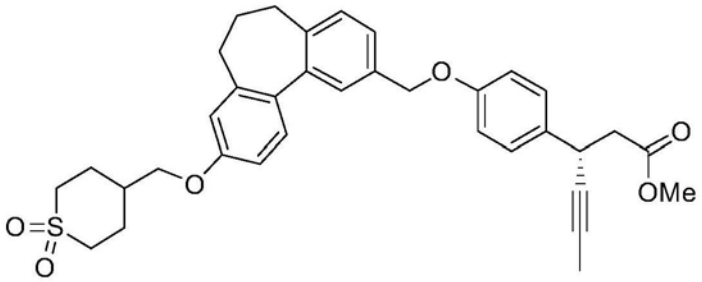
[2514] <109-3>制备4-(((10-(溴甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2515] 

[2516] 将在<109-2>中获得的化合物(680mg,,1.76mmol)溶解于二氯甲烷(14mL),之后缓慢加入DMF(68μL,0.88mmol)和亚硫酰溴(0.15mL,1.94mmol),并在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,618mg,78%的收率)。

[2517] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.35(d,1H),7.31(d,1H),7.29(d,1H),7.20(d,1H),6.85(dd,1H),6.78(d,1H),4.56(s,2H),3.91(d,2H),3.71-3.13(m,2H),3.08-3.03(m,2H),2.50-2.45(m,4H),2.34-2.31(m,2H),2.19-2.16(m,2H),2.09-2.05(m,3H)。

[2518] <109-4>制备(S)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

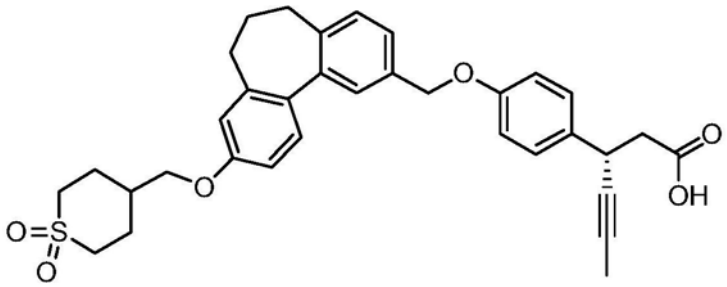
[2519] 

[2520] 方法1:在<109-2>中获得的化合物(110mg,0.29mmol)、(S)-甲基3-(4-羟基苯基)己-4-炔酸酯(根据参考文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2012,22,p.1267-1270]制备;62mg,0.29mmol)和三丁基膦(106μL,0.43mmol)溶解于THF(3.5mL),之后加入1,1'-(偶氮羰基)二哌啶(108mg,0.43mmol)并在室温搅拌2小时。将混合物浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,103mg,62%的收率)。

[2521] 方法2:将<109-3>在获得的化合物(100mg,0.22mmol)和(S)-甲基3-(4-羟基苯基)己-4-炔酸酯(根据参考文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2012,22,p.1267-1270]制备;58mg,0.27mmol)溶解于丙酮(3mL),之后加入Cs_2CO_3(87mg,0.27mmol)并在室温搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将如上获得的滤液浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,120mg,92%的收率)。

[2522] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.32(d,1H),7.31(d,1H),7.30(d,2H),7.24(d,1H),6.94(d,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.07(s,2H),4.06(m,1H),3.91(d,2H),3.67(s,3H),3.10(m,4H),2.72(m,2H),2.49(m,4H),2.34(m,2H),2.18(m,2H),2.08(m,3H),1.83(d,3H)。

[2523] <109-5>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2524] 

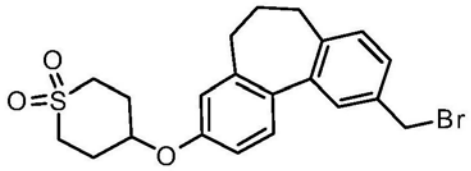
[2525] 将在<109-4>中获得的化合物(103mg,0.18mmol)溶解于甲醇(1.5mL)和THF(0.8mL),之后加入2N的NaOH(263μL,0.53mmol)并在75℃搅拌2小时。将混合物冷却至室温,加入水,之后再加入0.5M的柠檬酸水溶液从而将pH调为约4。将混合物用二氯甲烷提取,用硫酸镁干燥,并减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,73mg,72%的收率)。

[2526] MS m/z 571[M-H]⁻。

[2527] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.32(d,2H),7.31(m,2H),7.24(d,1H),6.96(d,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.07(s,2H),4.06(m,1H),3.92(d,2H),3.19-3.12(m,4H),2.76(m,2H),2.49(m,4H),2.33(m,2H),2.18(m,2H),2.07(m,3H),1.83(d,3H)。

[2528] 实施例110:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

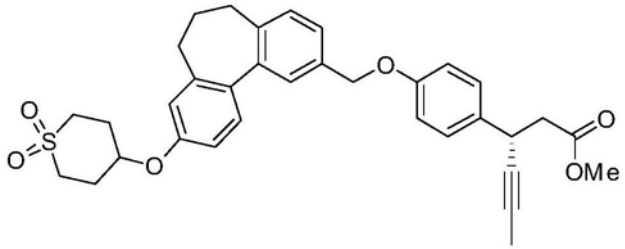
[2529] <110-1>制备4-((10-(溴甲基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-3-基)氧基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2530] 

[2531] 将在<64-2>中获得的化合物(83mg,0.22mmol)溶解于二氯甲烷(2.2mL),之后缓慢加入DMF(8.5μL,0.11mmol)和亚硫酰溴(18.6μL,0.24mmol),将如上形成的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,93mg,97%的收率)。

[2532] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.29(m,3H),7.20(d,1H),6.89(dd,1H),6.83(d,1H),4.74-4.68(m,1H),4.56(s,2H),3.51-3.41(m,2H),3.00-2.92(m,2H),2.55-2.35(m,8H),2.22-2.15(m,2H)。

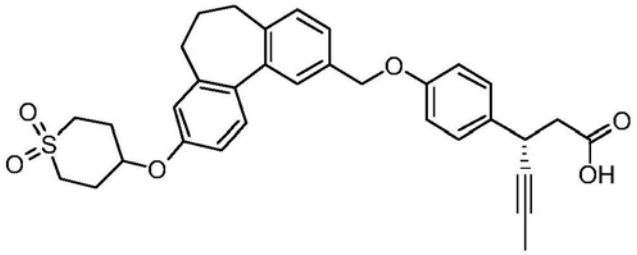
[2533] <110-2>制备(S)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2534] 

[2535] 将在<110-1>中获得化合物(93mg,0.21mmol)和(S)-甲基3-(4-羟基苯基)己-4-炔酸酯(根据参考文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2012,22,p.1267-1270]制备;55mg,0.25mmol)溶解于丙酮(1mL),加入Cs_2CO_3(81mg,0.25mmol),将如上形成的混合物室温搅拌16小时。将反应混合物过滤,并将如上获得的滤液通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫,114mg,95%的收率)。

[2536] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.22(m,6H),6.97-6.83(m,4H),5.07(s,2H),4.73-4.68(m,1H),4.11-4.03(m,1H),3.66(s,3H),3.52-3.41(m,2H),2.99-2.92(m,2H),2.80-2.62(m,2H),2.55-2.35(m,7H),2.23-2.14(m,2H),1.84-1.82(m,3H)。

[2537] <110-3>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2538] 

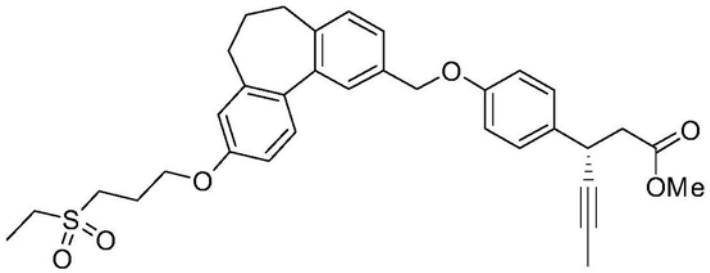
[2539] 根据如<1-11>所述的方法,将<110-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,83mg,74%的收率)。

[2540] MS m/z 557[M-H]⁻。

[2541] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.23(m,6H),6.97-6.83(m,4H),5.07(s,2H),4.73-4.68(m,1H),4.11-4.03(m,1H),3.52-3.40(s,2H),3.00-2.92(m,2H),2.85-2.67(m,2H),2.58-2.32(m,7H),2.23-2.14(m,2H),1.84-1.82(m,3H)。

[2542] 实施例111:制备(S)-3-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

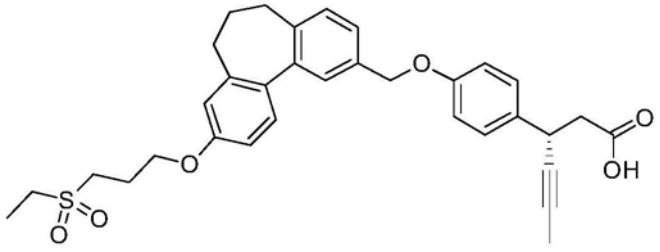
[2543] <111-1>制备(S)-甲基3-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2544] 

[2545] 根据如<108-3>所述的方法,将<66-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色油,57mg,66%的收率)。

[2546] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.34-7.23(m,5H),6.97-6.93(m,2H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),5.07(s,2H),4.17(t,2H),4.10-4.04(m,1H),3.67(s,3H),3.25-3.20(m,2H),3.10-3.02(m,2H),2.81-2.62(m,2H),2.52-2.46(m,4H),2.42-2.33(m,2H),2.22-2.16(m,2H),1.83(d,3H),1.45(t,3H)。

[2547] <111-2>制备(S)-3-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2548] 

[2549] 根据如<1-11>所述的方法,将<111-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,33mg,58%的收率)。

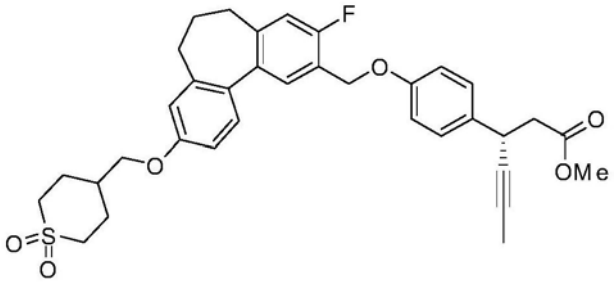
[2550] MS m/z 559[M-H]⁻。

[2551] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.34-7.23(m,5H),6.98-6.93(m,2H),6.85

(dd,1H),6.79(d,1H),5.07(s,2H),4.17(t,2H),4.10-4.04(m,1H),3.25-3.20(m,2H),3.09-3.02(m,2H),2.85-2.67(m,2H),2.52-2.46(m,4H),2.42-2.33(m,2H),2.22-2.16(m,2H),1.83(d,3H),1.45(t,3H)。

[2552] 实施例112:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

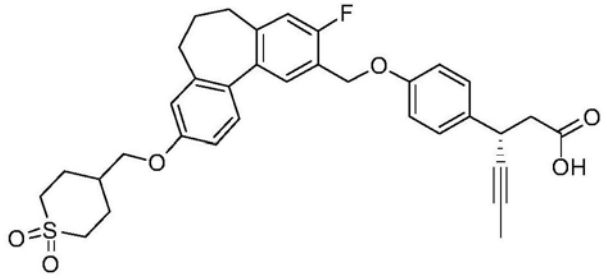
[2553] <112-1>制备(S)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2554] 

[2555] 根据如<108-3>所述的方法,将<85-9>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色油,112.8mg,64%的收率)。

[2556] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.24(m,4H),6.99-6.77(m,5H),5.13(s,2H),4.10-4.04(m,1H),3.91(m,2H),3.67(m,3H),3.18-3.00(m,4H),2.80-2.62(m,2H),2.50-2.43(m,4H),2.36-2.28(m,2H),2.20-2.14(m,2H),2.10-2.05(m,3H),1.82(m,3H)。

[2557] <112-2>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2558] 

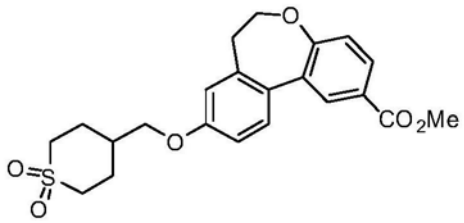
[2559] 根据如<1-11>所述的方法,将<112-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,55mg,49%的收率)。

[2560] MS m/z 589[M-H]$^-$。

[2561] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.24(m,4H),6.99-6.94(m,3H),6.85-6.77(m,2H),5.13(s,2H),4.10-4.04(m,1H),3.90(m,2H),3.18-3.00(m,4H),2.85-2.65(m,2H),2.50-2.43(m,4H),2.33-2.27(m,2H),2.20-2.13(m,2H),2.10-2.04(m,3H),1.83(m,3H)。

[2562] 实施例113:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

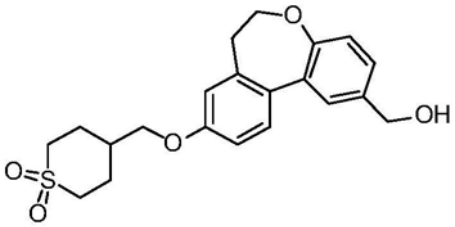
[2563] <113-1>制备甲基9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-羧酸酯

[2564] 

[2565] 根据如<47-1>所述的方法，将<2-11>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，155mg，100％的收率)。

[2566] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.08(d,1H),7.97(dd,1H),7.43(d,1H),7.15(d,1H),6.91(dd,1H),6.81(d,1H),4.61(t,2H),3.94-3.90(m,5H),3.17-3.14(m,2H),3.08-3.03(m,2H),2.80(t,2H),2.34-2.30(m,2H),2.10-2.05(m,3H)。

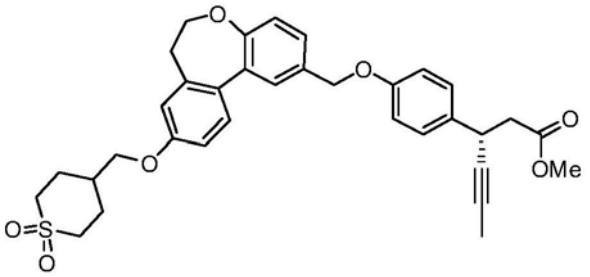
[2567] <113-2>制备4-(((2-(羟基甲基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-9-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2568] 

[2569] 根据如<1-9>所述的方法，将<113-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体，122mg，85％的收率)。

[2570] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.38(m,2H),7.29(dd,1H),7.10(d,1H),6.90(dd,1H),6.84(d,1H),4.68(s,2H),4.55(t,2H),3.93(d,2H),3.19-3.14(m,2H),3.12-3.07(m,2H),2.77(t,2H),2.35-2.31(m,2H),2.11-2.03(m,3H)。

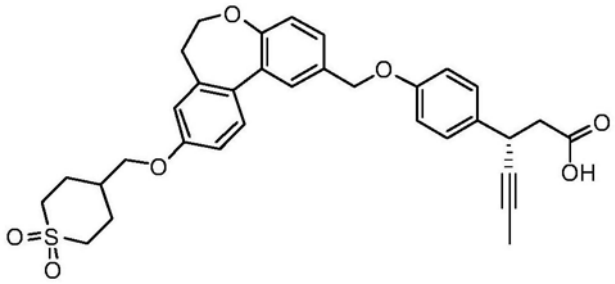
[2571] <113-3>制备(S)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2572] 

[2573] 根据如<108-3>所述的方法，将<113-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，125mg，70％的收率)。

[2574] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,1H),7.35(d,1H),7.34(dd,1H),7.29-7.27(m,2H),7.12(d,1H),6.94-6.92(m,2H),6.88(dd,1H),6.82(d,1H),5.04(s,2H),4.55(t,2H),4.06-4.04(m,1H),3.91(d,2H),3.65(s,3H),3.16-3.12(m,2H),3.06-3.02(m,2H),2.79-2.73(m,3H),2.67-2.63(m,1H),2.31-2.29(m,2H),2.08-2.03(m,3H),1.81(d,3H)。

[2575] <113-4>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2576] 

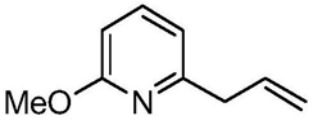
[2577] 根据如<1-11>所述的方法,将<113-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,104mg,88%的收率)。

[2578] MS m/z 573[M-H]⁻。

[2579] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.41(d,1H),7.36(d,1H),7.33(dd,1H),7.31-7.29(m,2H),7.12(d,1H),6.95-6.92(m,2H),6.88(dd,1H),6.82(d,1H),5.04(s,2H),4.55(t,2H),4.06-4.03(m,1H),3.91(d,2H),3.65(s,3H),3.16-3.12(m,2H),3.06-3.01(m,2H),2.81-2.76(m,3H),2.72-2.68(m,1H),2.32-2.28(m,2H),2.09-2.01(m,3H),1.81(d,3H)。

[2580] 实施例114:制备(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

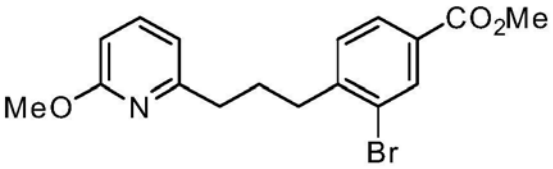
[2581] <114-1>制备2-烯丙基-6-甲氧基吡啶

[2582] 

[2583] 用氮气在搅拌下置换2-溴-6-甲氧基吡啶(2mL,16.488mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环(3.4mL,,18.136mmol)、CsF(7.51g,49.463mmol)和THF(60mL)的混合物几分钟。向混合物加入$Pd(PPh_3)_4$(1.91g,1.649mmol)并回流20小时。在冷却至室温之后,向反应混合物加入蒸馏水并用EtOAc萃取。将有机层收集,用$MgSO_4$干燥,浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.838g,75%的收率)。

[2584] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.48(t,1H),6.73(d,1H),6.56(d,1H),6.08(m,1H),5.21-5.03(m,2H),3.92(s,3H),3.47(d,2H)。

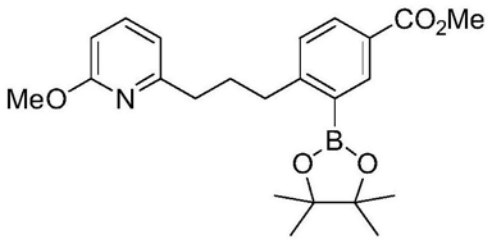
[2585] <114-2>制备甲基3-溴-4-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙基)苯甲酸酯

[2586] 

[2587] 根据如<108-2>所述的方法,将<114-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,2.368g,53%的收率)。

[2588] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.20(d,1H),7.88(dd,1H),7.47(dd,1H),7.31(d,1H),6.72(dd,1H),6.56(d,1H),3.92(s,3H),3.91(s,3H),2.90-2.81(m,2H),2.77(t,2H),2.15-2.02(m,2H)。

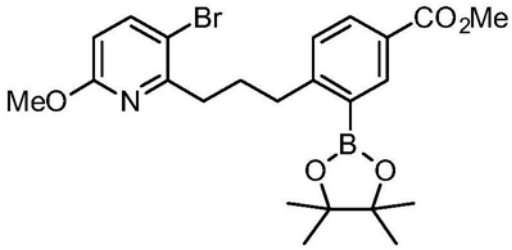
[2589] <114-3>制备甲基4-(3-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[2590] 

[2591] 根据如<108-3>所述的方法,将<114-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,1.671g,63%的收率)。

[2592] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,1H),7.99(dd,1H),7.44(t,1H),7.40(m,1H),7.27(d,1H),6.69(d,1H),6.53(d,1H),3.91(s,1H),3.90(s,3H),3.06-2.96(m,2H),2.80-2.66(m,2H),1.99(m,2H),1.34(s,12H)。

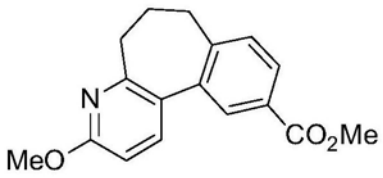
[2593] <114-4>制备甲基4-(3-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸酯

[2594] 

[2595] 0℃下向在<114-3>中获得的化合物(1.44g,3.501mmol)的THF(35mL)溶液中加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(1.00g,3.501mmol),加热至室温并搅拌63小时。向反应混合物加入饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液和蒸馏水,之后用EtOAc萃取。将有机层收集,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,1.838g,75%的收率)。

[2596] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,1H),8.00(dd,1H),7.60(d,1H),7.29(d,1H),6.45(d,1H),3.90(s,3H),3.88(s,3H),3.10-2.99(m,2H),2.96-2.83(m,2H),2.00(m,2H),1.34(s,12H)。

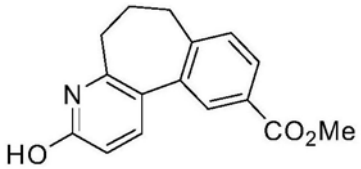
[2597] <114-5>制备甲基3-甲氧基-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-羧酸酯

[2598] 

[2599] 根据如<108-5>所述的方法,将<114-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,416mg,64%的收率)。

[2600] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.98(d,1H),7.94(dd,1H),7.63(d,1H),7.33(d,1H),6.74(d,1H),3.99(s,3H),3.93(s,3H),2.61(m,4H),2.43-2.27(m,2H)。

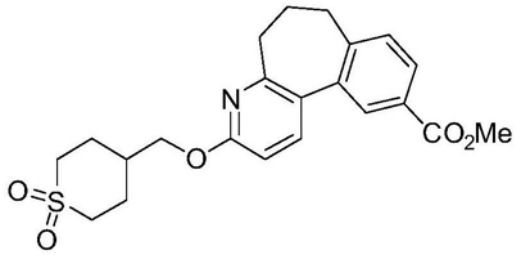
[2601] <114-6>制备甲基3-羟基-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-羧酸酯

[2602] 

[2603] 根据如<108-6>所述的方法,将<114-5>中获得的化合物用于制备标题化合物(灰白色固体,278mg,59%的收率)。

[2604] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,1H),7.92(dd,1H),7.63(d,1H),7.33(d,1H),6.60(d,1H),3.93(s,3H),2.64(t,2H),2.61(t,2H),2.41(m,2H)。

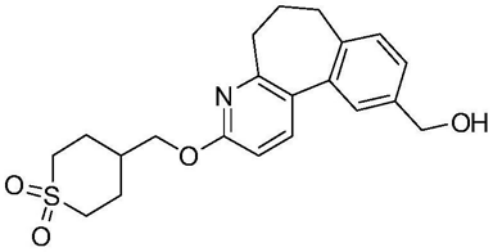
[2605] <114-7>甲基3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-羧酸酯

[2606] 

[2607] 根据如<47-1>所述的方法,将<114-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,119mg,74%的收率)。

[2608] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.98-7.91(m,2H),7.64(d,1H),7.34(d,1H),6.72(d,1H),4.29(d,2H),3.93(s,3H),3.20-2.97(m,4H),2.60(m,4H),2.33(m,2H),2.06(m,3H)。

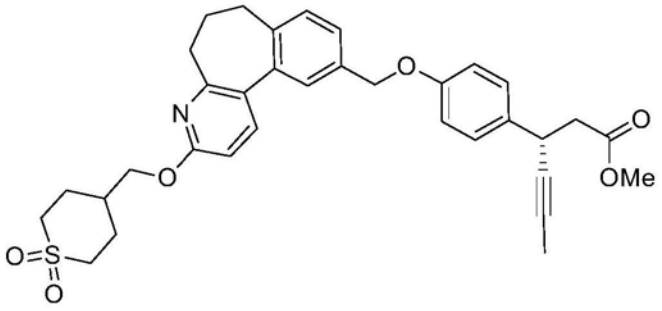
[2609] <114-8>制备4-(((10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-3-基)氧基)甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2610] 

[2611] 根据如<1-9>所述的方法,将<114-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,87mg,83%的收率)。

[2612] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.61(d,1H),7.33-7.22(m,3H),6.70(d,1H),4.75(d,2H),4.28(d,2H),3.19-2.97(m,4H),2.62(t,2H),2.53(t,2H),2.37-2.23(m,4H),2.14-1.98(m,3H),1.66(t,1H)。

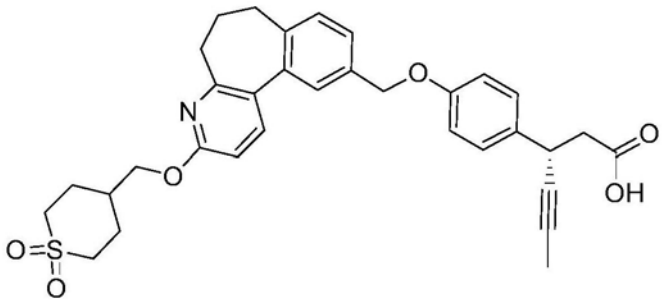
[2613] <114-9>制备(S)-甲基3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2614] 

[2615] 根据如<108-9>所述的方法,将<114-8>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,72mg,55%的收率)。

[2616] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.39-7.23(m,7H),6.98-6.88(m,2H),6.70(d,1H),5.07(s,2H),4.28(d,2H),4.09(m,1H),3.66(s,3H),3.20-2.95(m,4H),2.73(m,2H),2.63(t,2H),2.54(t,2H),2.30(m,4H),2.06(m,3H),1.83(d,3H)。

[2617] <114-10>制备(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2618] 

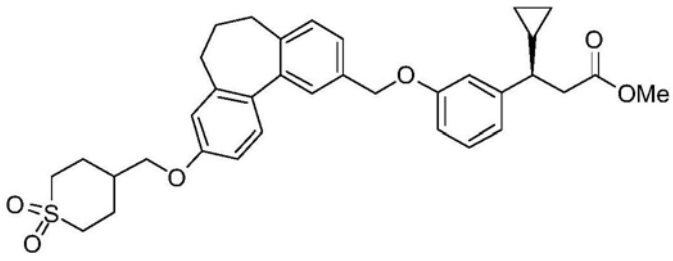
[2619] 根据如<1-11>所述的方法,将<114-9>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,78mg,85%的收率)。

[2620] MS m/z 572[M-H]$^-$。

[2621] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.37-7.20(m,7H),6.98-6.88(m,2H),6.70(d,1H),5.07(s,2H),4.28(d,2H),4.06(m,1H),3.20-1.95(m,4H),2.76(m,2H),2.63(t,2H),2.54(t,2H),2.30(m,4H),2.07(m,3H),1.83(d,3H)。

[2622] 实施例115:制备(R)-3-环丙基-3-(3-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸

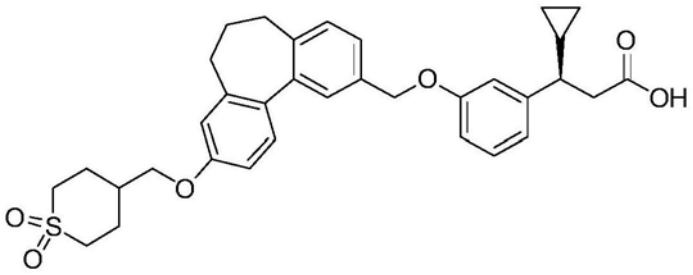
[2623] <115-1>制备(R)-甲基3-环丙基-3-(3-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸酯

[2624] 

[2625] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>中获得的化合物和(R)-甲基3-环丙基-3-(3-羟基苯基)丙酸酯(根据参考文献[ACS Medicinal Chemistry Letters,2012,vol.3,p.726-730]制备)用于制备标题化合物(白色泡沫,98.5mg,93%的收率)。

[2626] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.41(s,1H),7.41(s,1H),7.36-7.29(m,2H),7.27-7.19(m,2H),6.90-6.75(m,5H),5.07(s,2H),3.92(d,2H),3.60(s,3H),3.21-2.96(m,4H),2.73(dd,2H),2.49(m,4H),2.41-2.25(m,3H),2.25-2.13(m,2H),2.12-1.96(m,3H),1.01(m,1H),0.56(m,1H),0.40(m,1H),0.25(m,1H),0.14(m,1H)。

[2627] <115-2>制备(R)-3-环丙基-3-(3-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸

[2628] 

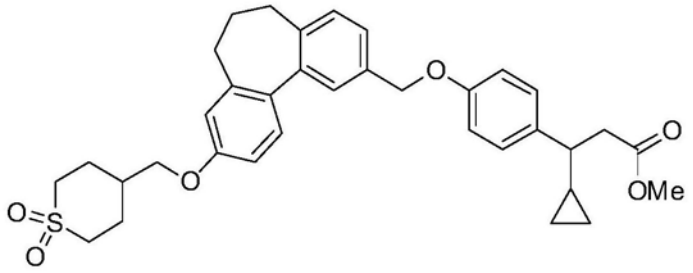
[2629] 根据如<1-11>所述的方法,将<115-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,74.7mg,76%的收率)。

[2630] MS m/z 573[M-H]$^-$。

[2631] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.41(s,1H),7.37-7.28(m,2H),7.28-7.20(m,2H),6.92-6.81(m,4H),6.79(s,1H),5.07(s,2H),3.91(s,2H),3.23-2.92(m,4H),2.78(d,2H),2.49(m,4H),2.41-2.24(m,3H),2.24-2.12(m,2H),2.12-1.97(m,3H),1.00(m,1H),0.58(m,1H),0.41(m,1H),0.28(m,1H),0.16(m,1H)。

[2632] 实施例116:制备3-环丙基-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸

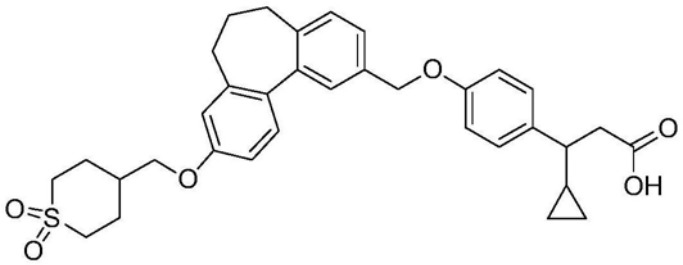
[2633] <116-1>制备甲基3-环丙基-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸酯

[2634] 

[2635] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>中获得的化合物和甲基3-环丙基-3-(4-羟基苯基)丙酸酯(根据参考文献[WO 2008/130514A1]制备)用于制备标题化合物(白色泡沫,98.5mg,93%的收率)。

[2636] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.35-7.29(m,2H),7.25(d,1H),7.16(d,2H),6.94(d,2H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),5.06(s,2H),3.92(d,2H),3.59(s,3H),3.23-2.95(m,4H),2.82-2.62(m,2H),2.56-2.40(m,4H),2.38-2.26(m,3H),2.25-2.12(m,2H),2.13-1.98(m,3H),0.99(m,1H),0.57(m,1H),0.42(m,1H),0.31-0.19(m,1H),0.19-0.06(m,1H)。

[2637] <116-2>制备3-环丙基-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸

[2638] 

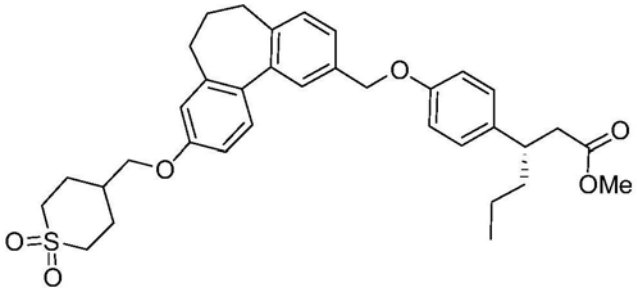
[2639] 根据如<1-11>所述的方法,将<116-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,74.7mg,76%的收率)。

[2640] MS m/z 573[M-H]⁻。

[2641] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(s,1H),7.35-7.28(m,2H),7.24(d,1H),7.16(d,2H),6.94(d,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.06(s,2H),3.91(d,2H),3.22-2.94(m,4H),2.76(m,2H),2.49(m,4H),2.41-2.25(m,3H),2.19(m,2H),2.12-1.97(m,3H),1.03(m,1H),0.88(m,1H),0.58(m,1H),0.42(m,1H),0.26(m,1H),0.16(m,1H)。

[2642] 实施例117:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己酸

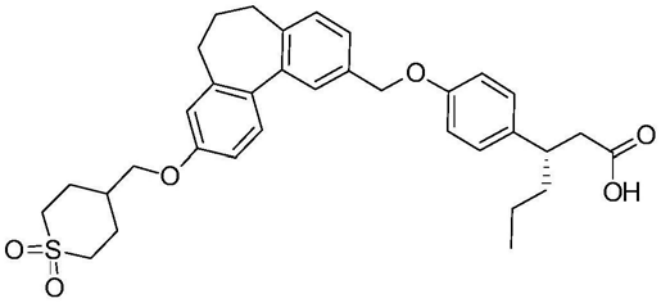
[2643] <117-1>制备(S)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己酸酯

[2644] 

[2645] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>中获得的化合物和(S)-甲基3-(4-羟基苯基)己酸酯(根据参考文献[WO2008/130514A1]制备)用于制备标题化合物(无色油,41mg,48%的收率)。

[2646] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.36-7.20(m,3H),7.10(m,2H),6.97-6.89(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.05(s,2H),3.91(d,2H),3.58(s,3H),3.22-2.97(m,5H),2.63-2.42(m,6H),2.31(m,2H),2.18(m,2H),2.13-2.00(m,3H),1.62-1.47(m,2H),1.22-1.12(m,2H),0.85(t,3H)。

[2647] <117-2>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己酸

[2648] 

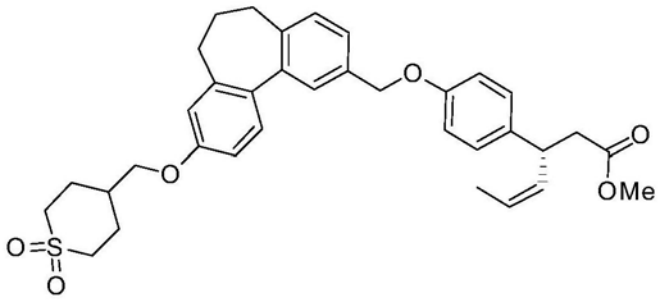
[2649] 根据如<1-11>所述的方法，将<117-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，27mg，71％的收率)。

[2650] MS m/z 575[M-H]⁻。

[2651] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(s,1H),7.35-7.28(m,2H),7.24(d,2H),7.11(d,2H),6.93(d,2H),6.83(dd,1H),6.79(d,1H),5.05(s,2H),3.91(d,2H),3.21-2.96(m,5H),2.60(t,2H),2.49(m,4H),2.30(m,2H),2.18(m,2H),2.12-1.96(m,3H),1.59(m,2H),1.18(m,2H),0.85(t,3H)。

[2652] 实施例118：制备(R,Z)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-烯酸

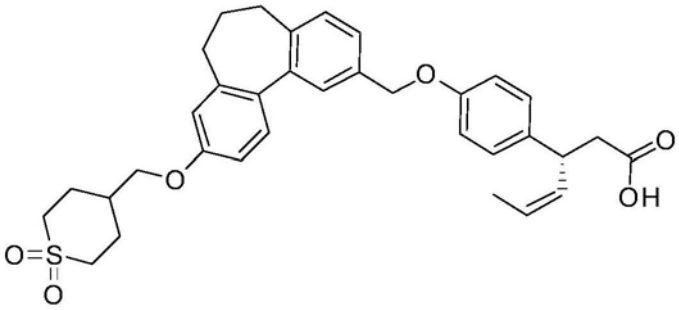
[2653] <118-1>制备(R,Z)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-烯酸酯

[2654] 

[2655] 向化合物<109-4>(173mg，0.295mmol)的EtOAc(3mL)溶液加入Pd/C(10wt％装载干基，21mg)，之后将其在氢气气氛下搅拌6小时。将反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤，EtOAc洗涤，浓缩并之后通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色泡沫，57mg，29％的收率)。

[2656] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.35-7.27(m,2H),7.24(d,1H),7.19-7.09(m,2H),6.98-6.87(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.58-5.45(m,2H),5.05(s,2H),4.21-4.05(m,1H),3.92(d,2H),3.62(s,3H),3.12(m,4H),2.77-2.55(m,2H),2.49(m,4H),2.32(m,2H),2.18(m,2H),2.06(m,3H),1.69(d,3H)。

[2657] <118-2>制备(R,Z)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-烯酸

[2658] 

[2659] 根据如<1-11>所述的方法，将<118-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，45mg，84％的收率)。

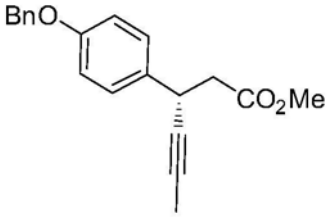
[2660] MS m/z 573[M-H]⁻。

[2661] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.38(d,1H),7.35-7.27(m,2H),7.24(d,1H),7.20-7.10

(m,2H),6.97-6.88(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.61-5.44(m,2H),5.05(s,2H),4.20-4.07(m,1H),3.91(d,2H),3.12(m,4H),2.80-2.58(m,2H),2.49(m,4H),2.30(m,2H),2.18(m,2H),2.06(m,3H),1.69(d,3H)。

[2662] 实施例119:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丙酸

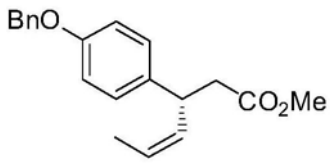
[2663] <119-1>制备(S)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2664] 

[2665] 向(S)-甲基3-(4-羟基苯基)己-4-炔酸酯(根据参考文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2012,22,p.1267-1270]制备;1.06g,4.857mmol)和Cs_2CO_3(1.90g,5.828mmol)在丙酮(25mL)中的混合物加入苄基溴(0.64mL,5.342mmol),并室温下搅拌17.5小时。将反应混合物过滤并用丙酮洗涤。将如上获得的滤液减压浓缩,加入EtOAc(50mL)和哌嗪(1.26g,14.570mmol)并之后在室温搅拌2小时。将如上获得的固体过滤,用EtOAc、1M HCl水溶液、饱和的$NaHCO_3$水溶液和盐水连续洗涤,用$MgSO_4$干燥,之后浓缩。将剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色固体,1.38g,92%的收率)。

[2666] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.26(m,7H),6.96-6.87(m,2H),5.04(s,2H),4.06(m,1H),3.66(s,3H),2.85-2.59(m,2H),1.82(d,3H)。

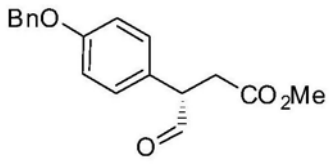
[2667] <119-2>制备(R,Z)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)己-4-烯酸酯

[2668] 

[2669] 根据如<118-1>所述的方法,将<119-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,1.40g,94%的收率)。

[2670] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.28(m,5H),7.18-7.12(m,2H),6.95-6.85(m,2H),5.57-5.44(m,2H),5.03(s,2H),4.19-4.08(m,1H),3.62(s,3H),3.58(s,3H),2.77-2.55(m,2H),1.69(d,3H)。

[2671] <119-3>制备(S)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸酯

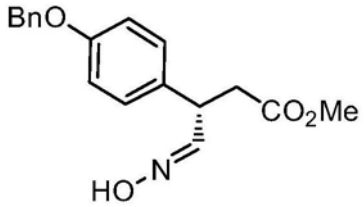
[2672] 

[2673] 向在<119-2>中获得的化合物(1.398g,4.504mmol)在1,4-二噁烷(40mL)/蒸馏水(10mL)中的混合物加入2,6-二甲基吡啶(1.05mL,9.008mmol),之后缓慢加入OsO_4(4wt%的水溶液,0.55mL,0.0901mmol)。2分钟之后,向混合物加入$NaIO_4$(3.85g,18.016mmol)的蒸馏水(20mL)的溶液并在室温下搅拌4小时。向反应混合物加入EtOAc、0.5M HCl水溶液,并且将如上获得的层分离。将有机层用0.5M HCl的水溶液、饱和的$NaHCO_3$水溶液和盐水连续洗涤,

用Na_2SO_4干燥，并浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色固体，746mg，60％的收率)。

[2674] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ9.66(s，1H)，7.39(m，5H)，7.15-7.05(m，2H)，7.03-6.93(m，2H)，5.06(s，2H)，4.10(dd，1H)，3.66(s，3H)，3.13(dd，1H)，2.58(dd，1H)。

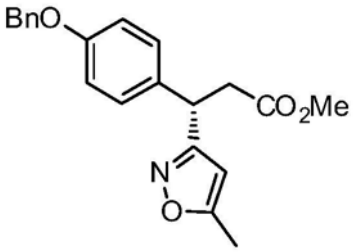
[2675] <119-4>制备(S)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)-4-(羟基亚氨基)丁酸酯

[2676] 

[2677] 向在<119-3>中获得的化合物(203mg，0.680mmol)的EtOH(14mL)溶液中连续加入$NH_2OH \cdot HCl$(71mg，1.021mmol)和蒸馏水(0.4mL)，并之后在室温下搅拌1小时。将如上获得的反应混合物减压浓缩，加入EtOAc和蒸馏水，并且将如上获得的层分离。用EtOAc再次萃取水层并将有机层收集，用$MgSO_4$干燥，并浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色固体，184mg，86％的收率)。

[2678] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.52(d，1H)，7.48-7.29(m，5H)，7.17-7.11(m，2H)，7.05(s，1H)，6.97-6.91(m，2H)，5.05(s，2H)，4.06(m，1H)，3.64(s，3H)，2.98(dd，1H)，2.67(dd，1H)。

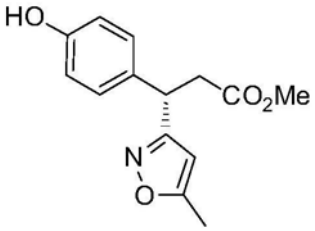
[2679] <119-5>制备(S)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丙酸酯

[2680] 

[2681] 向在<119-4>中获得的化合物(107mg，0.341mmol)的DMF(1.5mL)溶液中加入NCS(46mg，0.341mmol)并在室温下搅拌3小时。向混合物加入EtOAc和蒸馏水，并且将如上获得的层分离。将有机层用盐水洗涤，Na_2SO_4干燥并且将滤液浓缩和干燥。向剩余物加入CH_2Cl_2(4.3mL)并溶解以形成溶液，之后加入丙炔(3wt％的庚烷溶液)，搅拌并缓慢加入三乙胺(0.095mL，0.683mmol)。将如上获得的反应混合物在室温下搅拌17小时。通过加入EtOAc稀释反应混合物，之后用饱和的NH_4Cl水溶液和盐水连续洗涤。将产物用Na_2SO_4干燥、浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体，37mg，31％的收率)。

[2682] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.46-7.28(m，5H)，7.21-7.11(m，2H)，6.95-6.84(m，2H)，5.70(s，1H)，5.03(s，2H)，4.49(t，1H)，3.63(s，3H)，3.26(dd，1H)，2.89(dd，1H)，2.33(d，3H)。

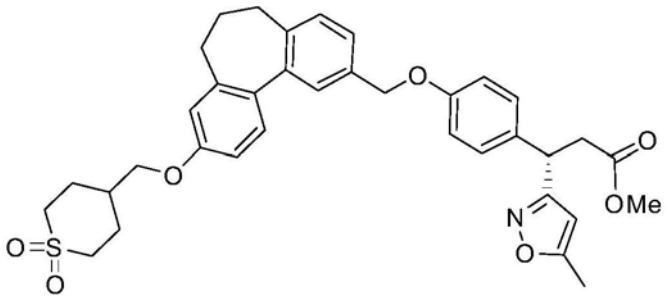
[2683] <119-6>制备(S)-甲基3-(4-羟基苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丙酸酯

[2684] 

[2685] 0℃下向在<119-5>中获得的化合物(25.6mg,0.0729mmol)的CH_2Cl_2(1.5mL)溶液中加入BCl_3(1.0M CH_2Cl_2溶液,0.115mL,0.146mmol),加热至室温并搅拌2小时。在0℃向混合物缓慢加入MeOH,再加入蒸馏水并用CH_2Cl_2萃取。将有机层收集,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,18.7mg,98%的收率)。

[2686] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.16-7.04(m,2H),6.80-6.68(m,2H),5.71(s,1H),5.51(s,1H),4.47(t,1H),3.62(s,3H),3.24(dd,1H),2.90(dd,1H),2.33(d,3H)。

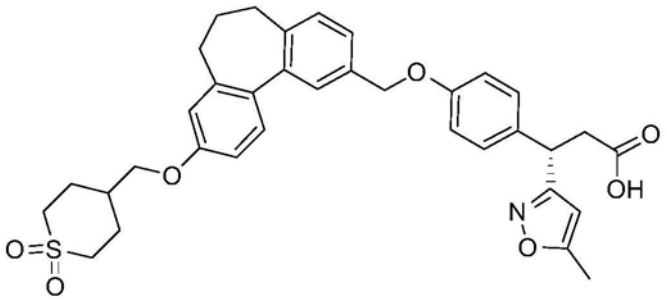
[2687] <119-7>制备甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丙酸酯

[2688] 

[2689] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>和<119-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,108mg,126%的收率)。

[2690] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.34-7.22(m,3H),7.21-7.13(m,2H),6.97-6.88(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.71(s,1H),5.05(s,2H),4.49(t,1H),3.92(d,2H),3.63(s,3H),3.26(dd,1H),3.20-2.97(m,4H),2.90(dd,1H),2.48(m,4H),2.38-2.25(m,5H),2.18(m,2H),2.06(m,3H)。

[2691] <119-8>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丙酸

[2692] 

[2693] 根据如<1-11>所述的方法,将<119-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,58mg,55%的收率)。

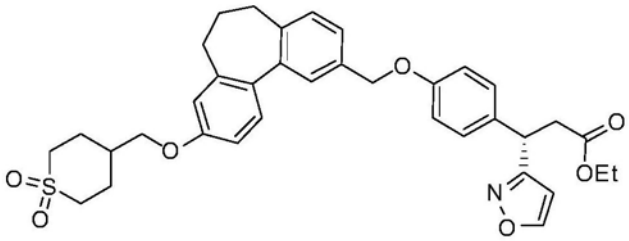
[2694] MS m/z 614[M-H]$^-$。

[2695] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.33-7.21(m,3H),7.21-7.13(m,2H),6.97-6.88(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.70(s,1H),5.05(s,2H),4.46(t,1H),3.92(d,

2H),3.30(dd,1H),3.21-2.98(m,4H),2.93(dd,1H),2.48(m,4H),2.38-2.24(m,5H),2.17(m,2H),2.06(m,3H)。

[2696] 实施例120:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(异噁唑-3-基)丙酸

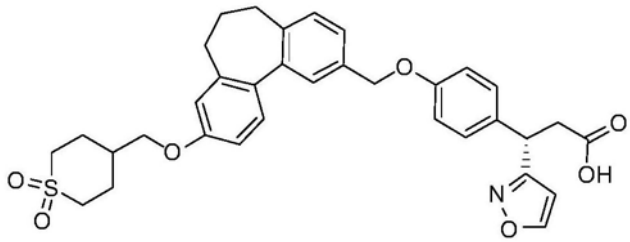
[2697] <120-1>制备(S)-乙基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(异噁唑-3-基)丙酸酯

[2698] 

[2699] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>中获得的化合物和(S)-乙基3-(4-羟基苯基)-3-(异噁唑-3-基)丙酸酯(根据参考文献[WO 2008/30520A1]制备;42mg,0.16mmol)用于制备标题化合物(白色泡沫,80mg,95%的收率)。

[2700] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.27(d,1H),7.37(d,1H),7.32-7.29(m,2H),7.23(d,1H),7.20-7.17(m,2H),6.96-6.93(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),6.08(d,1H),5.05(s,2H),4.58(t,1H),4.10-4.06(m,2H),3.91(d,2H),3.29-3.25(m,1H),3.17-3.13(m,2H),3.07-3.03(m,2H),2.95-2.91(m,1H),2.51-2.46(m,4H),2.34-2.31(m,2H),2.19-2.17(m,2H),2.09-2.05(m,3H),1.17(t,3H)。

[2701] <120-2>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(异噁唑-3-基)丙酸

[2702] 

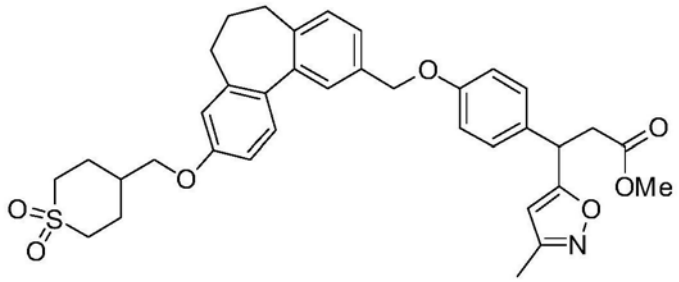
[2703] 根据如<1-11>所述的方法,将<120-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,71mg,93%的收率)。

[2704] MS m/z 600[M-H]$^-$。

[2705] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,1H),7.37(d,1H),7.32-7.29(m,2H),7.23(d,1H),7.19-7.17(m,2H),6.96-6.93(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),6.07(d,1H),5.05(s,2H),4.55(t,1H),3.91(d,2H),3.37-3.33(m,1H),3.17-3.13(m,2H),3.07-3.03(m,2H),3.00-2.96(m,1H),2.51-2.46(m,4H),2.33-2.30(m,2H),2.20-2.15(m,2H),2.09-2.04(m,3H)。

[2706] 实施例121:制备3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(3-甲基异噁唑-5-基)丙酸

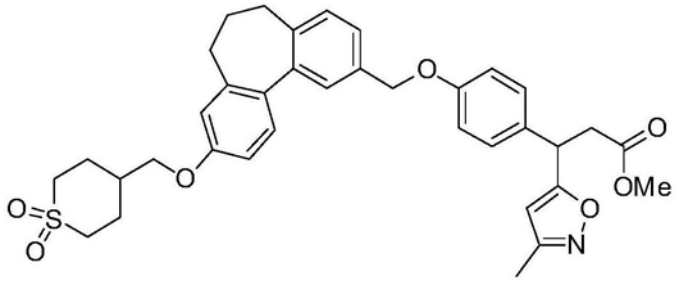
[2707] <121-1>制备甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(3-甲基异噁唑-5-基)丙酸酯

[2708] 

[2709] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,64.6mg,>100%的收率)。

[2710] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,1H),7.30(m,2H),7.23(d,1H),7.18(d,2H),6.93(d,2H),6.83(dd,1H),6.78(d,1H),5.79(s,1H),5.05(s,2H),4.58(t,1H),3.90(d,2H),3.62(s,3H),3.18-3.01(m,5H),2.91(dd,1H),2.48(m,4H),2.32(m,2H),2.23(s,3H),2.17(m,2H),2.06(m,3H)。

[2711] <121-2>制备3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(3-甲基异噁唑-5-基)丙酸

[2712] 

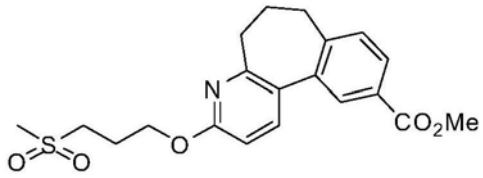
[2713] 根据如<1-11>所述的方法,将<121-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,40.9mg,66%的收率)。

[2714] MS m/z 637[M+Na]$^+$。

[2715] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,1H),7.30(m,2H),7.23(d,1H),7.18(d,2H),6.94(d,2H),6.83(dd,1H),6.78(d,1H),5.80(s,1H),5.05(s,2H),4.58(t,1H),3.90(d,2H),3.22-3.05(m,5H),2.94(dd,1H),2.48(m,4H),2.32(m,2H),2.23(s,3H),2.17(m,2H),2.06(m,3H)。

[2716] 实施例122:制备(S)-3-(4-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2717] <122-1>制备甲基3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-羧酸酯

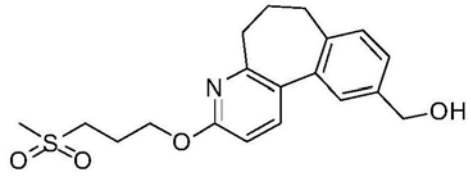
[2718] 

[2719] 根据如<1-8>所述的方法,将<116-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,94mg,72%的收率)。

[2720] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.90(m,2H),7.64(d,1H),7.33(d,1H),6.72(d,1H),

4.51(t,2H),3.93(s,3H),3.32-3.19(m,2H),2.96(s,3H),2.59(m,4H),2.44-2.24(m,4H)。

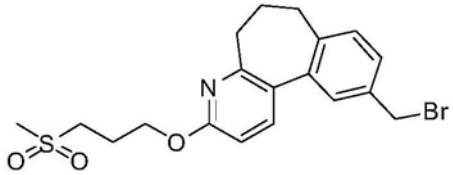
[2721] <122-2>制备(3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲醇

[2722] 

[2723] 根据如<1-9>所述的方法,将<122-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,65mg,72%的收率)。

[2724] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.61(d,1H),7.35-7.21(m,3H),6.70(d,1H),4.74(d,2H),4.50(t,2H),3.33-3.20(m,2H),2.96(s,3H),2.61(t,2H),2.53(t,2H),2.44-2.20(m,4H),1.81(t,1H)。

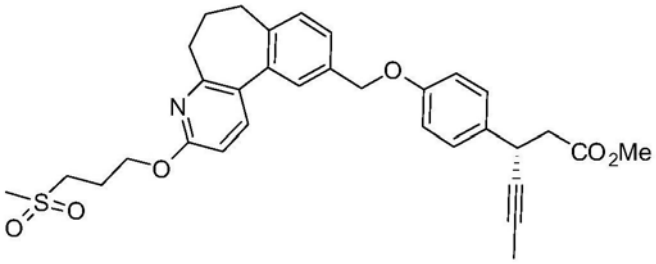
[2725] <122-3>制备10-(溴甲基)-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶

[2726] 

[2727] 根据如<110-1>所述的方法,将<122-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,74.8mg,95%的收率)。

[2728] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.35-7.19(m,3H),6.71(d,1H),4.56(s,2H),4.51(t,2H),3.35-3.21(m,2H),2.96(s,3H),2.62(t,2H),2.52(t,2H),2.44-2.33(m,2H),2.33-2.21(m,2H)。

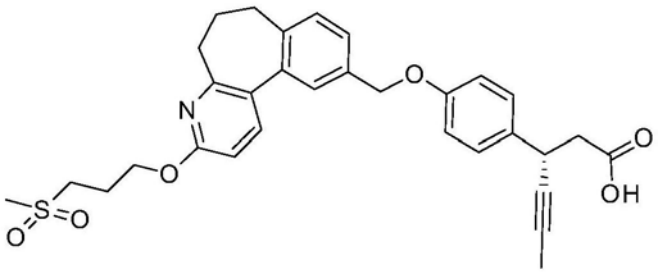
[2729] <122-4>制备(S)-甲基3-(4-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2730] 

[2731] 根据如<110-2>所述的方法,将<122-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,86mg,87%的收率)。

[2732] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.39-7.22(m,5H),6.99-6.89(m,2H),6.70(d,1H),5.07(s,2H),4.50(t,2H),4.08(m,1H),3.66(s,3H),3.33-3.16(m,2H),2.96(s,3H),2.82-2.65(m,2H),2.62(t,2H),2.53(t,2H),2.44-2.23(m,4H),1.83(d,3H)。

[2733] <122-5>制备(S)-3-(4-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2734] 

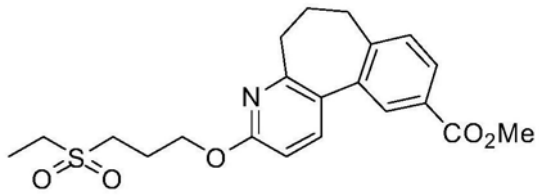
[2735] 根据如<1-11>所述的方法，将<122-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，71mg，85％的收率)。

[2736] MS m/z 570[M+Na]$^+$。

[2737] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.38-7.27(m,5H),7.00-6.87(m,2H),6.70(d,1H),5.07(s,2H),4.50(t,2H),4.06(m,1H),3.31-3.21(m,2H),2.96(s,3H),2.76(m,2H),2.62(t,2H),2.53(t,2H),2.42-2.21(m,4H),1.83(d,3H)。

[2738] 实施例123：制备(S)-3-(4-((3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

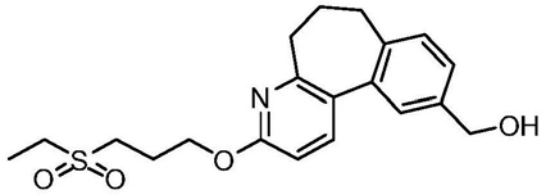
[2739] <123-1>制备甲基3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-羧酸酯

[2740] 

[2741] 根据如<38-1>所述的方法，将<116-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体，102mg，75％的收率)。

[2742] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.89(m,2H),7.64(d,1H),7.33(d,1H),6.72(d,1H),4.51(t,2H),3.93(s,3H),3.25-3.15(m,2H),3.05(q,2H),2.59(m,4H),2.43-2.23(m,4H),1.43(t,3H)。

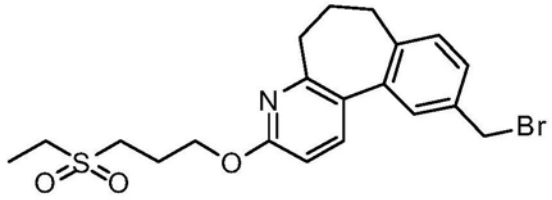
[2743] <123-2>制备(3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲醇

[2744] 

[2745] 根据如<1-9>所述的方法，将<123-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油，74mg，80％的收率)。

[2746] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.35-7.22(m,3H),6.69(d,1H),4.74(d,2H),4.49(t,2H),3.26-3.16(m,2H),3.04(q,2H),2.61(t,2H),2.53(t,2H),2.44-2.21(m,4H),1.74(t,1H),1.43(t,3H)。

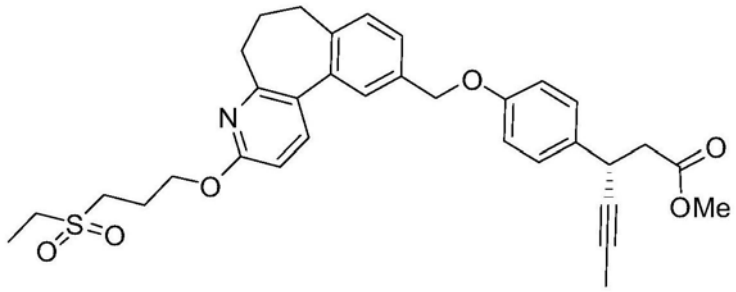
[2747] <123-3>制备10-(溴甲基)-3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶

[2748] 

[2749] 根据如<109-3>所述的方法,将<123-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,80.7mg,99%的收率)。

[2750] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.35-7.18(m,3H),6.71(d,1H),4.55(s,2H),4.50(t,2H),3.25-3.15(m,2H),3.05(q,2H),2.61(t,2H),2.52(t,2H),2.41-2.20(m,4H),1.44(t,3H)。

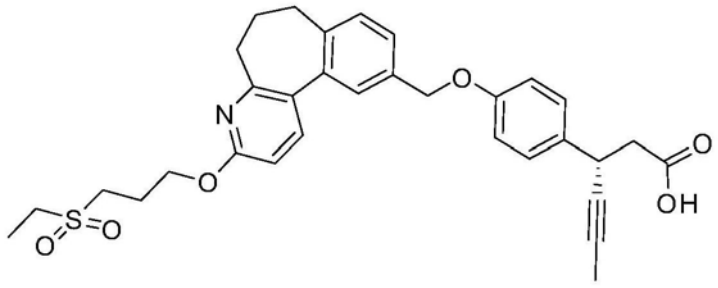
[2751] <123-4>制备(S)-甲基3-(4-((3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2752] 

[2753] 根据如<110-2>所述的方法,将<123-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,94mg,89%的收率)。

[2754] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.38-7.21(m,5H),6.99-6.87(m,2H),6.70(d,1H),5.07(s,2H),4.50(t,2H),4.07(m,1H),3.66(s,3H),3.29-3.15(m,2H),3.04(q,2H),2.84-2.66(m,2H),2.63(t,2H),2.53(t,2H),2.43-2.20(m,4H),1.83(d,3H),1.43(t,3H)。

[2755] <123-5>制备(S)-3-(4-((3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2756] 

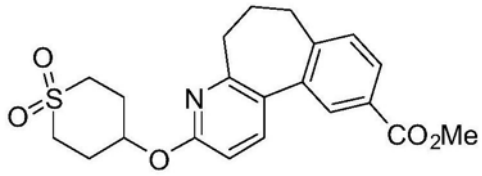
[2757] 根据如<1-11>所述的方法,将<123-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,85mg,93%的收率)。

[2758] MS m/z 584[M+Na]$^+$。

[2759] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,1H),7.38-7.25(m,5H),7.00-6.89(m,2H),6.70(d,1H),5.07(s,2H),4.49(t,2H),4.11-3.99(m,1H),3.29-3.14(m,2H),3.05(q,2H),2.76(m,2H),2.62(t,2H),2.53(t,2H),2.33(m,4H),1.83(dd,3H),1.43(t,3H)。

[2760] 实施例124:制备(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

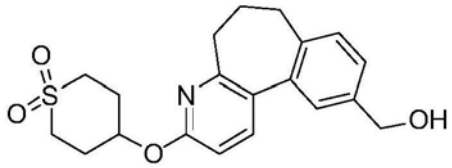
[2761] <124-1>制备甲基3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-羧酸酯

[2762] 

[2763] 根据如<55-1>所述的方法,将<116-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色固体,116mg,81%的收率)。

[2764] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.99-7.91(m,2H),7.66(d,1H),7.37-7.30(d,1H),6.75(d,1H),5.53(m,1H),3.93(s,3H),3.50-3.33(m,2H),3.05-2.90(m,2H),2.65-2.51(m,6H),2.44(m,2H),2.40-2.25(m,2H)。

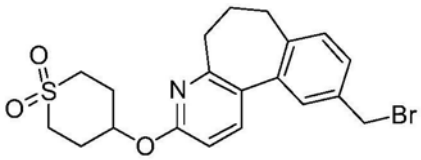
[2765] <124-2>制备4-((10-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-3-基)氧基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2766] 

[2767] 根据如<1-9>所述的方法,将<124-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,100mg,90%的收率)。

[2768] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.63(d,1H),7.35-7.21(m,3H),6.72(d,1H),5.59-5.46(m,1H),4.74(d,2H),3.42(m,2H),3.08-2.91(m,2H),2.65-2.34(m,8H),2.29(m,2H),1.74(t,1H)。

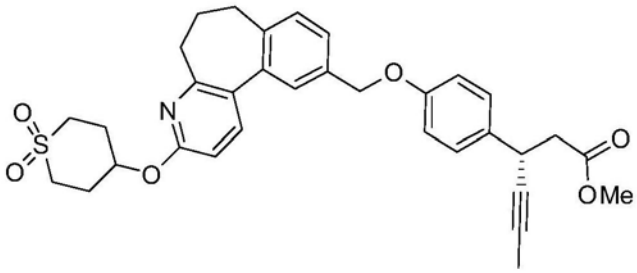
[2769] <124-3>制备4-((10-(溴甲基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-3-基)氧基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[2770] 

[2771] 根据如<110-1>所述的方法,将<124-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,110.6mg,87%的收率)。

[2772] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.63(d,1H),7.35-7.28(m,2H),7.24(d,1H),6.73(d,1H),5.52(m,1H),4.55(s,2H),3.50-3.34(m,2H),3.04-2.91(m,2H),2.65-2.49(m,6H),2.48-2.35(m,2H),2.29(m,2H)。

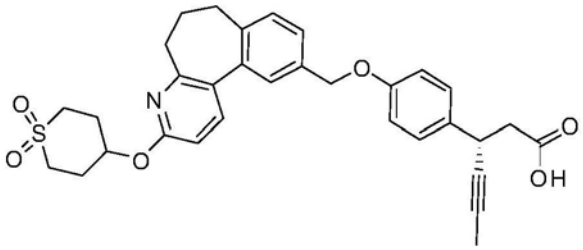
[2773] <124-4>制备(S)-甲基3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2774] 

[2775] 根据如<110-2>所述的方法,将<124-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,124mg,87%的收率)。

[2776] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,1H),7.41-7.26(m,5H),7.00-6.90(m,2H),6.73(d,1H),5.52(m,1H),5.07(s,2H),4.06(m,1H),3.66(s,3H),3.52-3.31(m,2H),2.99(m,2H),2.83-2.48(m,8H),2.49-2.35(m,2H),2.29(m,2H),1.83(d,3H)。

[2777] <124-5>制备(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2778] 

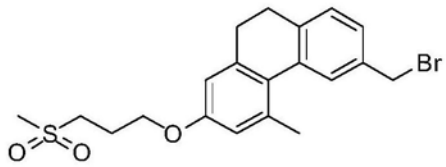
[2779] 根据如<1-11>所述的方法,将<124-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,115mg,95%的收率)。

[2780] MS m/z 560[M+H]$^+$。

[2781] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,1H),7.40-7.25(m,5H),7.02-6.86(m,2H),6.73(d,1H),5.52(m,1H),5.07(s,2H),4.06(m,1H),3.53-3.32(m,2H),2.99(m,2H),2.66-2.49(m,6H),2.48-2.35(m,2H),2.30(m,2H),1.83(d,3H)。

[2782] 实施例125:制备(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

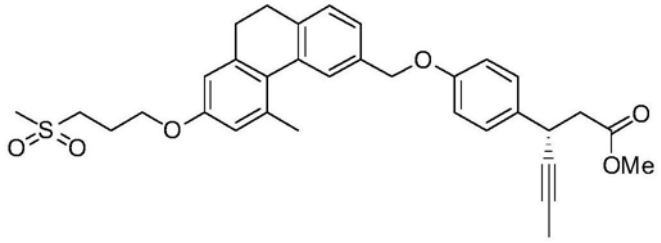
[2783] <125-1>制备6-(溴甲基)-4-甲基-2-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲

[2784] 

[2785] 根据如<110-1>所述的方法,将<11-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,104mg,89%的收率)。

[2786] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.61(s,1H),7.25-7.14(m,2H),6.71(d,1H),6.66(d,1H),4.55(s,2H),4.15(t,2H),3.27(m,2H),2.97(s,3H),2.72(s,4H),2.61(s,3H),2.44-2.28(m,2H)。

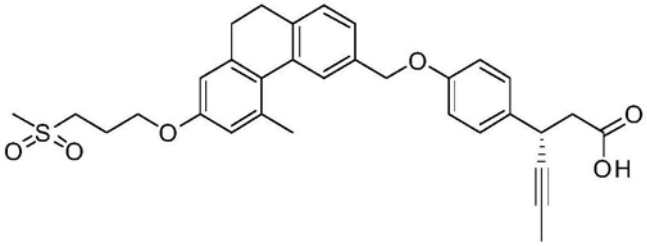
[2787] <125-2>制备(S)-甲基3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2788] 

[2789] 根据如<110-2>所述的方法,将<125-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,55mg,84%的收率)。

[2790] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.63(s,1H),7.34-7.19(m,4H),6.93(m,2H),6.68(d,1H),6.66(d,1H),5.07(s,2H),4.14(t,2H),4.06(m,1H),3.66(s,3H),3.34-3.21(m,2H),2.96(s,3H),2.81-2.60(m,6H),2.54(s,3H),2.42-2.27(m,2H),1.82(d,3H)。

[2791] <125-3>制备(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2792] 

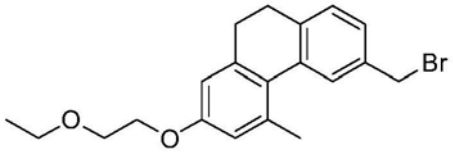
[2793] 根据如<1-11>所述的方法,将<125-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,37.2mg,73%的收率)。

[2794] MS m/z 569[M+Na]$^+$。

[2795] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,1H),7.31-7.27(m,2H),7.25(d,1H),7.21(dd,1H),6.96-6.90(m,2H),6.68(d,1H),6.65(d,1H),5.06(s,2H),4.12(t,2H),4.07-4.00(m,1H),3.29-3.22(m,2H),2.95(s,3H),2.79(dd,1H),2.74-2.66(m,5H),2.52(s,3H),2.38-2.30(m,2H),1.82(d,3H)。

[2796] 实施例126:制备(S)-3-(4-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

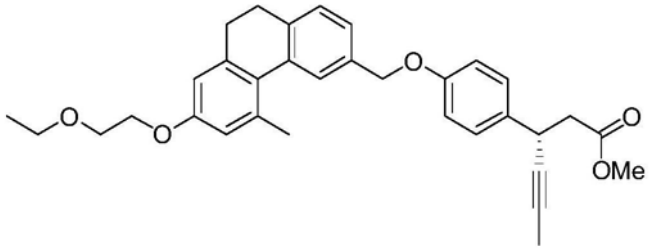
[2797] <126-1>制备6-(溴甲基)-2-(2-乙氧基乙氧基)-4-甲基-9,10-二氢菲

[2798] 

[2799] 根据如<110-1>所述的方法,将<12-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,228mg,85%的收率)。

[2800] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.61(d,1H),7.22-7.15(m,2H),6.75(d,1H),6.69(d,1H),4.54(s,2H),4.17-4.11(m,2H),3.84-3.75(m,2H),3.61(q,2H),2.71(s,4H),2.59(s,3H),1.24(t,3H)。

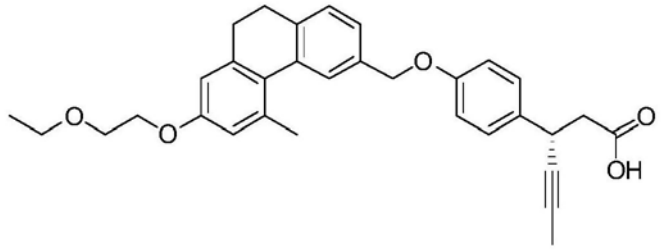
[2801] <126-2>制备(S)-甲基3-(4-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2802] 

[2803] 根据如<110-2>所述的方法,将<126-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,110mg,122%的收率)。

[2804] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.63(s,1H),7.33-7.17(m,4H),6.98-6.90(m,2H),6.74(d,1H),6.71(d,1H),5.07(s,2H),4.15(m,2H),4.06(m,1H),3.81(m,2H),3.66(s,3H),3.61(q,2H),2.82-2.59(m,6H),2.53(s,3H),1.83(d,3H),1.26(t,3H)。

[2805] <126-3>制备(S)-3-(4-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2806] 

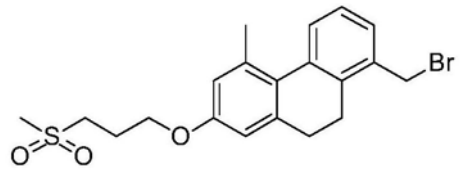
[2807] 根据如<1-11>所述的方法,将<126-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,72mg,67%的收率)。

[2808] MS m/z 521[M+Na]$^+$。

[2809] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,1H),7.31-7.27(m,2H),7.26-7.23(m,1H),7.20(dd,1H),6.96-6.91(m,2H),6.73(d,1H),6.69(d,1H),5.06(s,2H),4.19-4.09(m,2H),4.04(m,1H),3.82-3.75(m,2H),3.61(q,2H),2.79(dd,1H),2.74-2.66(m,5H),2.52(s,3H),1.82(d,3H),1.24(t,3H)。

[2810] 实施例127:制备(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

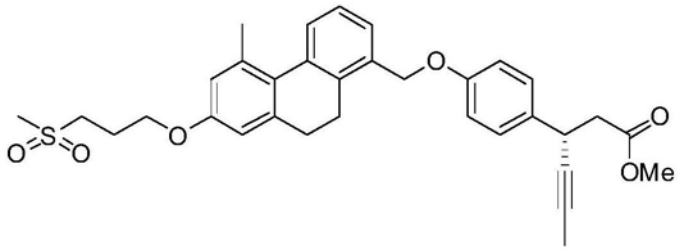
[2811] <127-1>制备1-(溴甲基)-5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲

[2812] 

[2813] 根据如<110-1>所述的方法,将<10-8>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,126mg,95%的收率)。

[2814] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.54(dd,1H),7.28-7.18(m,2H),6.69(d,1H),6.67(d,1H),4.59(s,2H),4.13(t,2H),3.30-3.22(m,2H),2.96(s,3H),2.83-2.76(m,2H),2.76-2.71(m,2H),2.55(s,3H),2.39-2.32(m,2H)。

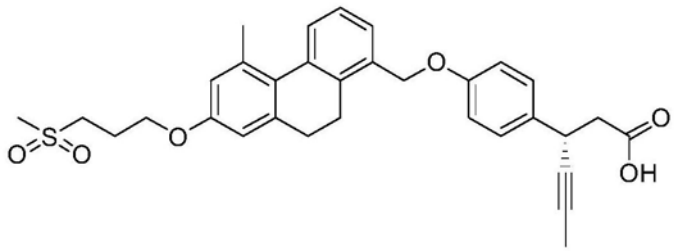
[2815] <127-2>制备(S)-甲基3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2816] 

[2817] 根据如<110-2>所述的方法,将<127-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,50mg,76%的收率)。

[2818] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.60(dd,1H),7.34-7.26(m,5H),6.95(m,2H),6.71(d,1H),6.66(d,1H),5.09(s,2H),4.17-4.02(m,3H),3.67(s,3H),3.32-3.21(m,2H),2.97(s,3H),2.84-2.61(m,6H),2.57(s,3H),2.36(m,2H),1.83(d,3H)。

[2819] <127-3>制备(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2820] 

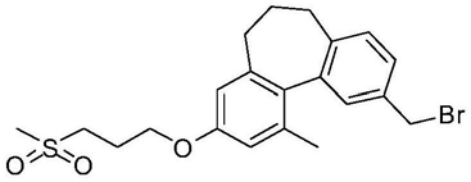
[2821] 根据如<1-11>所述的方法,将<127-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,39.1mg,85%的收率)。

[2822] MS m/z 569[M+Na]$^+$。

[2823] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.59(dd,1H),7.34-7.30(m,2H),7.30-7.25(m,2H),6.95(m,2H),6.70(d,1H),6.65(d,1H),5.08(s,2H),4.13(t,2H),4.06(m,1H),3.26(m,2H),2.96(s,3H),2.81(dd,1H),2.77-2.67(m,5H),2.56(s,3H),2.34(m,2H),1.83(d,3H)。

[2824] 实施例128:制备(S)-3-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2825] <128-1>制备10-(溴甲基)-1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯

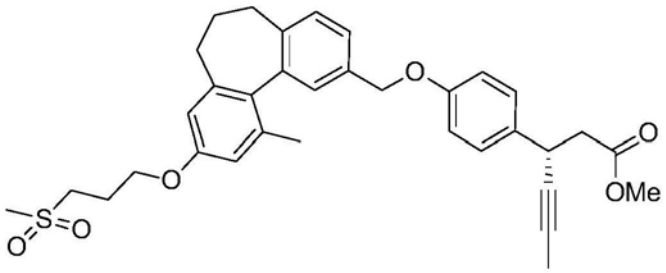
[2826] 

[2827] 根据如<110-1>所述的方法,将<5-9>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,98mg,81%的收率)。

[2828] ^{1}H NMR(600 MHz,$CDCl_3$)δ7.30-7.22(m,2H),7.19(d,1H),6.72(d,1H),6.61(d,1H),4.57-4.49(m,2H),4.14(t,2H),3.30-3.24(m,2H),2.96(s,3H),2.49(ddd,1H),2.41(ddd,1H),2.39-2.20(m,7H),2.07-1.95(m,2H)。

[2829] <128-2>制备(S)-甲基3-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-

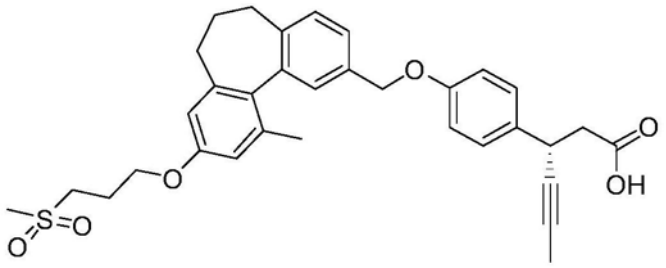
5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2830] 

[2831] 根据如<110-2>所述的方法,将<128-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,63mg,100%的收率)。

[2832] ^{1}H NMR(300 MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.18(m,5H),6.92(m,2H),6.71(d,1H),6.62(d,1H),5.07(s,2H),4.18-4.00(m,3H),3.66(s,3H),3.28(m,2H),2.97(s,3H),2.82-2.59(m,2H),2.56-2.19(m,9H),2.08-1.95(m,2H),1.82(d,3H)。

[2833] <128-3>制备(S)-3-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2834] 

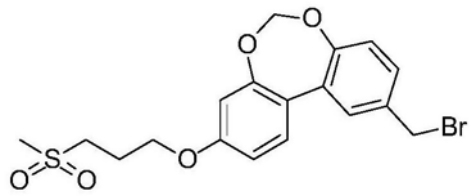
[2835] 根据如<1-11>所述的方法,将<128-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,50.0mg,85%的收率)。

[2836] MS m/z 583[M+Na]$^+$.

[2837] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.32-7.26(m,4H),7.23(d,1H),6.92(m,2H),6.71(d,1H),6.62(d,1H),5.06(s,2H),4.13(t,2H),4.03(m,1H),3.27(m,2H),2.96(s,3H),2.78(dd,1H),2.69(dd,1H),2.50(m,1H),2.41(m,1H),2.38-2.19(m,7H),2.05-1.97(m,2H),1.82(d,3H)。

[2838] 实施例129:制备(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2839] <129-1>制备2-(溴甲基)-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓

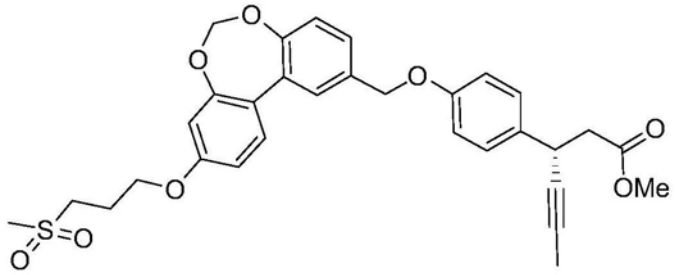
[2840] 

[2841] 根据如<110-1>所述的方法,将<80-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,57mg,47%的收率)。

[2842] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.66(d,1H),7.62(d,1H),7.25(dd,1H),7.06(d,1H),6.75

(dd,1H),6.64(d,1H),5.54(s,2H),4.53(s,2H),4.13(t,2H),3.29-3.23(m,2H),2.96(s,3H),2.41-2.32(m,2H)。

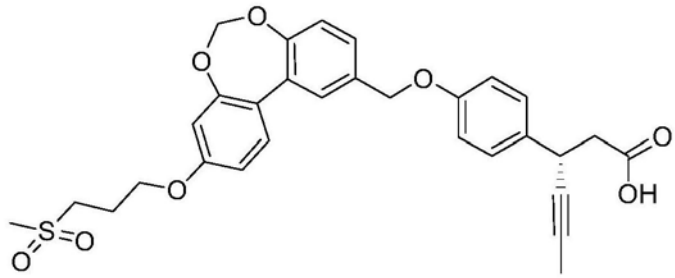
[2843] <129-2>制备(S)-甲基3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2844] 

[2845] 根据如<110-2>所述的方法,将<129-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,66mg,89%的收率)。

[2846] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.69(d,1H),7.61(d,1H),7.31-7.27(m,3H),7.11(d,1H),6.95-6.91(m,2H),6.74(dd,1H),6.64(d,1H),5.56(s,2H),5.04(s,2H),4.13(t,2H),4.06(m,1H),3.65(s,3H),3.29-3.22(m,2H),2.95(s,3H),2.75(dd,1H),2.65(dd,1H),2.40-2.32(m,2H),1.82(d,3H)。

[2847] <129-3>制备(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2848] 

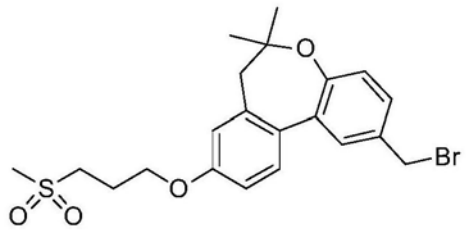
[2849] 根据如<1-11>所述的方法,将<129-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,47mg,73%的收率)。

[2850] MS m/z 573[M+Na]$^+$.

[2851] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.68(d,1H),7.61(d,1H),7.32-7.29(m,2H),7.28(dd,1H),7.11(d,1H),6.95-6.92(m,2H),6.74(dd,1H),6.64(d,1H),5.56(s,2H),5.04(s,2H),4.13(t,2H),4.05(m,1H),3.25(m,2H),2.95(s,3H),2.81(dd,1H),2.70(dd,1H),2.36(m,2H),1.82(d,3H)。

[2852] 实施例130:制备(S)-3-(4-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

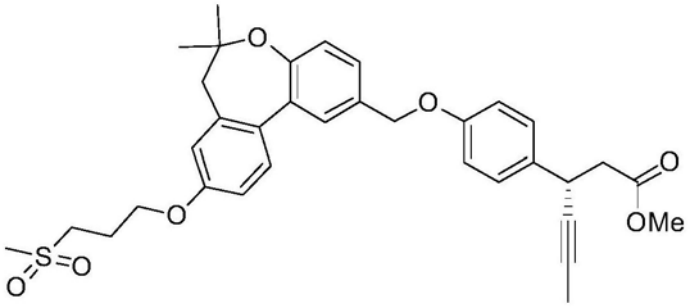
[2853] <130-1>制备2-(溴甲基)-6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓

[2854] 

[2855] 根据如<110-1>所述的方法，将<43-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，112mg，91％的收率)。

[2856] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ7.4(d，1H)，7.39(d，1H)，7.31(dd，1H)，7.00(d，1H)，6.90(dd，1H)，6.78(d，1H)，4.56(s，2H)，4.17(t，2H)，3.29(m，2H)，2.97(s，3H)，2.57(s，2H)，2.46-2.30(m，2H)，1.40(s，6H)。

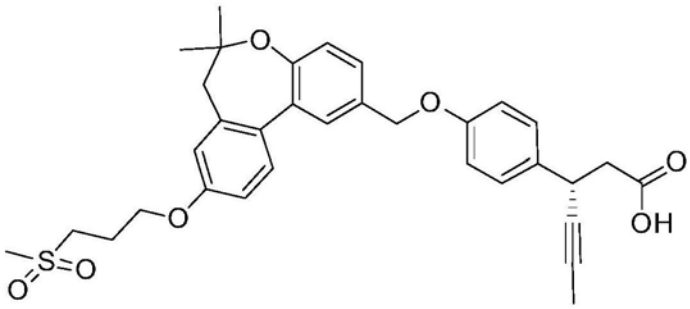
[2857] <130-2>制备(S)-甲基3-(4-((6，6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢二苯并[b，d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2858] 

[2859] 根据如<110-2>所述的方法，将<130-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，125mg，88％的收率)。

[2860] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.44(d，1H)，7.38(d，1H)，7.33(dd，1H)，7.31-7.27(m，2H)，7.04(d，1H)，6.96-6.92(m，2H)，6.89(dd，1H)，6.77(d，1H)，5.04(s，2H)，4.16(t，2H)，4.09-4.03(m，1H)，3.65(s，3H)，3.33-3.23(m，2H)，2.96(s，3H)，2.75(dd，1H)，2.65(dd，1H)，2.56(s，2H)，2.42-2.33(m，2H)，1.82(d，3H)，1.40(s，6H)。

[2861] <130-3>制备(S)-3-(4-((6，6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6，7-二氢二苯并[b，d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2862] 

[2863] 根据如<1-11>所述的方法，将<130-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，109mg，89％的收率)。

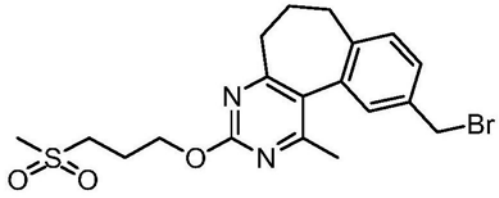
[2864] MS m/z 599[M+Na]$^+$.

[2865] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.44(d，1H)，7.37(d，1H)，7.33(dd，1H)，7.31-7.28(m，2H)，7.04(d，1H)，6.96-6.93(m，2H)，6.88(dd，1H)，6.77(d，1H)，5.04(s，2H)，4.15(t，2H)，

4.05(m,1H),3.32-3.23(m,2H),2.96(s,3H),2.80(dd,1H),2.70(dd,1H),2.56(s,2H),2.43-2.28(m,2H),1.82(d,3H),1.40(s,6H)。

[2866] 实施例131:制备(S)-3-(4-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

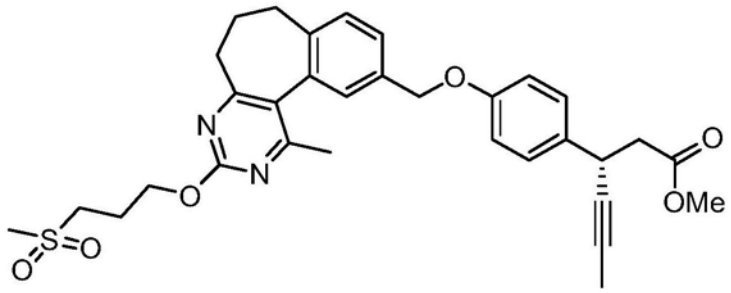
[2867] <131-1>制备10-(溴甲基)-1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶

[2868] 

[2869] 根据如<110-1>所述的方法,将<90-10>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,47mg,84%的收率)。

[2870] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.20(m,3H),4.65-4.45(m,4H),3.37-3.26(m,2H),2.96(s,5H),2.64(m,2H),2.48(s,3H),2.44-2.31(m,8H),2.31-2.08(m,2H)。

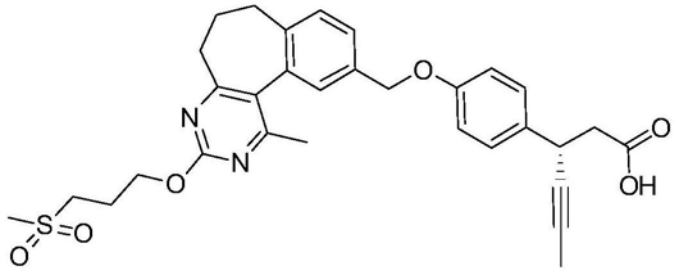
[2871] <131-2>制备(S)-甲基3-(4-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2872] 

[2873] 根据如<110-2>所述的方法,将<131-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(无色油,38mg,62%的收率)。

[2874] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.34(dd,1H),7.30-7.26(m,4H),6.93-6.89(m,2H),5.07(s,2H),4.53(h,2H),4.05(m,1H),3.65(s,3H),3.35-3.27(m,2H),2.94(s,3H),2.74(dd,1H),2.67-2.57(m,3H),2.45(m,1H),2.42-2.34(m,6H),2.22(m,1H),2.18-2.09(m,1H),1.81(d,3H)。

[2875] <131-3>制备(S)-3-(4-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2876] 

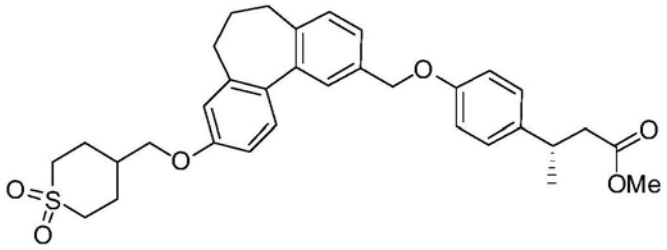
[2877] 根据如<1-11>所述的方法,将<131-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,28mg,76%的收率)。

[2878] MS m/z 585[M+Na]$^+$。

[2879] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.32(d,1H),7.31-7.26(m,4H),6.91(d,2H),5.08(s,2H),4.54(h,2H),4.04(m,1H),3.34-3.25(m,2H),2.94(s,3H),2.79(dd,1H),2.69(dd,1H),2.62(m,2H),2.45(m,1H),2.41-2.32(m,6H),2.22(m,1H),2.13(m,1H),1.82(d,3H)。

[2880] 实施例132:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸

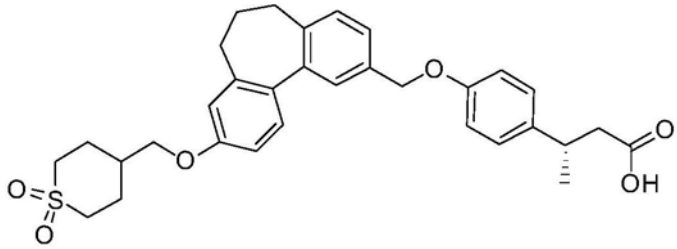
[2881] <132-1>制备(S)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸酯

[2882] 

[2883] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>中获得的化合物和(S)-甲基3-(4-羟基苯基)丁酸酯(根据参考文献[WO2008/130514A1,2008]制备;31mg,0.16mmol)用于制备标题化合物(白色泡沫,69mg,92%的收率)。

[2884] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.33-7.30(m,2H),7.24(d,1H),7.16-7.13(m,2H),6.95-6.92(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.06(s,2H),3.91(d,2H),3.62(s,3H),3.26-3.22(m,1H),3.17-3.13(m,2H),3.07-3.02(m,2H),2.61-2.57(m,1H),2.54-2.46(m,5H),2.34-2.30(m,2H),2.20-2.15(m,2H),2.09-2.05(m,3H),1.27(d,3H)。

[2885] <132-2>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸

[2886] 

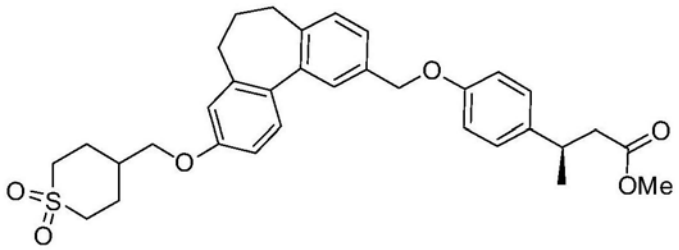
[2887] 根据如<1-11>所述的方法,将<132-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,55mg,79%的收率)。

[2888] MS m/z 547[M-H]$^-$。

[2889] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.33-7.30(m,2H),7.24(d,1H),7.17-7.14(m,2H),6.95-6.93(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.06(s,2H),3.91(d,2H),3.26-3.22(m,1H),3.17-3.13(m,2H),3.07-3.02(m,2H),2.66-2.62(m,1H),2.58-2.54(m,1H),2.51-2.46(m,4H),2.34-2.30(m,2H),2.20-2.17(m,2H),2.09-2.04(m,3H),1.30(d,3H)。

[2890] 实施例133:制备(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸

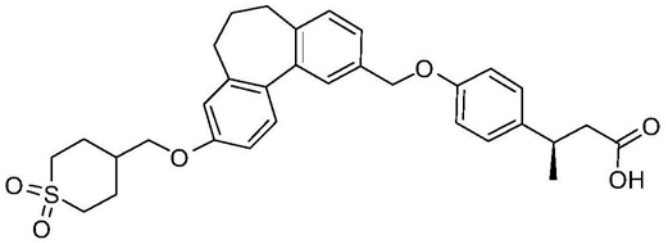
[2891] <133-1>制备(R)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸酯

[2892] 

[2893] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>中获得的化合物和(R)-甲基3-(4-羟基苯基)丁酸酯(根据参考文献[WO2008/130514A1,2008]制备;31mg,0.16mmol)用于制备标题化合物(白色泡沫,68mg,90%的收率)。

[2894] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.33-7.30(m,2H),7.24(d,1H),7.16-7.13(m,2H),6.95-6.92(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.06(s,2H),3.91(d,2H),3.62(s,3H),3.26-3.22(m,1H),3.17-3.13(m,2H),3.07-3.02(m,2H),2.61-2.57(m,1H),2.54-2.46(m,5H),2.34-2.30(m,2H),2.20-2.15(m,2H),2.10-2.05(m,3H),1.27(d,3H)。

[2895] <133-2>制备(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸

[2896] 

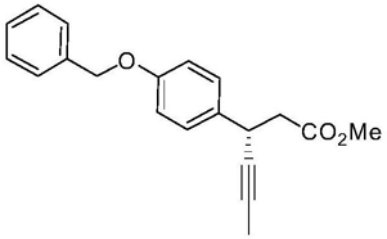
[2897] 根据如<1-11>所述的方法,将<133-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,55mg,79%的收率)。

[2898] MS m/z 547[M-H]$^-$。

[2899] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.33-7.30(m,2H),7.24(d,1H),7.17-7.14(m,2H),6.95-6.93(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.06(s,2H),3.91(d,2H),3.26-3.22(m,1H),3.17-3.13(m,2H),3.07-3.02(m,2H),2.65-2.62(m,1H),2.58-2.54(m,1H),2.52-2.46(m,4H),2.34-2.30(m,2H),2.20-2.15(m,2H),2.09-2.02(m,3H),1.30(d,3H)。

[2900] 实施例134:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-4-乙氧基丁酸

[2901] <134-1>制备(S)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)己-4-炔酸酯

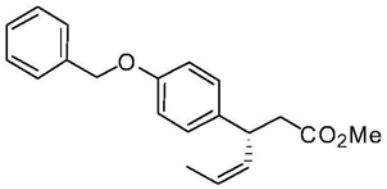
[2902] 

[2903] 向(S)-甲基3-(4-羟基苯基)己-4-炔酸酯(根据参考文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2012,22,p.1267-1270]制备;500mg,2.29mmol)的丙酮(11mL)溶液中加入苄基溴(0.3mL,2.52mmol)和Cs_2CO_3(896mg,2.75mmol),并将如上获得的混合物在室温搅下拌15小时。将反应混合物过滤并用丙酮洗涤。将如上获得的滤液浓缩并通过硅胶层析

纯化以获得标题化合物(白色固体,671mg,95%的收率)。

[2904] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.42(m,2H),7.40-7.37(m,2H),7.34-7.32(m,1H),7.31-7.28(m,2H),6.93-6.91(m,2H),5.04(s,2H),4.07-4.04(m,1H),3.66(s,3H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.64(m,1H),1.82(d,3H)。

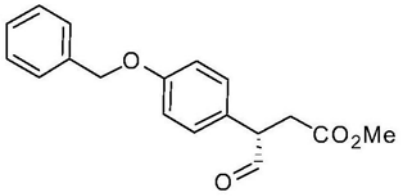
[2905] <134-2>制备(R,Z)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)己-4-烯酸酯

[2906] 

[2907] 向在<134-1>中获得的化合物(671mg,2.18mmol)的乙基乙酸酯(30mL)溶液中加入林德乐催化剂(Lindlar catalyst)(100mg)并在氢气气氛下搅拌6小时。将如上获得的反应混合物过滤,并将滤液浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,620mg,92%的收率)。

[2908] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.41(m,2H),7.39-7.37(m,2H),7.33-7.32(m,1H),7.17-7.13(m,2H),6.92-6.90(m,2H),5.53-5.50(m,2H),5.03(s,2H),4.15-4.13(m,1H),3.62(s,3H),2.72-2.68(m,1H),2.62-2.58(m,1H),1.69-1.68(m,3H)。

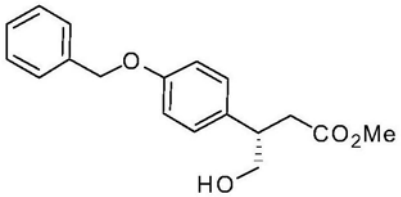
[2909] <134-3>制备(S)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸酯

[2910] 

[2911] 向在<134-2>中获得的化合物(620mg,2.00mmol)溶于丙酮(20mL)和蒸馏水(5mL)中的溶液缓慢加入2,6-二甲基吡啶(0.46mL,3.99mmol)和OsO_4(4wt%的水溶液,0.24mL,0.04mmol),之后在室温下搅拌5分钟。向如上获得的反应混合物缓慢加入$NaIO_4$(1M的水溶液,8mL,8.00mmol)并搅拌4小时。用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液稀释混合物并用EtOAc萃取。将有机层用0.5M的HCl水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,417mg,70%的收率)。

[2912] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ9.67(s,1H),7.43-7.41(m,2H),7.40-7.38(m,2H),7.35-7.31(m,1H),7.13-7.09(m,2H),7.00-6.97(m,2H),5.06(s,2H),4.11-4.09(m,1H),3.66(s,3H),3.15-3.11(m,1H),2.60-2.56(m,1H)。

[2913] <134-4>制备(S)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)-4-羟基丁酸酯

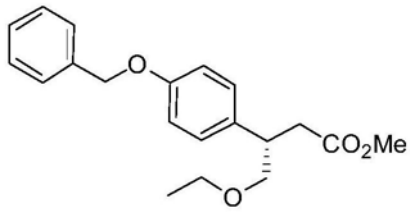
[2914] 

[2915] 向<134-3>中获得的化合物(417mg,1.40mmol)溶于EtOAc(6.3mL)和乙酸(0.7mL)中的溶液缓慢加入氰基硼氢化钠(88mg,1.40mmol),之后在室下搅拌20分钟。向如上获得的混合物加入饱和的NH_4Cl水溶液并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤

并减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,399mg,95%的收率)。

[2916] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.41(m,2H),7.40-7.37(m,2H),7.34-7.31(m,1H),7.17-7.14(m,2H),6.96-6.93(m,2H),5.04(s,2H),3.77-3.72(m,1H),3.63(s,3H),3.33-3.30(m,1H),2.81-2.77(m,1H),2.65-2.61(m,1H)。

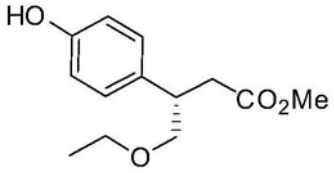
[2917] <134-5>制备(S)-甲基3-(4-(苄氧基)苯基)-4-乙氧基丁酸酯

[2918] 

[2919] 将在<134-4>中获得的化合物(220mg,0.73mmol)的氯仿(3mL)溶液冷却至0℃,之后缓慢加入DIPEA(0.38mL,2.20mmol)和三乙基氧鎓四氟硼酸盐(1M氯仿溶液,1.83mL,1.83mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时,用盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤,之后减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,220mg,92%的收率)。

[2920] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.41(m,2H),7.40-7.37(m,2H),7.34-7.31(m,1H),7.17-7.14(m,2H),6.92-6.90(m,2H),5.03(s,2H),3.59(s,3H),3.57-3.54(m,1H),3.50-3.38(m,4H),2.86-3.83(m,1H),2.59-2.55(m,1H),1.17(t,3H)。

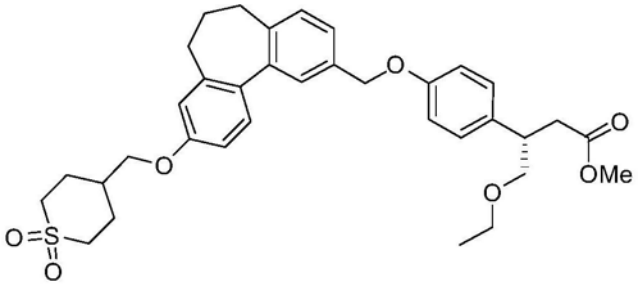
[2921] <134-6>制备(S)-甲基4-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丁酸酯

[2922] 

[2923] 向在<134-5>中获得的化合物(217mg,0.66mmol)的甲醇(6mL)溶液加入10%的Pd/C(21mg,0.02mmol)并在氢气氛围下搅拌4小时。将反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤,EtOAc洗涤,并之后将滤液减压浓缩。将如上获得的剩余物通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(白色固体,156mg,99%的收率)。

[2924] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.07-7.04(m,2H),6.69-6.67(m,2H),3.61(s,3H),3.57-3.55(m,1H),3.52-3.44(m,3H),3.40-3.36(m,1H),2.86-3.83(m,1H),2.59-2.55(m,1H),1.17(t,3H)。

[2925] <134-7>制备(S)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-4-乙氧基丁酸酯

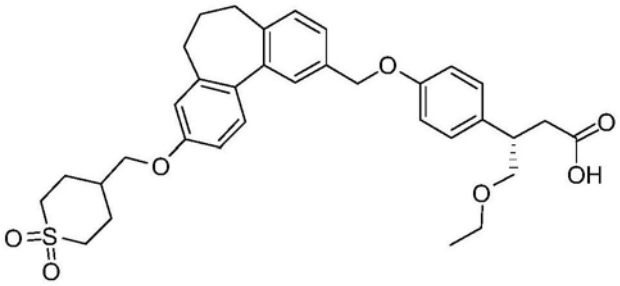
[2926] 

[2927] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>和<134-6>中获得的化合物用于制备标题

化合物(白色泡沫,90mg,95%的收率)。

[2928] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.33-7.30(m,2H),7.24(d,1H),7.16-7.14(m,2H),6.95-6.92(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.05(s,2H),3.91(d,2H),3.60(s,3H),3.57-3.55(m,1H),3.51-3.43(m,3H),3.41-3.38(m,1H),3.18-3.14(m,2H),3.07-3.03(m,2H),2.87-2.83(m,1H),2.59-2.55(m,1H),2.51-2.47(m,4H),2.34-2.30(m,2H),2.20-2.16(m,2H),2.10-2.05(m,3H),1.17(t,3H)。

[2929] <134-8>制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-4-乙氧基丁酸

[2930] 

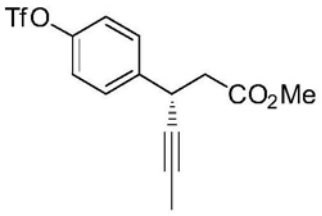
[2931] 根据如<1-11>所述的方法,将<134-7>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,82mg,93%的收率)。

[2932] MS m/z 591[M-H]$^-$。

[2933] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,1H),7.32-7.30(m,2H),7.24(d,1H),7.16-7.14(m,2H),6.95-6.92(m,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.05(s,2H),3.91(d,2H),3.59-3.57(m,1H),3.51-3.46(m,3H),3.38-3.36(m,1H),3.16-3.13(m,2H),3.07-3.03(m,2H),2.92-2.89(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.52-2.46(m,4H),2.34-2.30(m,2H),2.20-2.16(m,2H),2.09-2.05(m,3H),1.17(t,3H)。

[2934] 实施例135:制备(S)-3-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸

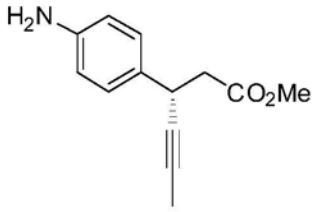
[2935] <135-1>制备(S)-甲基3-(4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[2936] 

[2937] 0℃下向(S)-甲基3-(4-羟基苯基)己-4-炔酸酯(根据参考文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2012,22,p.1267-1270]制备;395mg,1.81mmol)的吡啶(10mL)溶液中加入三氟甲磺酸酐(0.37mL,2.17mmol),加热至室温,之后搅拌15小时。将如上获得的反应混合物用EtOAc和1M的HCl水溶液稀释。将水层用EtOAc再次萃取,并将有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,浓缩,之后通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(无色油,415mg,65%的收率)。

[2938] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.49-7.44(m,2H),7.23-7.19(m,2H),4.14(m,1H),3.66(s,2H),2.78(dd,1H),2.66(dd,1H),1.83(d,2H)。

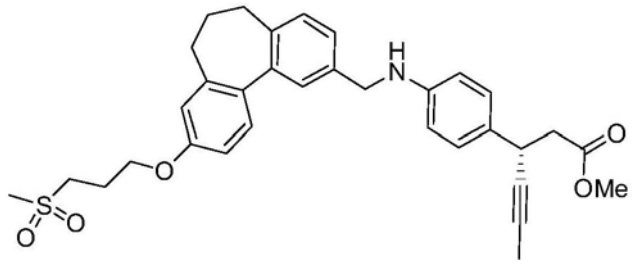
[2939] <135-2>制备(S)-甲基3-(4-氨基苯基)己-4-炔酸酯

[2940] 

[2941] 在<135-1>中获得的化合物(415mg,1.185mmol)、二苯酮-亚胺((0.28mL,1.659mmol)和Cs_2CO_3(1.16g,3.554mmol)溶于THF(5mL)中的溶液用氮气置换,加入4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(41mg,0.0711mmol)和$Pd_2(dba)_3$(33mg,0.0355mmol),回流12小时。将如上获得的反应混合物冷却至室温,通过硅藻土(Celite)过滤,并之后用CH_2Cl_2洗涤。将浓缩的滤液溶解于THF(4mL),并且向如上形成的溶液中加入3M的HCl水溶液(1.2mL,3.554mmol)并搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc稀释,加入饱和的$NaHCO_3$水溶液,并将层分离。将水层用CH_2Cl_2萃取,并将有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶层析纯化以获得标题化合物(黄色油,134mg,52%的收率)。

[2942] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.17-7.11(m,2H),6.66-6.59(m,2H),3.99(m,1H),3.65(s,3H),3.60(br s,2H),2.72(dd,1H),2.62(dd,1H),1.81(d,3H)。

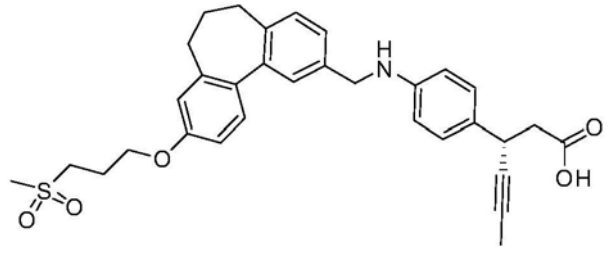
[2943] <135-3>制备(S)-甲基3-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸酯

[2944] 

[2945] 根据如<3-4>所述的方法,将<6-1>和<135-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色泡沫,138mg,97%的收率)。

[2946] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,1H),7.27(d,1H),7.26-7.22(m,1H),7.18(d,1H),7.17-7.14(m,2H),6.83(dd,1H),6.78(d,1H),6.63-6.58(m,2H),4.32(s,2H),4.15(t,2H),4.06-3.96(m,2H),3.65(s,3H),3.31-3.24(m,2H),2.96(s,3H),2.72(dd,1H),2.63(dd,1H),2.51-2.42(m,4H),2.39-2.31(m,2H),2.17(m,2H),1.81(d,3H)。

[2947] <135-4>制备(S)-3-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸

[2948] 

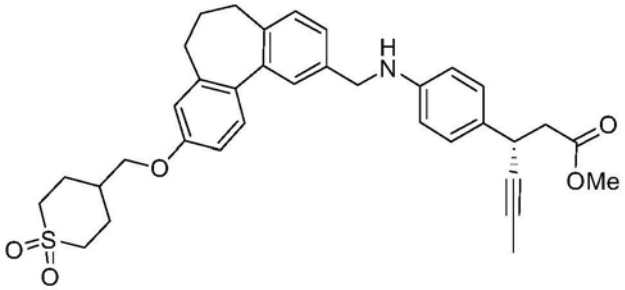
[2949] 根据如<1-11>所述的方法,将<135-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色泡沫,96mg,71%的收率)。

[2950] MS m/z 544[M-H]$^-$。

[2951] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.31(d,1H),7.27(d,1H),7.25-7.22(m,1H),7.18(m,3H),6.83(dd,1H),6.78(d,1H),6.64-6.58(m,2H),4.32(s,2H),4.14(t,2H),3.99(m,1H),3.31-3.23(m,2H),2.96(s,3H),2.76(dd,1H),2.68(dd,1H),2.53-2.40(m,4H),2.40-2.30(m,2H),2.16(m,2H),1.81(d,3H)。

[2952] 实施例136:制备(S)-3-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸

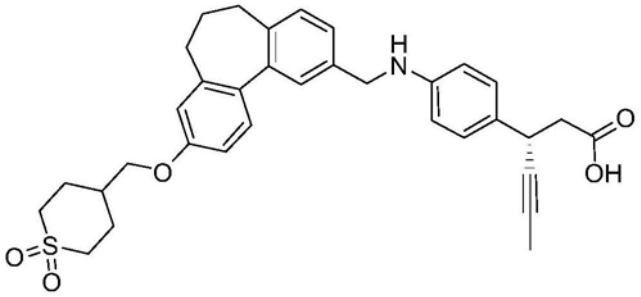
[2953] <136-1>制备(S)-甲基3-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸酯

[2954] 

[2955] 根据如<3-4>所述的方法,将<78-3>和<135-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色油,136mg,100%的收率)。

[2956] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.31(d,1H),7.27(d,1H),7.24(dd,1H),7.18(d,1H),7.17-7.14(m,2H),6.82(dd,1H),6.77(d,1H),6.63-6.57(m,2H),4.32(s,2H),4.03(br s,1H),3.99(m,1H),3.90(d,2H),3.65(s,3H),3.18-3.10(m,2H),3.03(m,2H),2.72(dd,1H),2.63(dd,1H),2.52-2.41(m,4H),2.31(m,2H),2.17(m,2H),2.10-1.99(m,3H),1.80(d,3H)。

[2957] <136-2>制备(S)-3-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸

[2958] 

[2959] 根据如<1-11>所述的方法,将<136-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(黄色泡沫,75mg,56%的收率)。

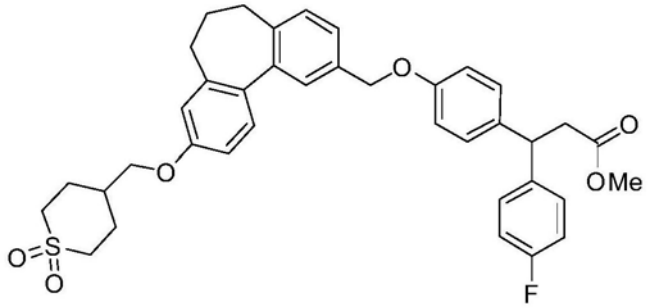
[2960] MS m/z 570[M-H]$^-$。

[2961] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.31(d,1H),7.27(d,1H),7.24(dd,1H),7.20-7.15(m,3H),6.82(dd,1H),6.77(d,1H),6.63-6.58(m,2H),4.32(s,2H),3.99(m,1H),3.90(d,2H),3.19-3.09(m,2H),3.08-2.96(m,2H),2.77(dd,1H),2.68(dd,1H),2.52-2.39(m,4H),2.35-2.24(m,2H),2.16(m,2H),2.11-1.98(m,3H),1.81(d,3H)。

[2962] 实施例137:制备3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)丙酸

[2963] <137-1>制备甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-

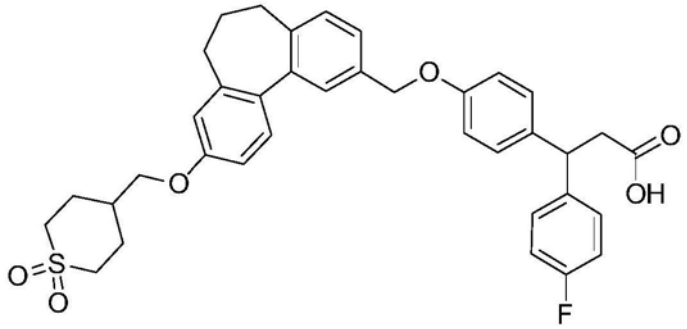
5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)丙酸酯

[2964] 

[2965] 根据如<110-2>中所述的方法,将在<109-3>中获得的化合物和甲基3-(4-氟苯基)-3-(4-羟基苯基)丙酸酯(根据参考文献[Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2012,22,p.1267-1270]制备)用于制备标题化合物(无色油,85mg,99%的收率)。

[2966] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.31-7.27(m,2H),7.22(d,1H),7.19-7.14(m,2H),7.13-7.09(m,2H),6.98-6.93(m,2H),6.93-6.89(m,2H),6.82(dd,1H),6.77(d,1H),5.03(s,2H),4.48(t,1H),3.90(d,2H),3.57(s,3H),3.21-3.11(m,2H),3.04(m,2H),2.99(dd,2H),2.47(m,4H),2.31(m,2H),2.16(m,2H),2.11-2.00(m,3H)。

[2967] <137-2>制备3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)丙酸

[2968] 

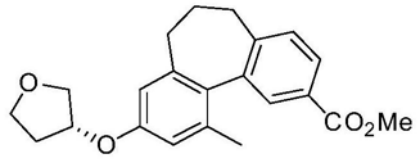
[2969] 根据如<1-11>所述的方法,将<137-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,63mg,79%的收率)。

[2970] MS m/z 627[M-H]$^-$。

[2971] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.36(d,1H),7.29(m,2H),7.22(d,1H),7.19-7.14(m,2H),7.11(m,2H),6.98-6.93(m,2H),6.93-6.88(m,2H),6.82(dd,1H),6.77(d,1H),5.03(s,2H),4.46(t,1H),3.90(d,2H),3.19-3.09(m,2H),3.03(m,4H),2.47(m,4H),2.38-2.23(m,2H),2.17(m,2H),2.12-1.97(m,3H)。

[2972] 实施例138:制备(S)-3-(4-((11-甲基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

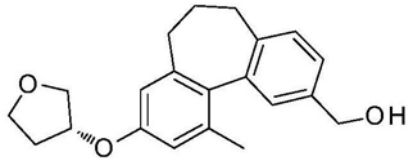
[2973] <138-1>制备甲基11-甲基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-羧酸酯

[2974] 

[2975] 根据如<106-1>所述的方法，将<7-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，71mg，93％的收率)。

[2976] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.94(d，1H)，7.91(dd，1H)，7.30(d，1H)，6.72-6.70(m，1H)，6.60(d，1H)，4.99-4.96(m，1H)，4.05-3.99(m，3H)，3.95-3.92(m，1H)，3.91(s，3H)，2.58-2.55(m，1H)，2.45-2.37(m，2H)，2.30(s，3H)，2.25-2.17(m，3H)，2.09-2.01(m，2H)。

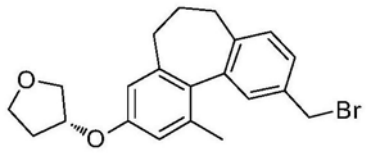
[2977] <138-2>制备(11-甲基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲醇

[2978] 

[2979] 根据如<1-9>所述的方法，将<138-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，60mg，92％的收率)。

[2980] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.26-7.22(m，3H)，6.70(d，1H)，7.60(d，1H)，6.98-6.96(m，1H)，4.05-3.99(m，3H)，3.94-3.91(m，1H)，2.52-2.49(m，1H)，2.44-2.40(m，1H)，2.38-2.33(m，1H)，2.30(s，3H)，2.26-2.19(m，3H)，2.05-1.99(m，2H)，1.61(t，1H)。

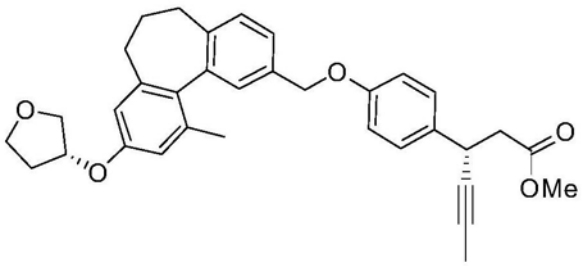
[2981] <138-3>制备(R)-3-((10-(溴甲基)-1-甲基-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-3-基)氧基)四氢呋喃

[2982] 

[2983] 根据如<110-1>所述的方法，将<138-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，58mg，82％的收率)。

[2984] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.29(d，1H)，7.25(dd，1H)，7.20(d，1H)，6.70(d，1H)，6.60(d，1H)，4.98-4.96(m，1H)，4.56-4.52(m，2H)，4.04-3.99(m，3H)，3.94-3.91(m，1H)，2.52-2.48(m，1H)，2.44-2.41(m，1H)，2.37-2.32(m，1H)，2.30(s，3H)，2.28-2.19(m，3H)，2.05-1.99(m，2H)。

[2985] <138-4>制备(S)-甲基3-(4-((11-甲基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6，7-二氢-5H-二苯并[a，c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

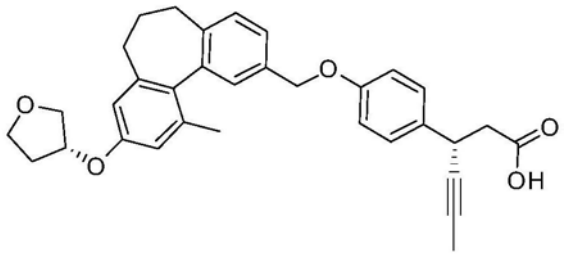
[2986] 

[2987] 根据如<110-2>所述的方法，将<138-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，75mg，95％的收率)。

[2988] ^{1}H NMR(600MHz，$CDCl_3$)δ7.30-7.27(m，4H)，7.24-7.23(m，1H)，6.94-6.91(m，2H)，6.68(d，1H)，6.60(d，1H)，5.07(s，2H)，4.98-4.96(m，1H)，4.05-4.00(m，4H)，3.94-3.92(m，

1H),3.66(s,3H),2.52-2.48(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.52-2.49(m,1H),2.44-2.41(m,1H),2.38-2.33(m,1H),2.28-2.19(m,6H),2.05-2.00(m,2H),1.83-1.82(m,3H)。

[2989] <138-5>制备(S)-3-(4-((11-甲基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

[2990] 

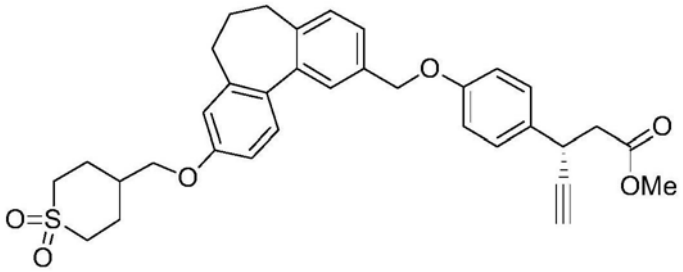
[2991] 根据如<1-11>所述的方法,将<138-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,54mg,74%的收率)。

[2992] MS m/z 509[M-H]⁻。

[2993] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.30-7.28(m,4H),7.24-7.23(m,1H),6.94-6.92(m,2H),6.68(d,1H),6.60(d,1H),5.07(s,2H),4.98-4.95(m,1H),4.06-3.99(m,4H),3.94-3.92(m,1H),2.52-2.48(m,1H),2.82-2.78(m,1H),2.72-2.69(m,1H),2.52-2.49(m,1H),2.43-2.40(m,1H),2.38-2.32(m,1H),2.28-2.19(m,6H),2.05-1.99(m,2H),1.83-1.82(m,3H)。

[2994] 实施例139:制备(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)戊-4-炔酸

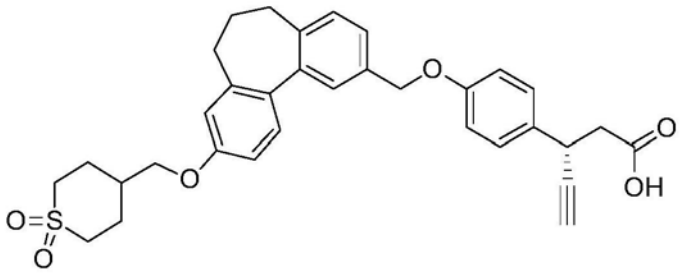
[2995] <139-1>制备(R)-甲基3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)戊-4-炔酸酯

[2996] 

[2997] 根据如<110-2>所述的方法,将<109-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,75.2mg,75%的收率)。

[2998] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.33-7.30(m,4H),7.24(d,1H),6.96(d,2H),6.85(dd,1H),6.79(d,1H),5.08(s,2H),4.14(t,1H),3.92(d,2H),3.68(s,3H),3.18-3.02(m,4H),2.83(dd,1H),2.71(dd,1H),2.48(m,4H),2.33(m,2H),2.29(d,1H),2.18(m,2H),2.07(m,3H)。

[2999] <139-2>制备(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)戊-4-炔酸

[3000] 

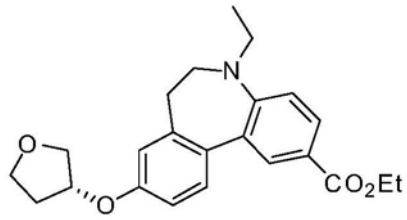
[3001] 根据如<1-11>所述的方法，将<139-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，65.4mg，90％的收率)。

[3002] MS m/z 580[M+Na]$^+$。

[3003] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,1H),7.34-7.30(m,4H),7.24(d,1H),6.96(d,2H),6.84(dd,1H),6.79(d,1H),5.08(s,2H),4.12(t,1H),3.92(d,2H),3.18-3.01(m,4H),2.88(dd,1H),2.76(dd,1H),2.49(m,4H),2.33(m,2H),2.30(d,1H),2.18(m,2H),2.07(m,3H)。

[3004] 实施例140：制备(S)-3-(4-((5-乙基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

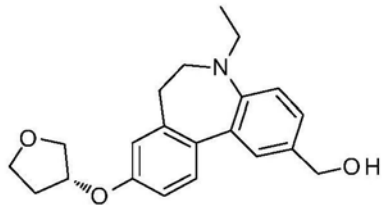
[3005] <140-1>制备(R)-乙基5-乙基-9-((四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-羧酸酯

[3006] 

[3007] 根据如<106-1>所述的方法，将<44-6>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，110mg，85％的收率)。

[3008] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.96-7.93(m,2H),7.33(d,1H),7.02(d,1H),6.84(dd,1H),6.75(d,1H),4.99-4.97(m,1H),4.36(q,2H),4.05-3.99(m,3H),3.95-3.90(m,1H),3.53(t,2H),3.17(q,2H),2.71(t,2H),2.27-2.19(m,2H),1.38(t,3H),1.09(t,3H)。

[3009] <140-2>制备(R)-(5-乙基-9-((四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲醇

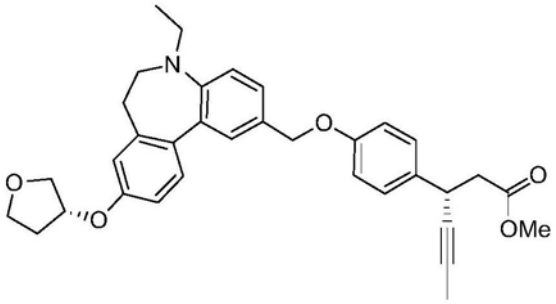
[3010] 

[3011] 根据如<1-9>所述的方法，将<140-1>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫，91mg，90％的收率)。

[3012] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.31-7.29(m,3H),7.03-7.02(m,1H),6.82(dd,1H),6.76(d,1H),4.99-4.96(m,1H),4.68(d,2H),4.05-3.99(m,3H),3.94-3.91(m,1H),3.42(t,2H),3.10(q,2H),2.65(t,2H),2.24-2.20(m,2H),1.60(t,1H),1.04(t,3H)。

[3013] <140-3>制备(S)-甲基3-(4-((5-乙基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二

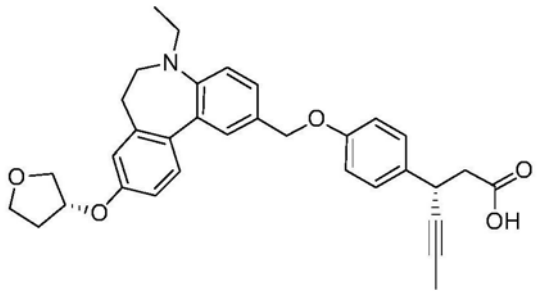
氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸酯

[3014] 

[3015] 根据如<108-3>所述的方法,将<140-2>用于制备标题化合物(白色泡沫,55mg,38%的收率)。

[3016] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.33(m,2H),7.31-7.28(m,3H),7.05-7.03(m,1H),6.96-6.94(m,2H),6.82(dd,1H),6.76(d,1H),5.02(s,2H),4.99-4.96(m,1H),4.08-3.99(m,4H),3.94-3.91(m,1H),3.66(s,3H),3.43(t,2H),3.10(q,2H),2.78-2.74(m,1H),2.68-2.64(m,3H),2.24-2.20(m,2H),1.83(d,3H),1.05(t,3H)。

[3017] <140-4>制备(S)-3-(4-((5-乙基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸

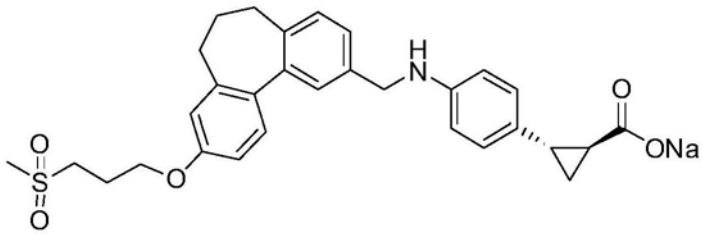
[3018] 

[3019] 根据如<1-11>所述的方法,将<140-3>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色泡沫,45mg,90%的收率)。

[3020] MS m/z 524[M-H]$^-$。

[3021] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.33(m,2H),7.32-7.28(m,3H),7.05-7.03(m,1H),6.97-6.95(m,2H),6.82(dd,1H),6.77(d,1H),5.02(s,2H),4.98-4.96(m,1H),4.06-3.99(m,4H),3.94-3.91(m,1H),3.43(t,2H),3.10(q,2H),2.82-2.78(m,1H),2.73-2.69(m,1H),2.66(t,2H),2.24-2.20(m,2H),1.84(d,3H),1.05(t,3H)。

[3022] 实施例141:制备(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸钠

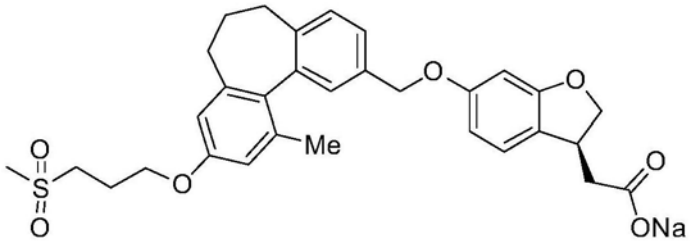
[3023] 

[3024] 将在<6-3>中获得的化合物(90.5mg,0.174mmol)悬浮在水(1.9mL)中,之后加入1N的NaOH(183μL,0.183mmol)并搅拌。将混合物用乙腈稀释,搅拌至固体完全溶解,之后减压

浓缩以获得标题化合物(白色固体,89.5mg,,95%的收率)。

[3025] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.27(s,1H),7.23-7.7.14(m,3H),6.91-6.86(m,2H),6.70(d,2H),6.47(d,2H),4.19(s,2H),4.10(t,2H),2.47(m,5H),2.35(m,4H),2.14-2.04(m,4H),1.85(m,1H),1.25(m,1H),1.01(m,1H),0.63(m,1H)。

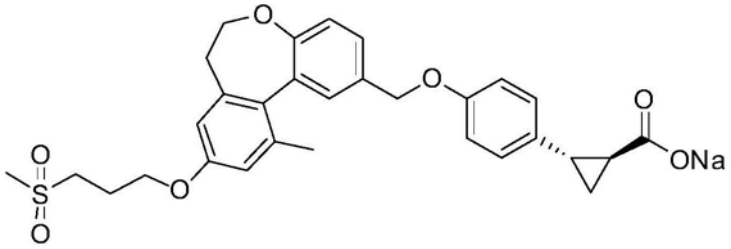
[3026] 实施例142:制备2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸钠

[3027] 

[3028] 将在<7-10>中获得的化合物(56.8mg,0.103mmol)悬浮于水(1.2mL)中,加入1N的NaOH(108μL,0.108mmol),之后搅拌至固体完全溶解。将混合物用乙腈稀释并减压浓缩以获得标题化合物(白色固体,56.6mg,96%的收率)。

[3029] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.26(m,3H),7.04(d,1H),6.76(d,1H),6.69(d,1H),6.41-6.36(m,2H),5.04(s,2H),4.63(t,2H),4.12-4.07(m,3H),3.55(m,1H),3.26(m,3H),3.01(s,3H),2.29(dd,2H),2.15(m,6H),2.05-1.93(m,4H)。

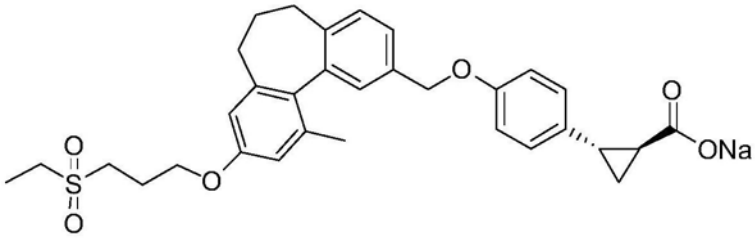
[3030] 实施例143:制备(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸钠

[3031] 

[3032] 根据如<142>所述的方法,将<39-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,55.1mg,94%的收率)。

[3033] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.34(m,2H),7.08(d,1H),6.90(d,2H),6.84(d,2H),6.79(m,2H),5.05(s,2H),4.29(m,2H),4.10(t,2H),3.26(m,2H),3.01(s,3H),2.58(m,2H),2.22(s,3H),2.13(m,2H),1.95(m,1H),1.33(m,1H),1.07(m,1H),0.07(m,1H)。

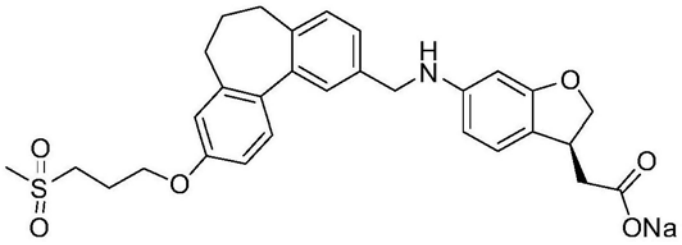
[3034] 实施例144:制备(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸钠

[3035] 

[3036] 根据如<142>所述的方法,将<58-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,72.6mg,95%的收率)。

[3037] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.31-7.24(m,3H),6.92(d,2H),6.85(d,2H),6.78(d,1H),6.71(d,1H),5.08(s,2H),4.11(t,2H),3.25(m,2H),3.15(q,2H),2.45(m,2H),2.17(s,3H),2.15(m,3H),1.97(m,4H),1.34(m,1H),1.24(t,3H),1.09(m,1H),1.72(m,1H)。

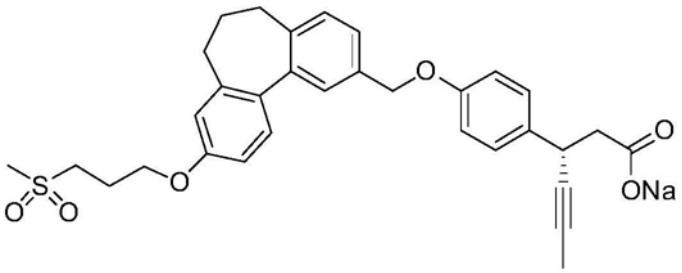
[3038] 实施例145:(S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸钠

[3039] 

[3040] 根据如<142>所述的方法,将<82-2>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,65.3mg,96%的收率)。

[3041] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.27(s,1H),7.24-7.15(m,3H),6.92-6.86(m,2H),6.82(d,1H),6.06-6.00(m,2H),5.96(s,1H),4.53(t,1H),4.19(d,2H),4.10(t,2H),4.00(t,1H),3.45(m,1H),3.27(m,2H),3.01(s,3H),2.35(m,4H),2.25(dd,1H),2.18-2.02(m,4H),1.91(dd,1H)。

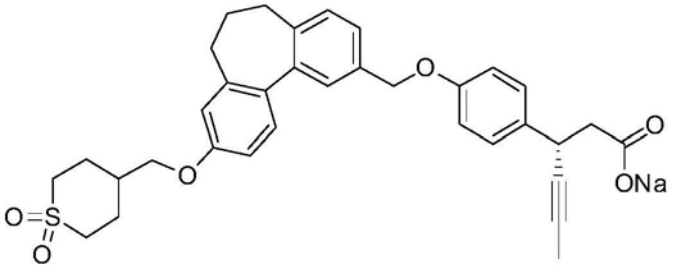
[3042] 实施例146:制备(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸钠

[3043] 

[3044] 根据如<142>所述的方法,将<108-10>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,45.8mg,92%的收率)。

[3045] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.35-7.20(m,6H),6.92-6.87(m,4H),5.06(s,2H),4.10(t,2H),3.95(m,1H),3.27(t,2H),3.01(s,3H),2.37(m,4H),2.25(dd,1H),2.16-2.06(m,5H),1.71(d,3H)。

[3046] 实施例147:制备(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔钠

[3047] 

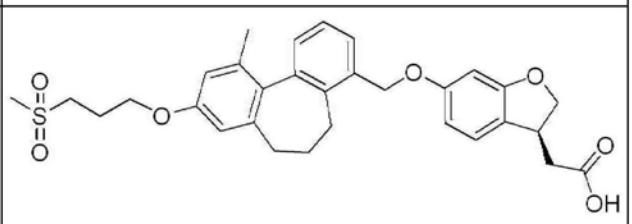
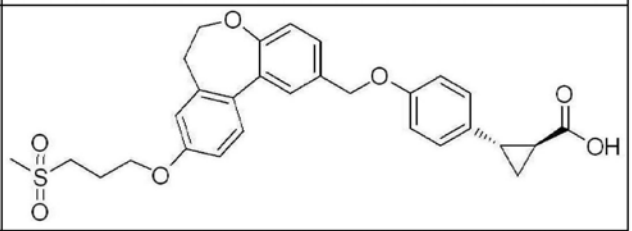
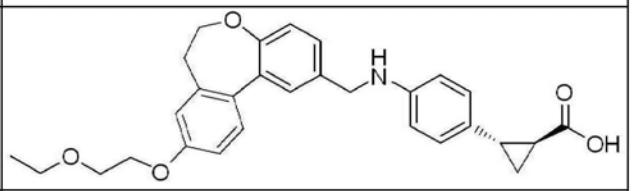
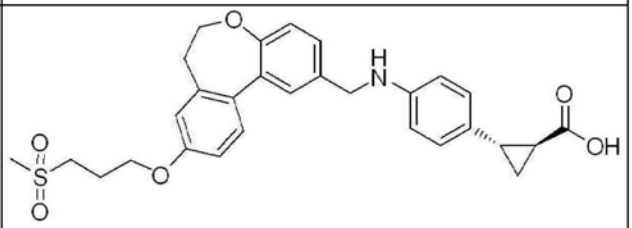
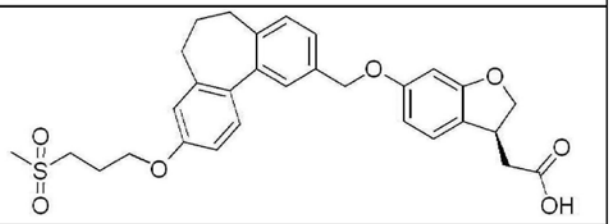
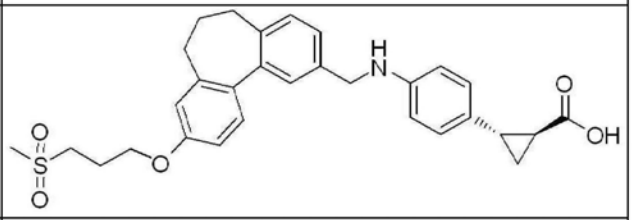
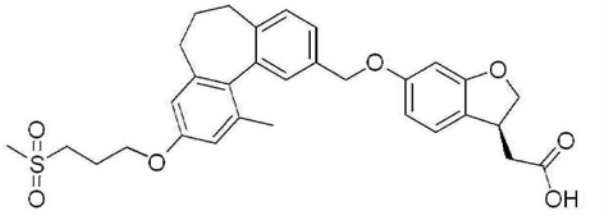
[3048] 根据如<142>所述的方法,将<109-4>中获得的化合物用于制备标题化合物(白色固体,18.6mg,99%的收率)。

[3049] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ7.34-7.20(m,6H),6.91-6.87(m,4H),5.06(s,2H),3.95(m,1H),3.90(d,2H),3.18(m,2H),3.05(m,2H),2.36(m,4H),2.25(dd,1H),2.16-2.04(m,6H),1.79(m,2H),1.74(d,3H)。

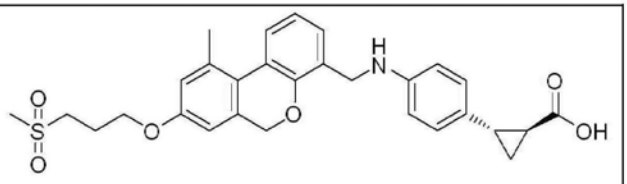
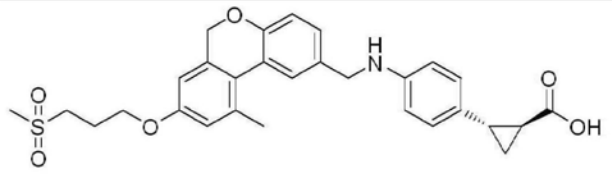
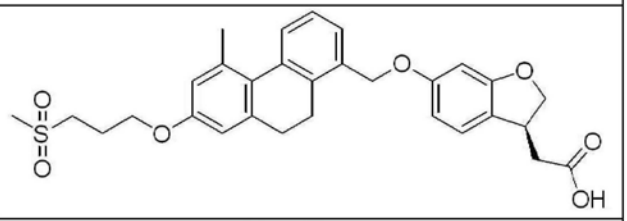
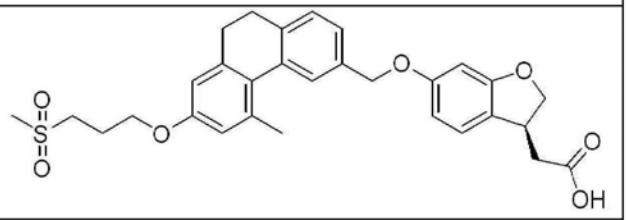
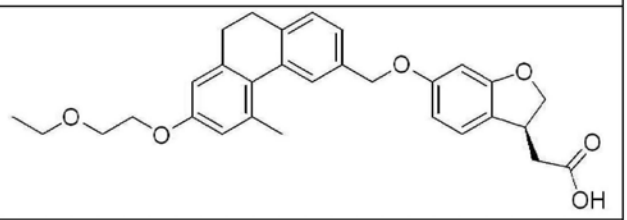
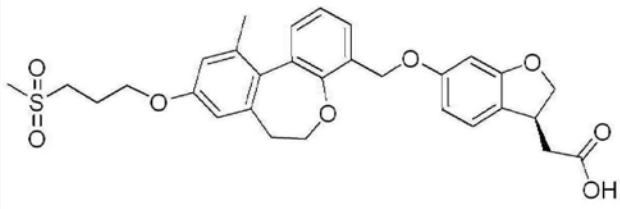
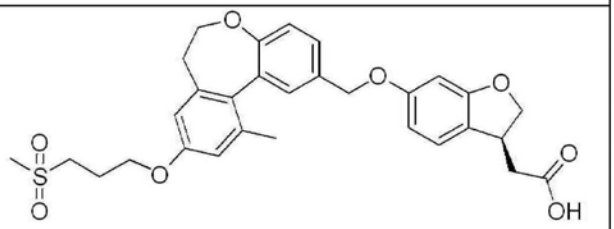
[3050] 上述实施例1至147中制备的化合物的化学结构在下表1中示出。

[3051] 【表1】

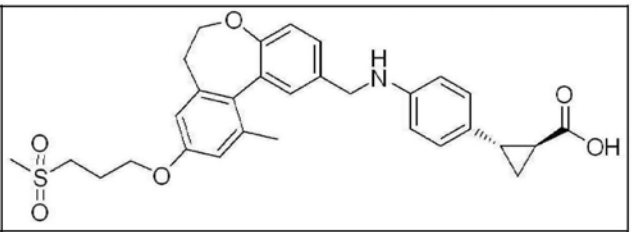
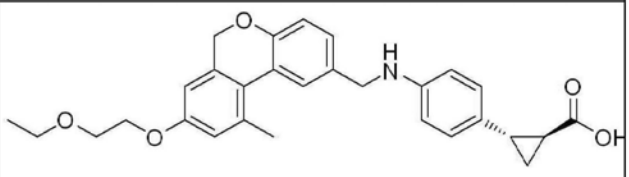
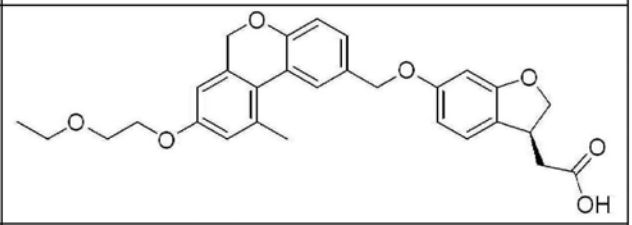
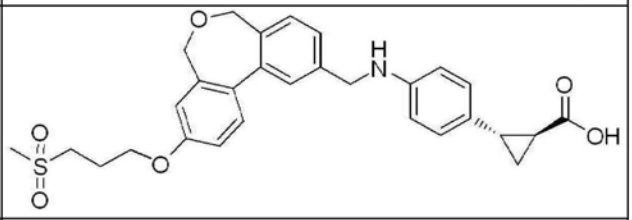
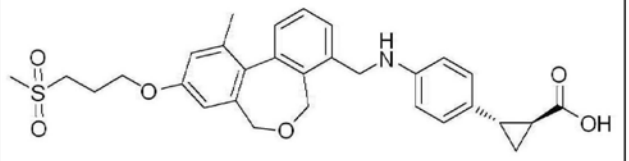
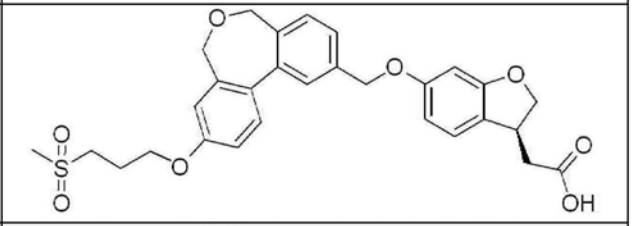
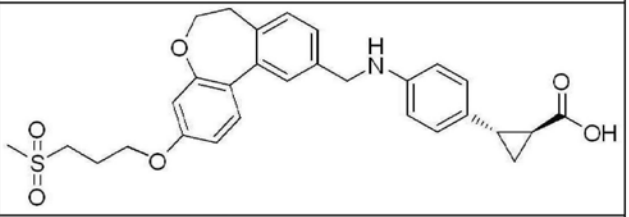
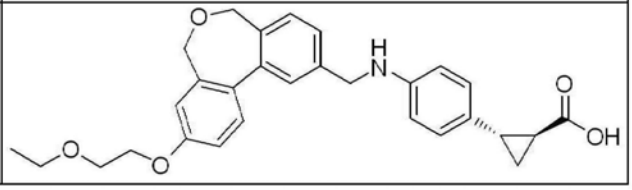
[3052]

序号	化学名称	结构
1	2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
2	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
3	(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
4	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
5	(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
6	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
7	2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	

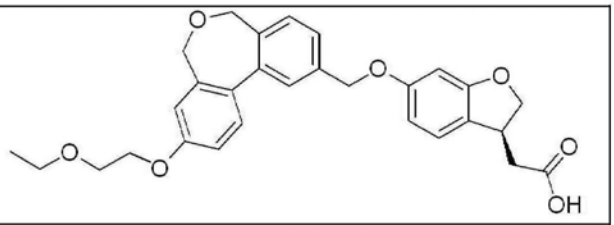
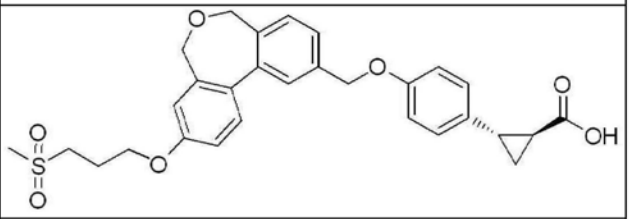
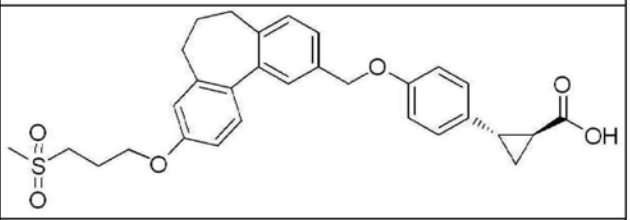
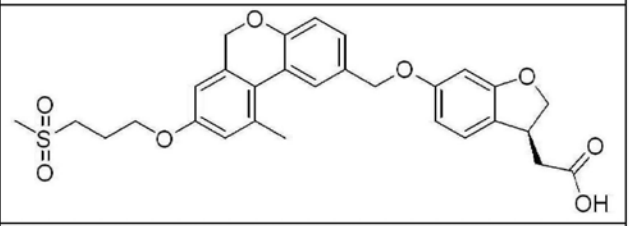
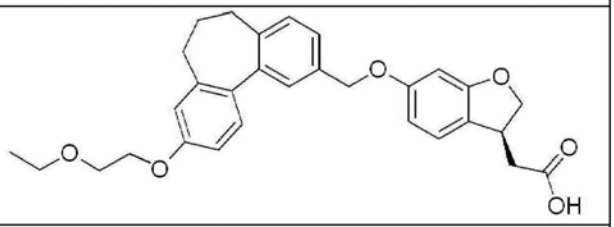
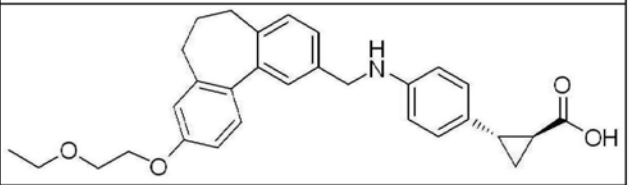
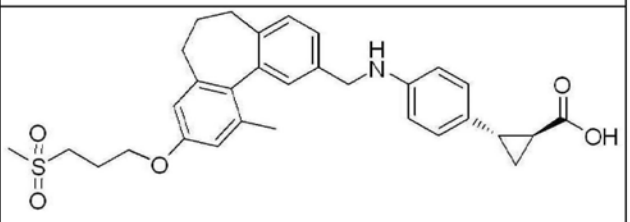
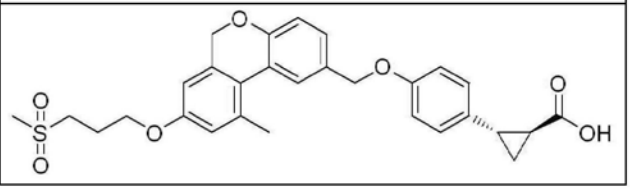
[3053]

8	(1R,2R)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
9	(1S,2S)-2-(4-(((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
10	(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
11	(S)-2-(6-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
12	(S)-2-(6-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
13	2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-4-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
14	2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	

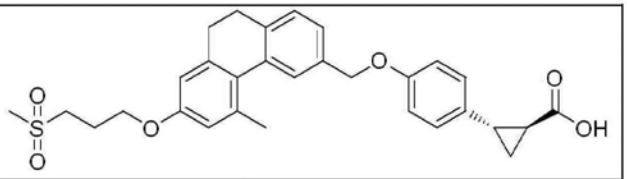
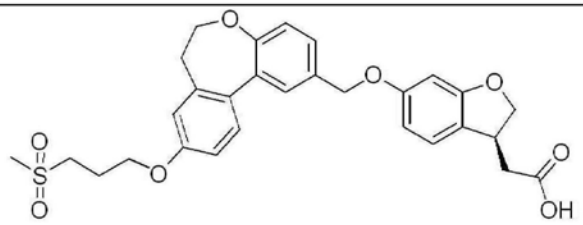
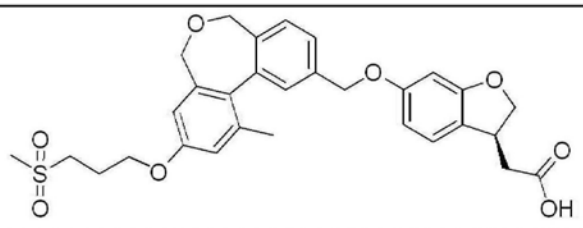
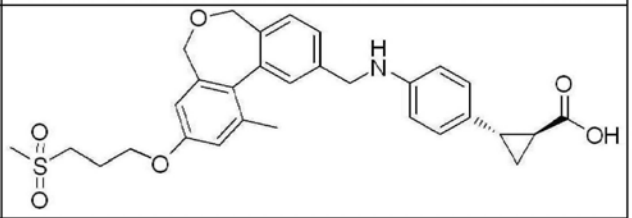
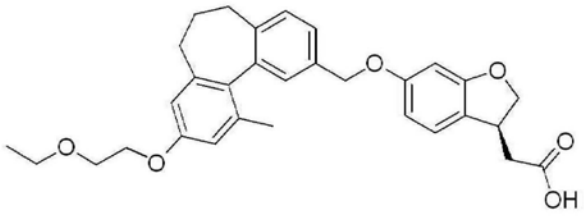
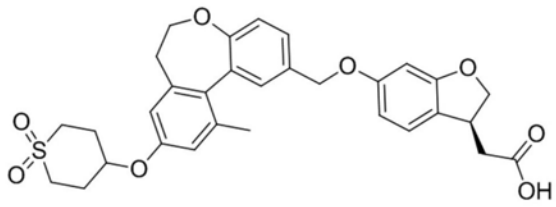
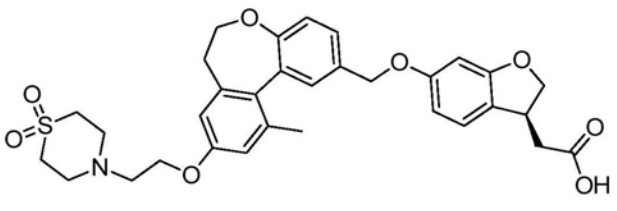
[3054]

15	(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
16	(1S,2S)-2-(4-(((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
17	(S)-2-(6-((8-(2-乙氧基乙氧基)-10-甲基-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
18	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
19	(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-4-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
20	(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
21	(1S,2S)-2-(4-(((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
22	(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	

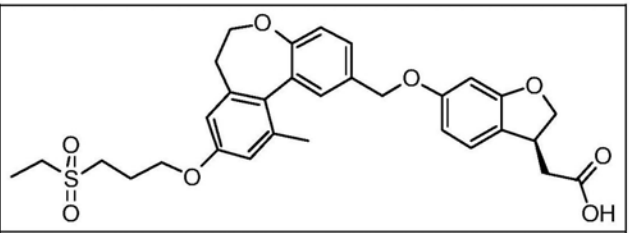
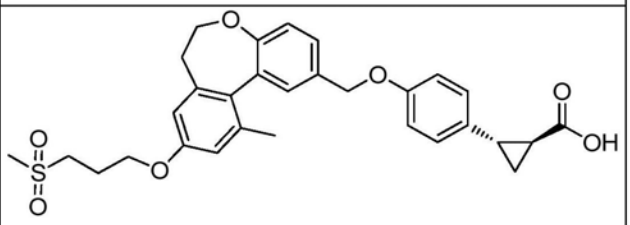
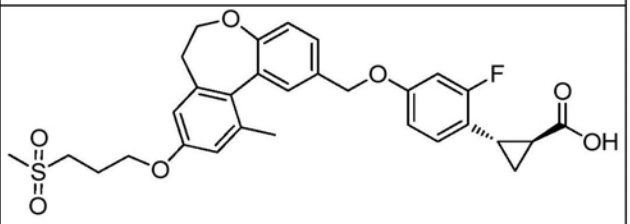
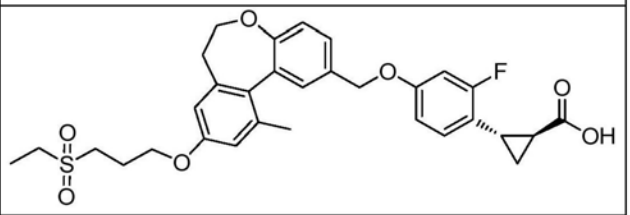
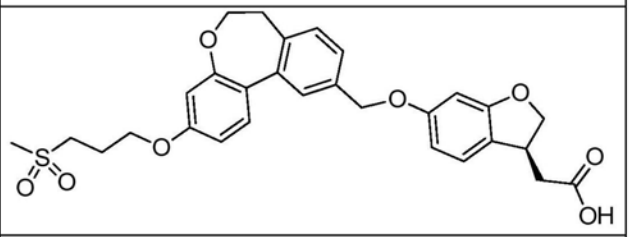
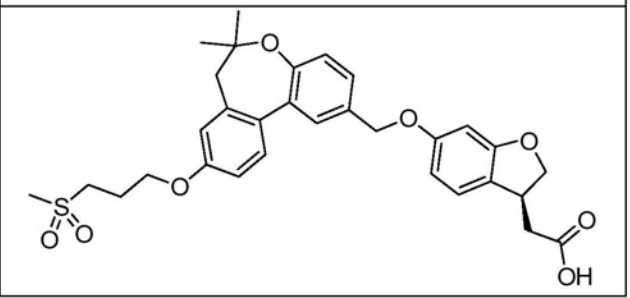
[3055]

23	(S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
24	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
25	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
26	(S)-2-(6-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
27	(S)-2-(6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
28	(1S,2S)-2-(4-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
29	(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
30	(1S,2S)-2-(4-((10-甲基-8-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6H-苯并[c]色烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	

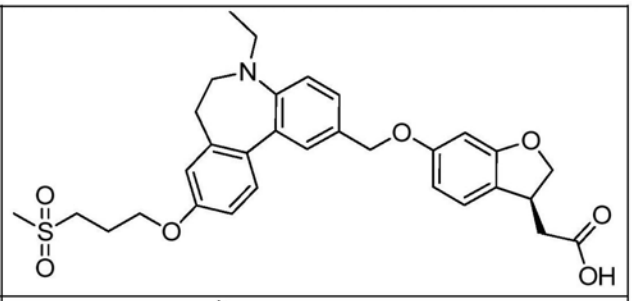
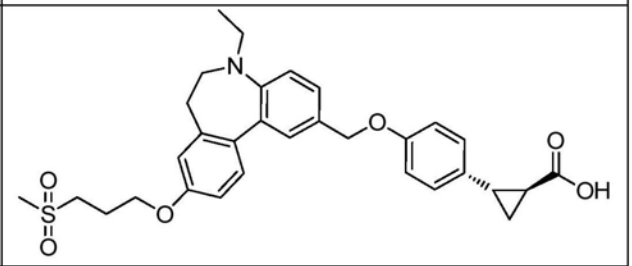
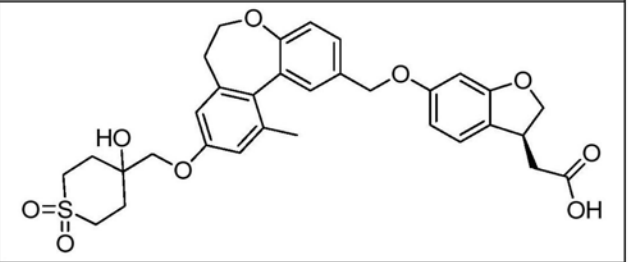
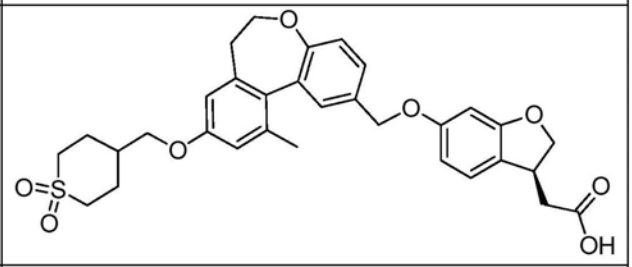
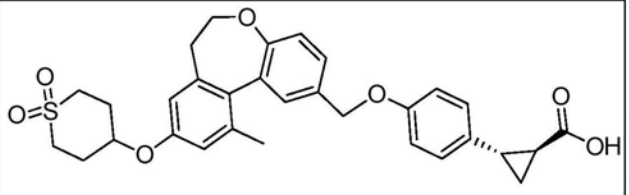
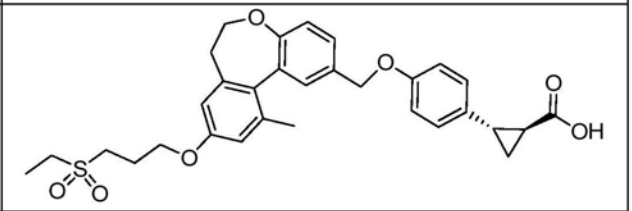
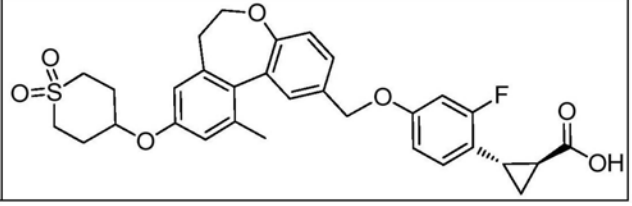
[3056]

31	(1S,2S)-2-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
32	(S)-2-(6-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
33	2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
34	(1S,2S)-2-(4-(((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
35	2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
36	2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
37	2-((3S)-6-((9-(2-(1,1-二氧硫代吗啉)乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	

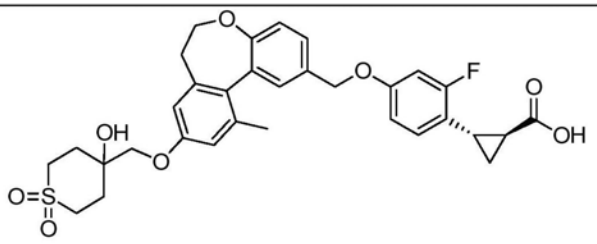
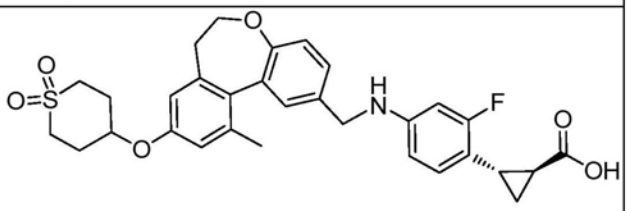
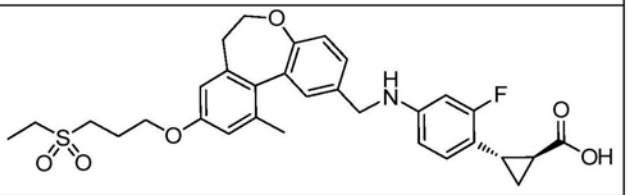
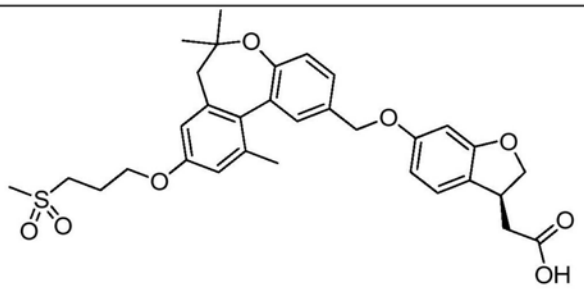
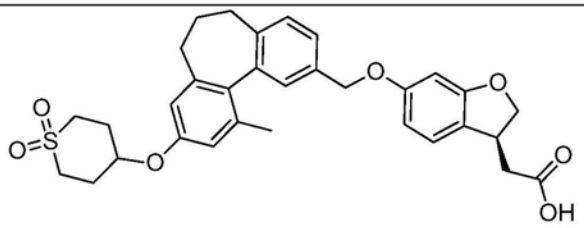
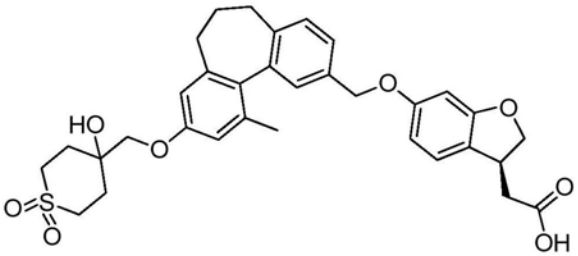
[3057]

38	2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
39	(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
40	(1S,2S)-2-(2-氟-4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
41	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧酸	
42	(S)-2-(6-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
43	(S)-2-(6-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	

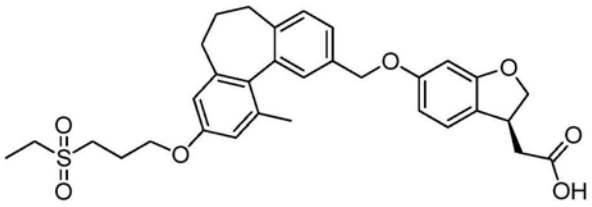
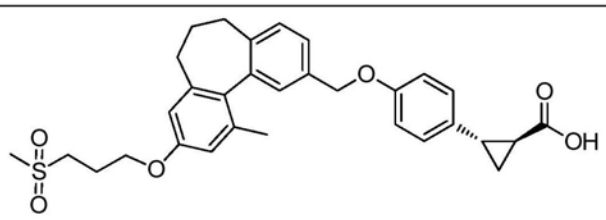
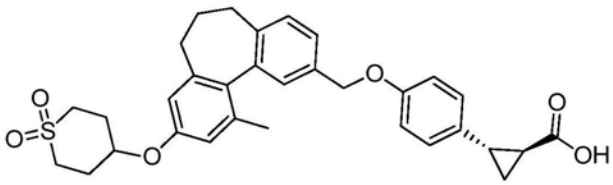
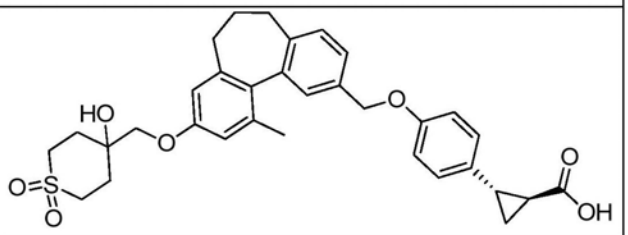
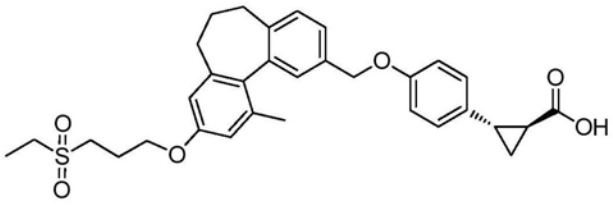
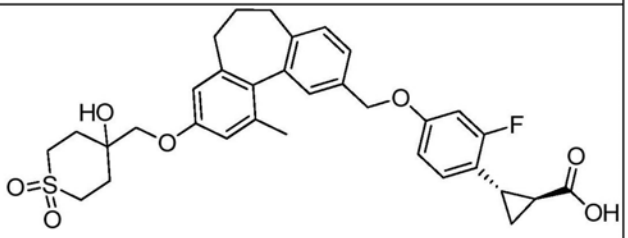
[3058]

44	(S)-2-(6-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
45	(1S,2S)-2-(4-((5-乙基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
46	2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
47	2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
48	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
49	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
50	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2-氟苯基)环丙基羧	

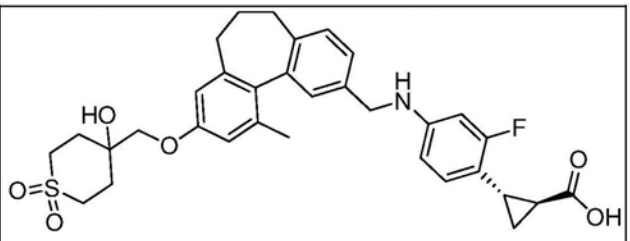
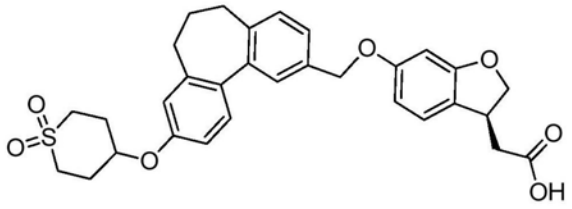
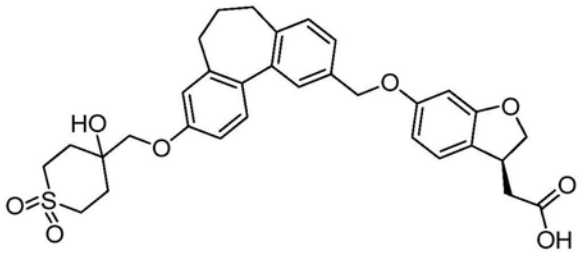
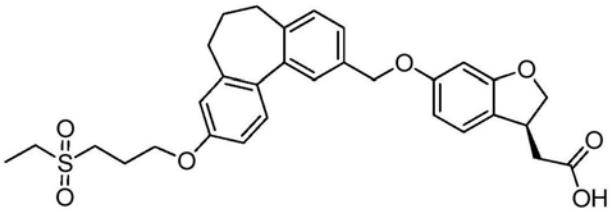
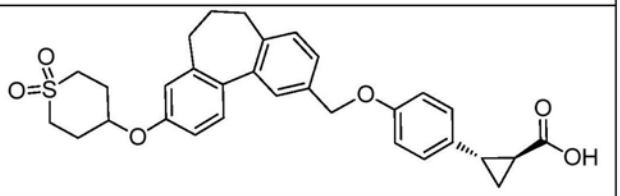
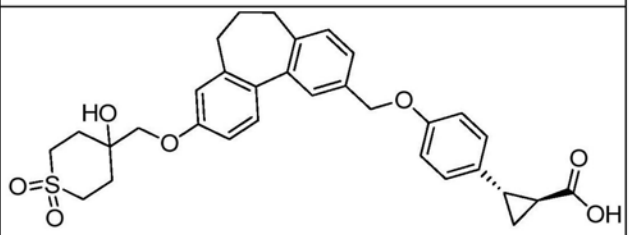
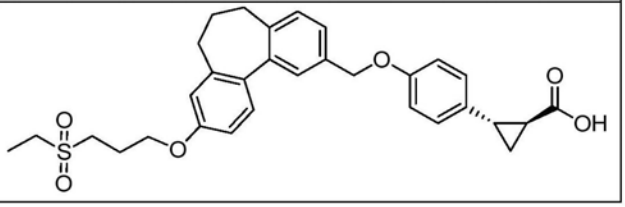
[3059]

	酸	
51	(1S,2S)-2-{2-氟-4-[9-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5-氧杂-二苯并[a,c]环庚烯-2-基甲氧基]-苯基}-环丙基羧酸	
52	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸	
53	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)-2-氟苯基)环丙基羧酸	
54	2-((3S)-6-((6,6,11-三甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
55	2-((3S)-6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
56	2-((3S)-6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	

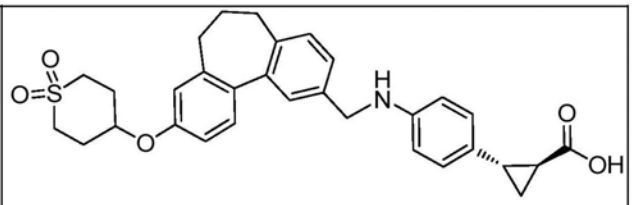
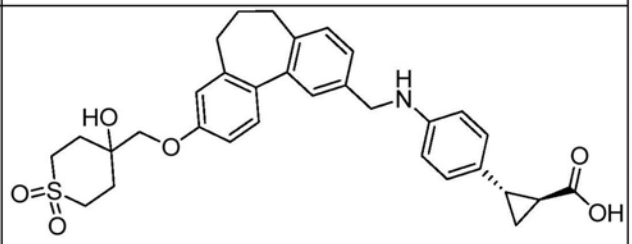
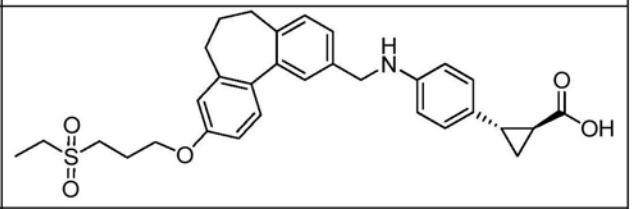
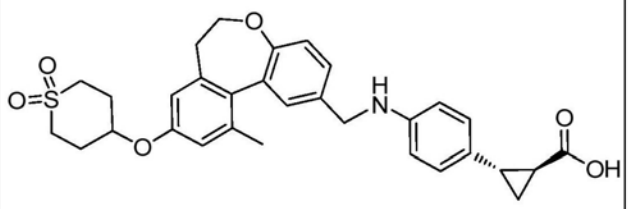
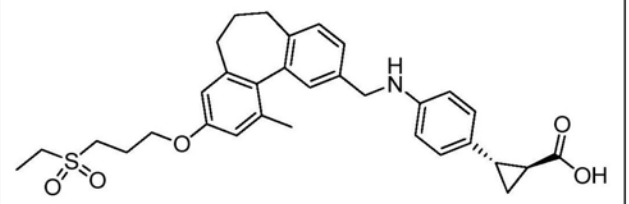
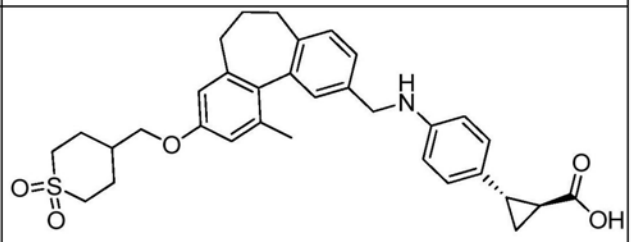
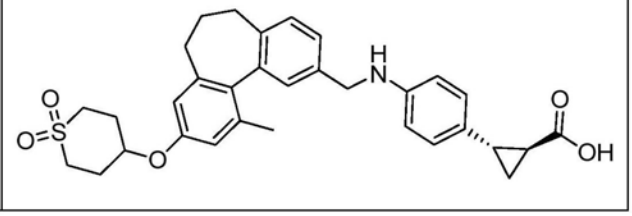
[3060]

57	2-((3S)-6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
58	(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
59	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
60	(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
61	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
62	(1S,2S)-2-(2-氟-4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	

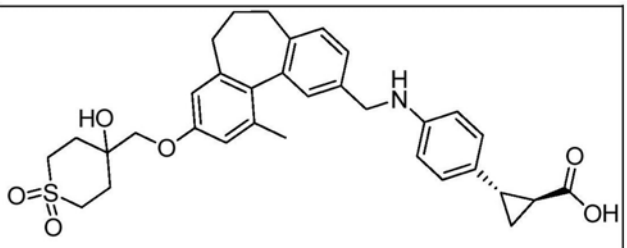
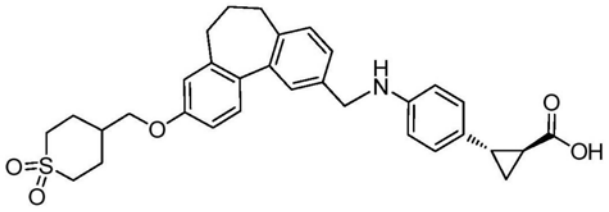
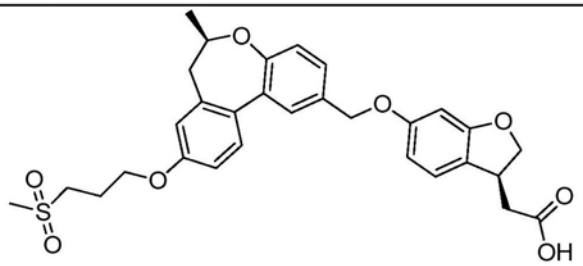
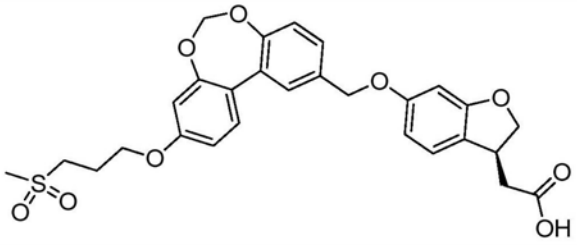
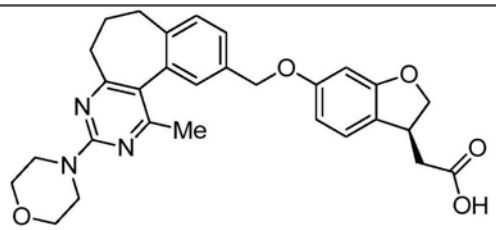
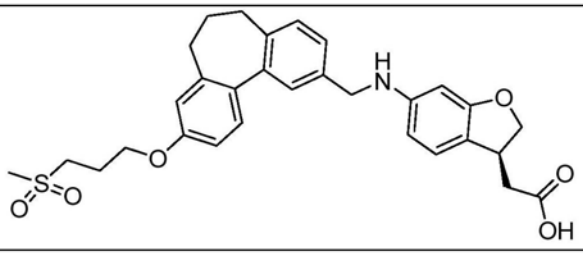
[3061]

63	(1S,2S)-2-(2-氟-4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
64	(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃)乙酸	
65	(S)-2-(6-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
66	(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
67	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
68	(1S,2S)-2-(4-((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
69	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	

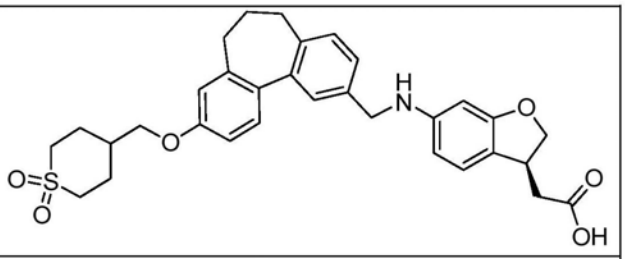
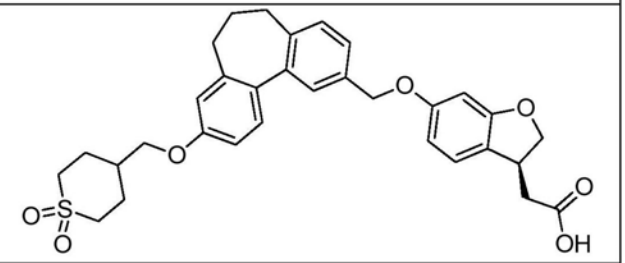
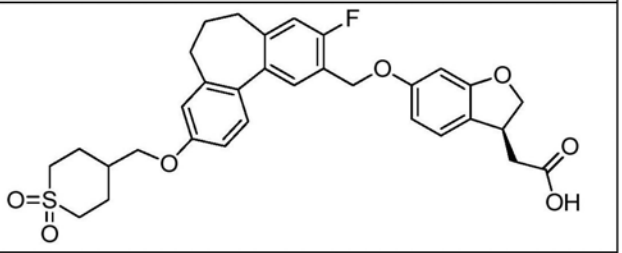
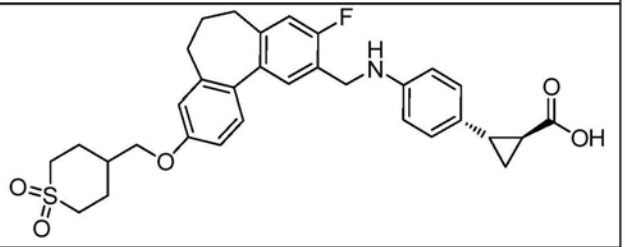
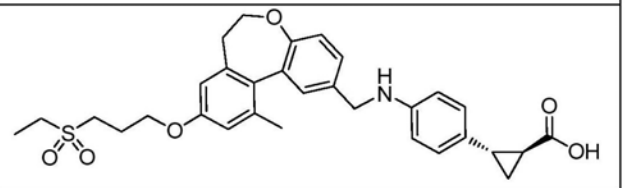
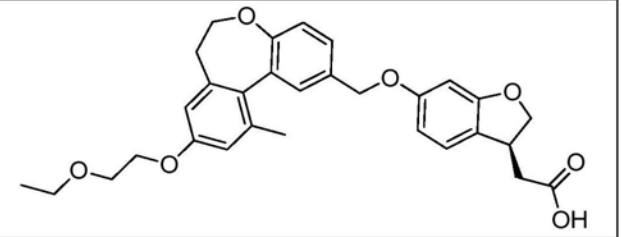
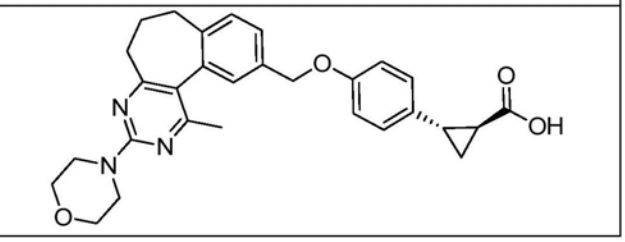
[3062]

70	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基) -6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
71	(1S,2S)-2-(4-(((9-((4- 羟 基 -1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
72	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
73	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
74	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
75	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
76	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	

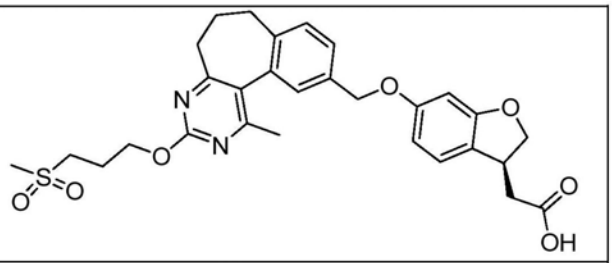
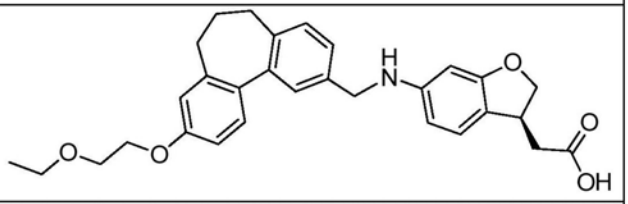
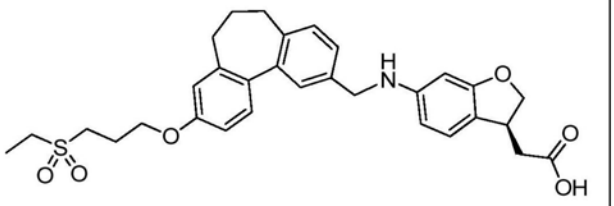
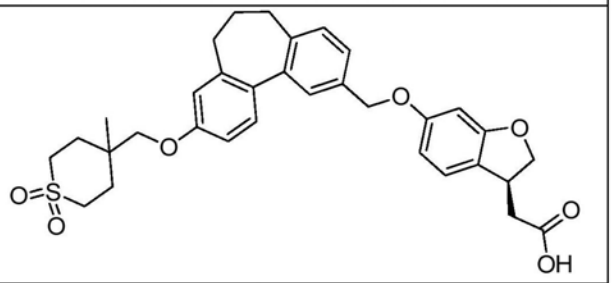
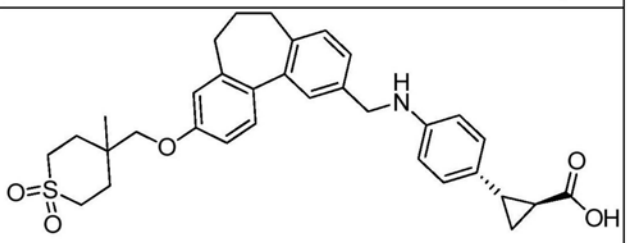
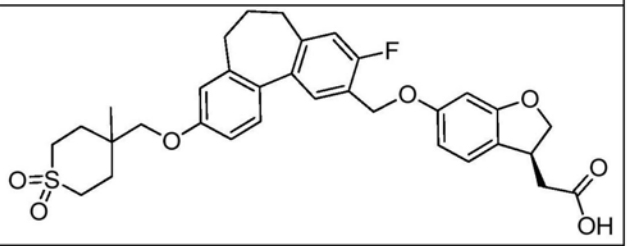
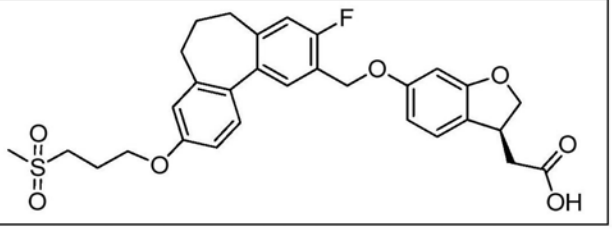
[3063]

77	(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
78	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
79	2-((S)-6-(((R)-6-甲基-9-(3-(甲氧基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
80	(S)-2-(6-((9-(3-(甲氧基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
81	2-((3S)-6-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)-甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
82	(S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	

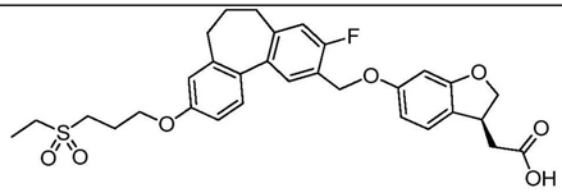
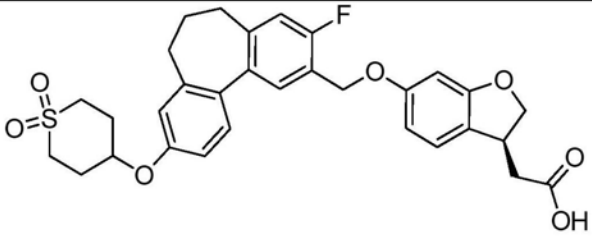
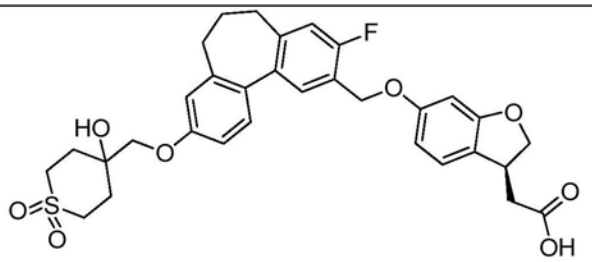
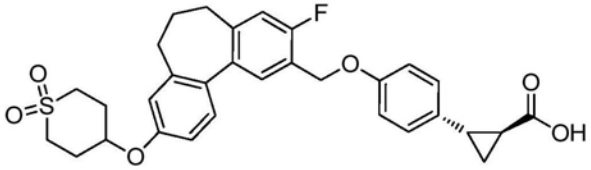
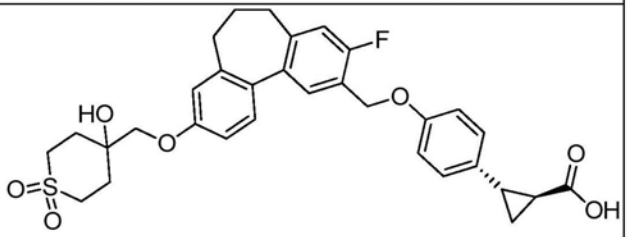
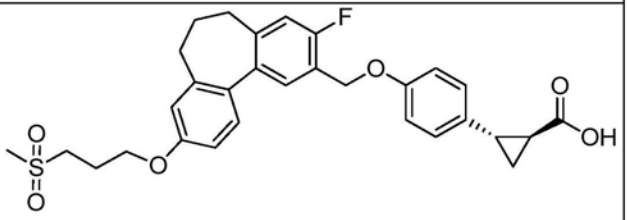
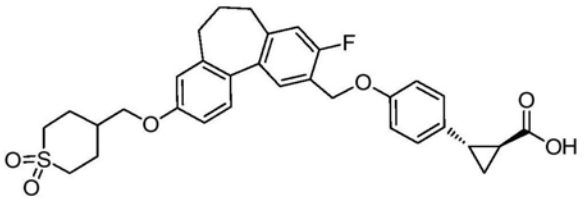
[3064]

83	(S)-2-(6-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
84	(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
85	(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
86	(1S,2S)-2-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
87	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
88	2-((3S)-6-((9-(2-乙氧基乙氧基)-11-甲基-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
89	(1S,2S)-2-(4-((1-甲基-3-吗啉-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	

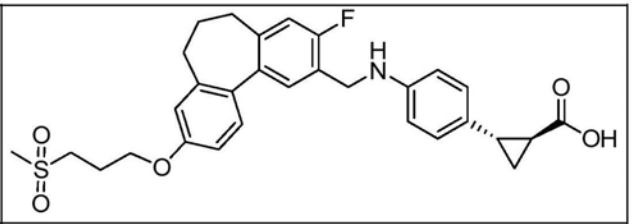
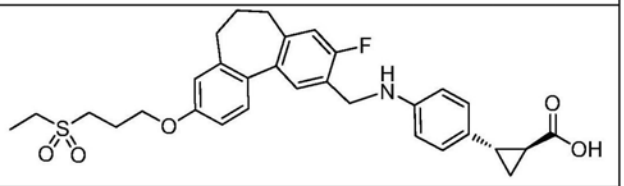
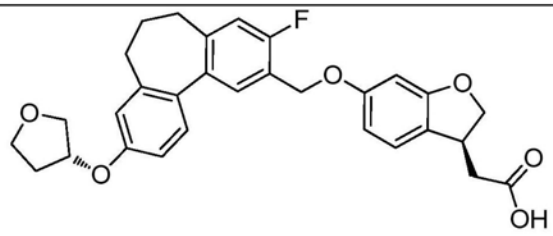
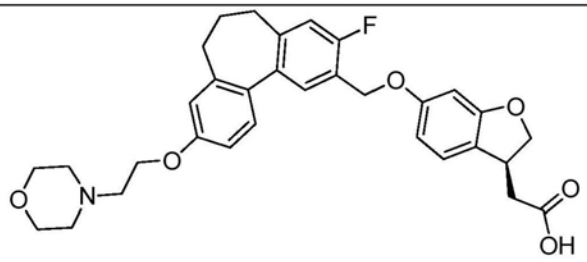
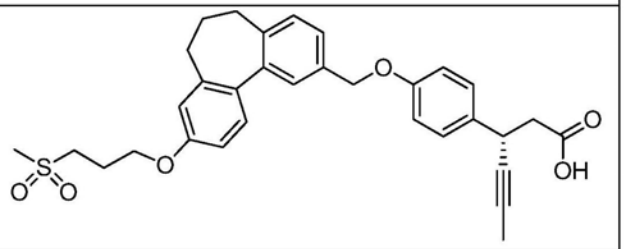
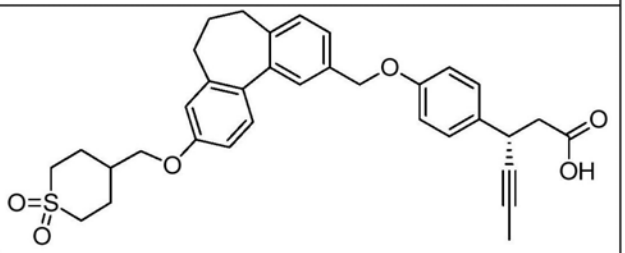
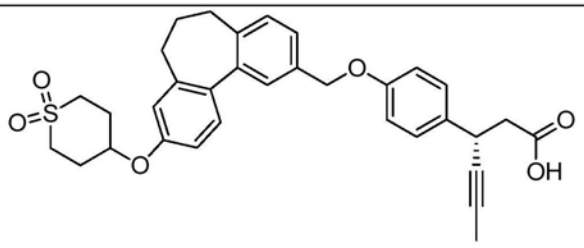
[3065]

90	2-((3S)-6-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
91	(S)-2-(6-(((9-(2-乙氧基乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
92	(S)-2-(6-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
93	(S)-2-(6-((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
94	(1S,2S)-2-(4-(((9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
95	(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-甲基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
96	(S)-2-(6-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	

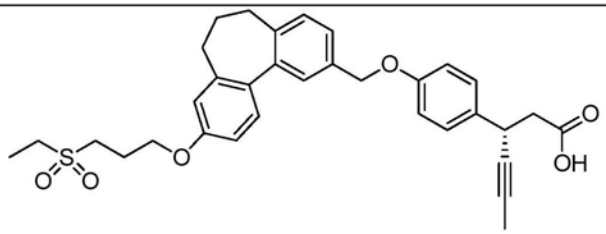
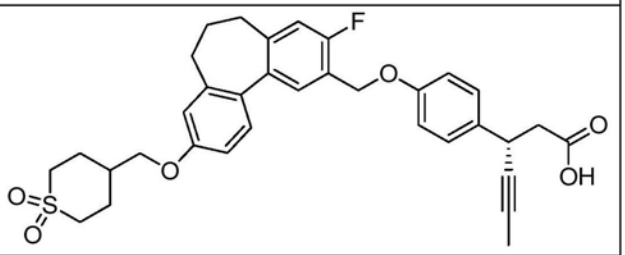
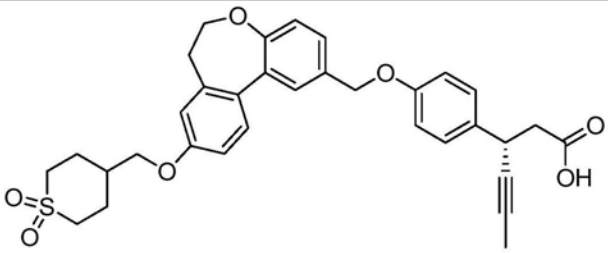
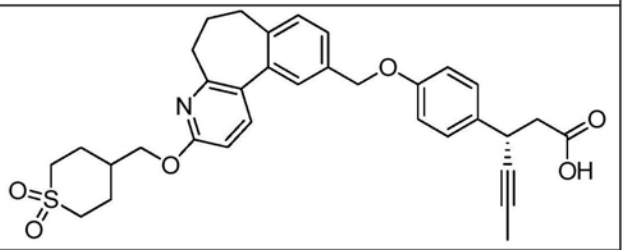
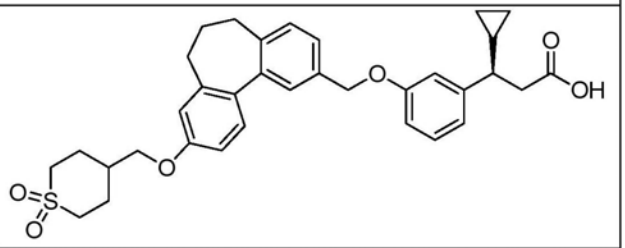
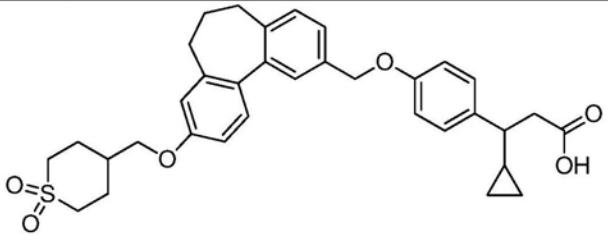
[3066]

97	(S)-2-(6-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
98	(S)-2-(6-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
99	(S)-2-(6-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
100	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
101	(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-((4-羟基-1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
102	(1S,2S)-2-(4-((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	
103	(1S,2S)-2-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸	

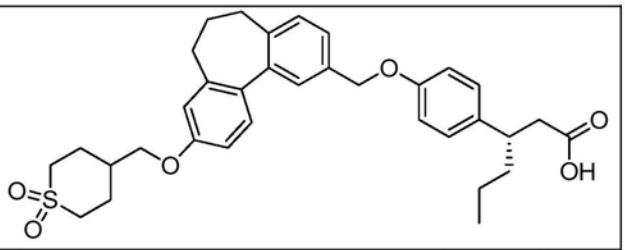
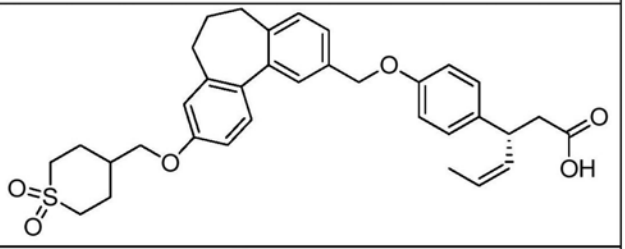
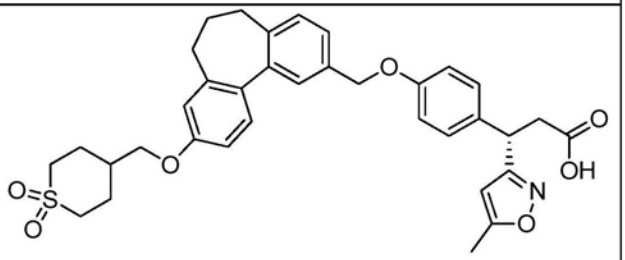
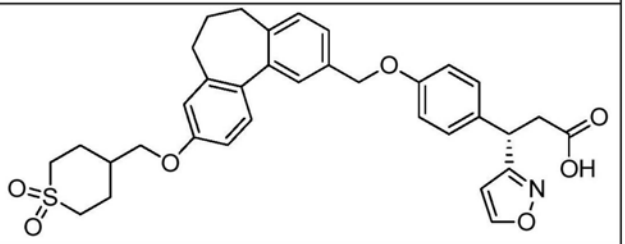
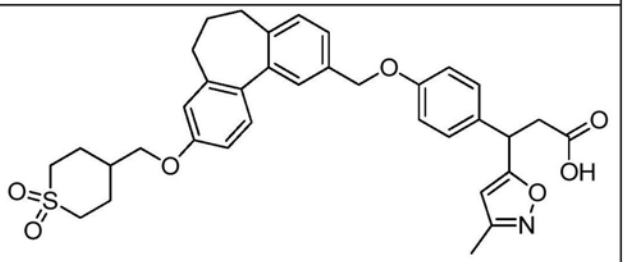
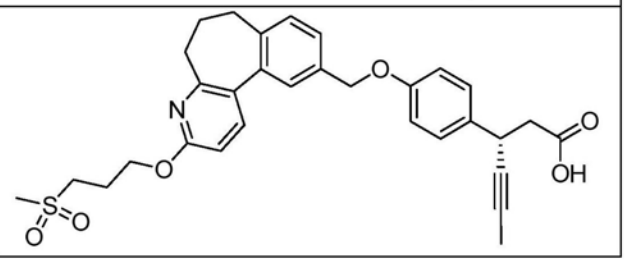
[3067]

104	(1S,2S)-2-(4-(((3-氟-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
105	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸	
106	2-((S)-6-((3-氟-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
107	(S)-2-(6-((3-氟-9-(2-吗啉乙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸	
108	(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
109	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
110	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	

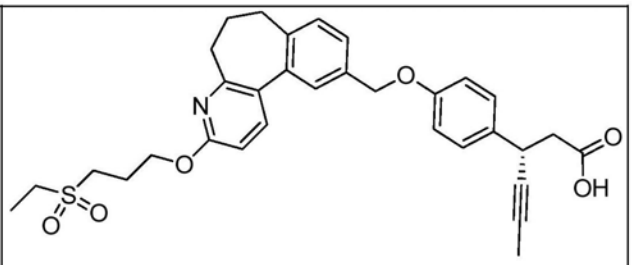
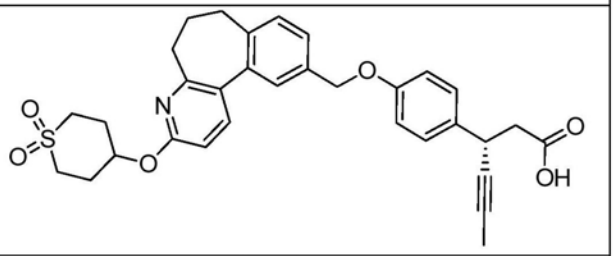
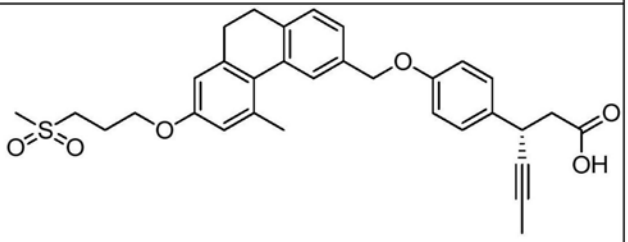
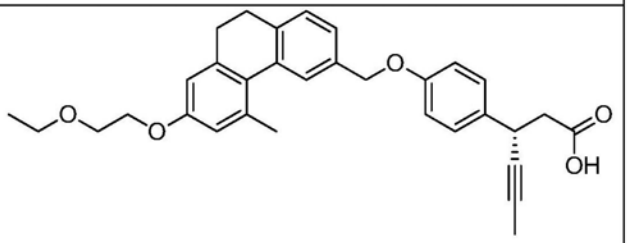
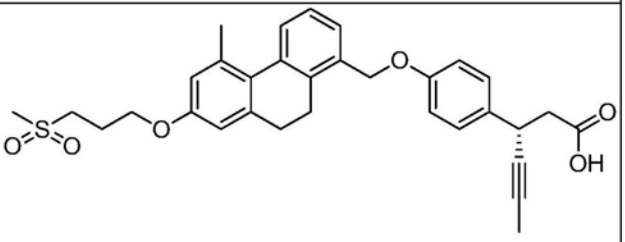
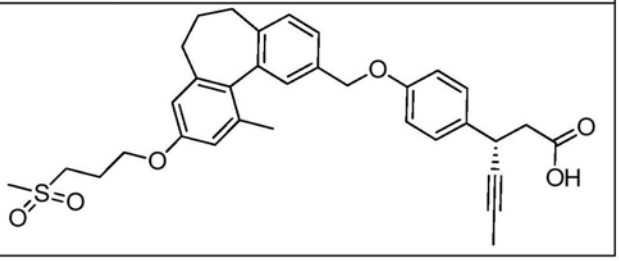
[3068]

111	(S)-3-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
112	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-3-氟-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
113	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
114	(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
115	(R)-3-环丙基-3-(3-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸	
116	3-环丙基-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸	

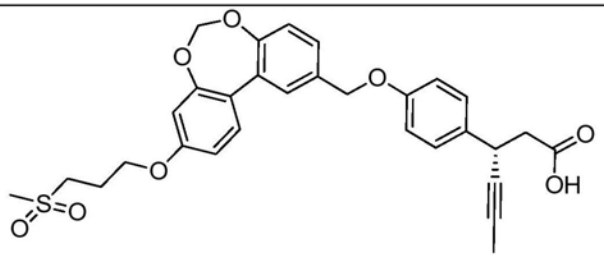
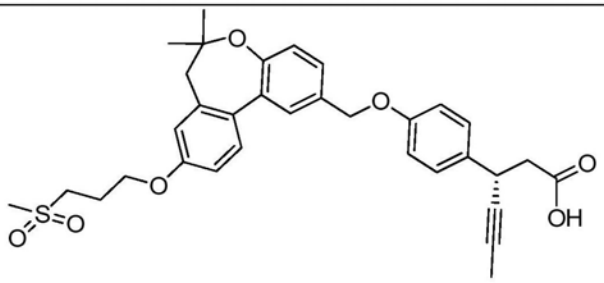
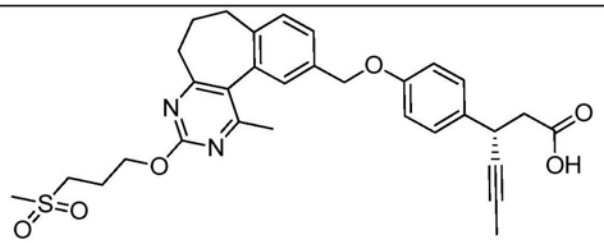
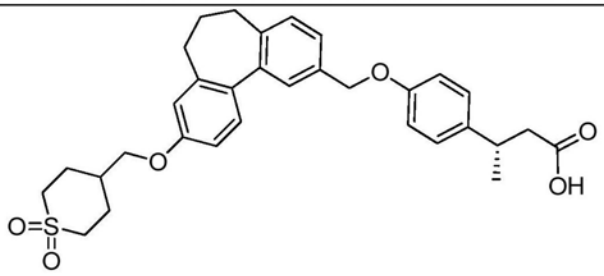
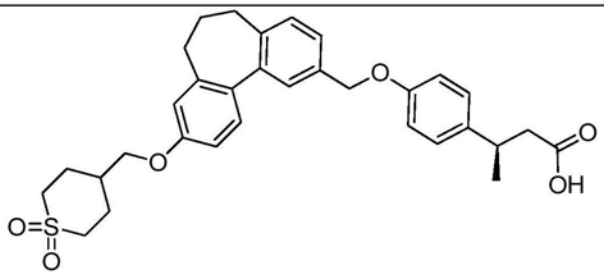
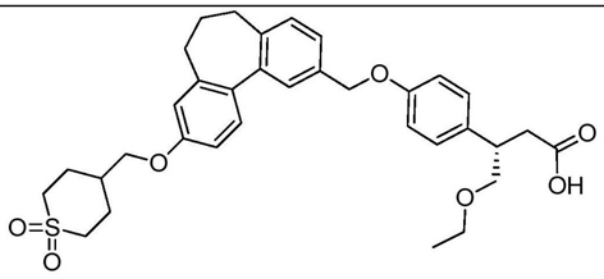
[3069]

117	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己酸	
118	(R,Z)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-烯酸	
119	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丙酸	
120	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(异噁唑-3-基)丙酸	
121	3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(3-甲基异噁唑-5-基)丙酸	
122	(S)-3-(4-((3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	

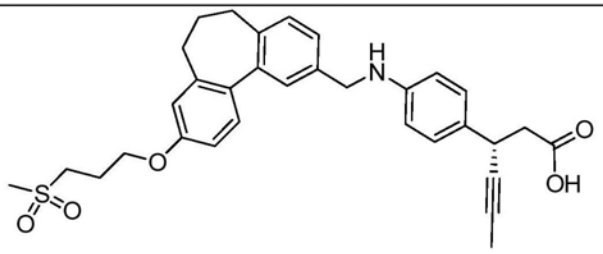
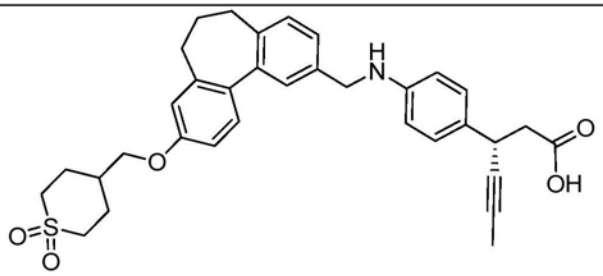
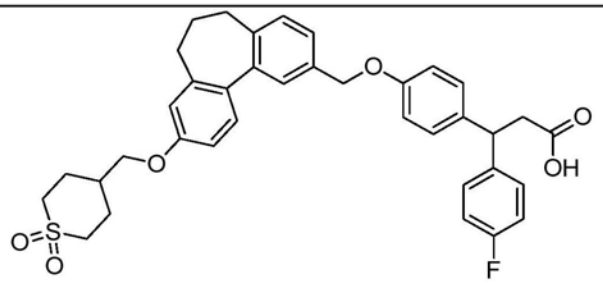
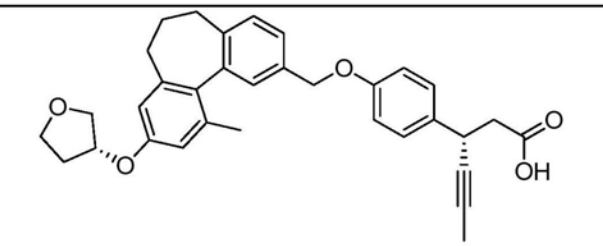
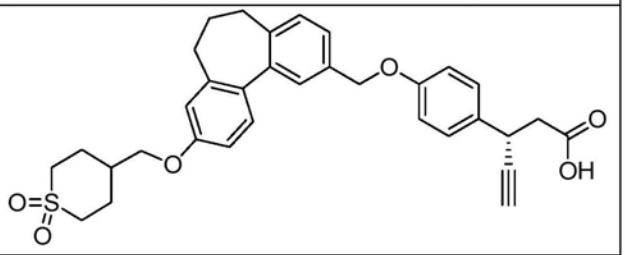
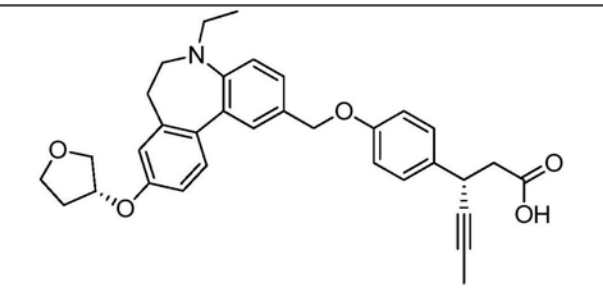
[3070]

123	(S)-3-(4-((3-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
124	(S)-3-(4-((3-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-b]吡啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
125	(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
126	(S)-3-(4-((7-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-9,10-二氢菲3-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
127	(S)-3-(4-((5-甲基-7-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-9,10-二氢菲-1-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
128	(S)-3-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	

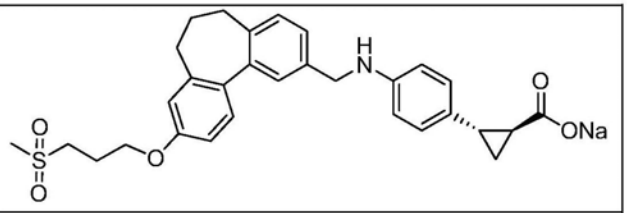
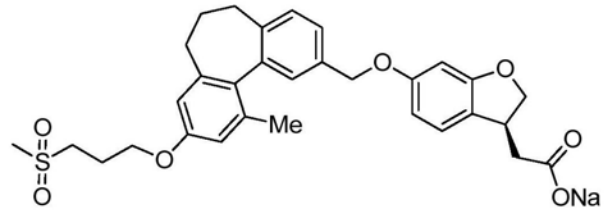
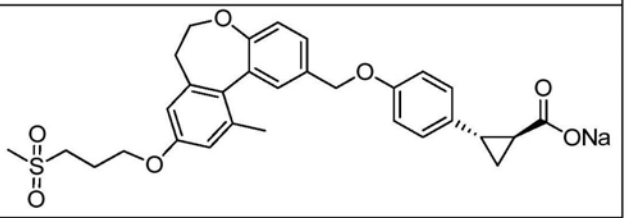
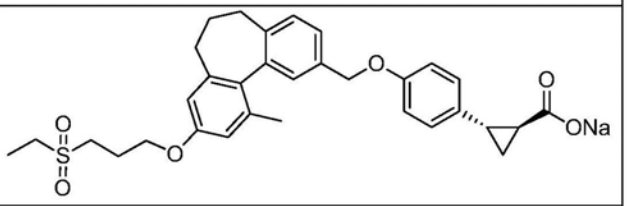
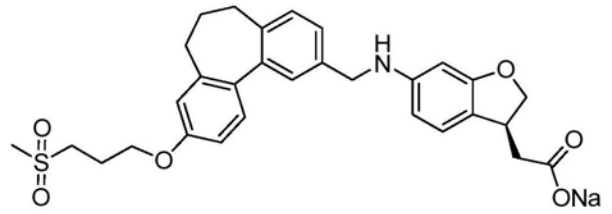
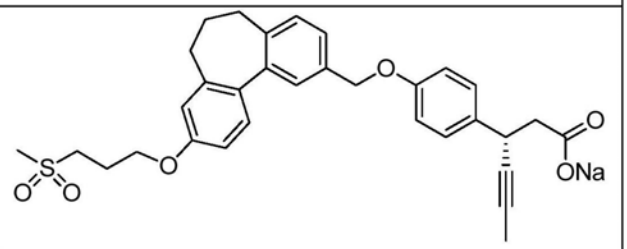
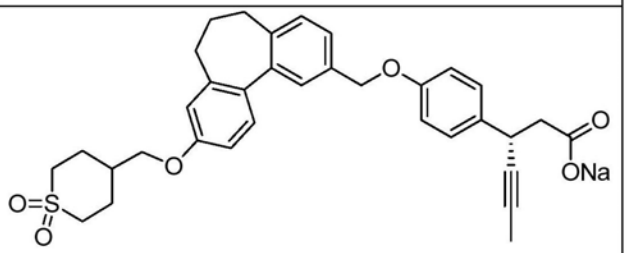
[3071]

129	(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)二苯并[d,f][1,3]二氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
130	(S)-3-(4-((6,6-二甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
131	(S)-3-(4-((1-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[3,4]环庚[1,2-d]嘧啶-10-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
132	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸	
133	(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)丁酸	
134	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-4-乙氧基丁酸	

[3072]

135	(S)-3-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸	
136	(S)-3-(4-(((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)己-4-炔酸	
137	3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)丙酸	
138	(S)-3-(4-((11-甲基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	
139	(R)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)戊-4-炔酸	
140	(S)-3-(4-((5-乙基-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸	

[3073]

141	(1S,2S)-2-(4-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)苯基)环丙基羧酸钠	
142	2-((3S)-6-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸钠	
143	(1S,2S)-2-(4-((11-甲基-9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢二苯并[b,d]氧杂卓-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸钠	
144	(1S,2S)-2-(4-((9-(3-(乙基磺酰基)丙氧基)-11-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)环丙基羧酸钠	
145	(S)-2-(6-(((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基乙酸钠	
146	(S)-3-(4-((9-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸钠	
147	(S)-3-(4-((9-((1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c][7]轮烯-2-基)甲氧基)苯基)己-4-炔酸钠	

[3074] 测试实施例1:GPR40激动剂结合的50%抑制浓度的测定

[3075] 为了检验本发明的一个示例性实施方案的化合物在调制GPR40中的作用,本发明的一个示例性实施方案的化合物的半数抑制浓度(IC_{50})使用Microbeta2™(PerkinElmer Inc.)通过从^{3}H-标记的丙酸(即,3-(4-((2,6'-二甲基-6-((4-(^{3}H))-苯基甲氧基)联苯基-3-基)甲氧基)苯基)丙酸)发射的辐射剂量的变化来测量,所述^{3}H-标记的丙酸是可与人体

GPR40蛋白结合的作为指示剂的放射性同位素。

[3076] 具体地，通过DMSO系列稀释制备测试化合物，将100μL的结合缓冲液(包括25mM的HEPES(pH7.5)、5mM $MgCl_2$、100mM NaCl和0.1％游离脂肪酸BSA;Sigma-Aldrich Corp.)置入96-孔的透明板的每个孔中。之后，每个稀释的化合物、通过溶解于DMSO制备的浓度为500mM且未用放射性同位素标记的丙酸，并且每孔配置5μL的DMSO。将^3H-标记的丙酸以1nM的浓度溶解在结合缓冲液中，并且在相应的孔中配置50μL，并且将包括人体GPR40蛋白的膜蛋白以20μg/孔的浓度溶解在结合缓冲液中，并且在相应的孔中配置100μ。

[3077] 在配置完成之后，将板在25℃温度和230rpm的旋转速度下振荡孵化2小时。使用细胞收集器(PerkinElmer Inc.)将人体GPR40复合物转移至Filtermat A(PerkinElmer Inc.)，用50mM的tris-HCl洗涤10次，干燥并之后使用Meltilex(PerkinElmer Inc.)闪烁发光。之后，使用Microbeta2™测量发射的辐射剂量。包含10mM未标记的丙酸的孔中复合物发射的和仅包含DMSO的孔中复合物发射的辐射剂量分别设定为0％和100％。因此，绘制对于每个辐射剂量的变化曲线以计算测试化合物的半数抑制浓度。测试结果列在表2中。

[3078] 【表2】

[3079]

化合物	半数抑制浓度（nM）	化合物	半数抑制浓度（nM）
实施例 1	157.8	实施例 59	71.0
实施例 6	116.2	实施例 61	26.6
实施例 14	17.7	实施例 65	159.8
实施例 18	752.1	实施例 76	14.7
实施例 25	102.8	实施例 79	84.4

[3080]

实施例 31	45.7	实施例 81	180.7
实施例 38	39.1	实施例 93	50.5
实施例 41	125.0	实施例 105	16.2
实施例 44	75.7	实施例 108	9.6
实施例 47	53.1	实施例 109	5.6

[3081] 如表2中列出的，发现本发明的一个示例性实施方案的化合物在低浓度下抑制了丙酸与GRP40的结合。

[3082] 测试试验2:在大鼠中降血糖率的测量

[3083] 检测在雄性ZFDM大鼠(日本SLC Inc.)中本发明的一个示例性实施方案的化合物对负载葡萄糖之后的血液葡萄糖的抑制作用。

[3084] 具体地，将预先喂食一周的雄性ZFDM大鼠(7周岁)禁食一晚，并用作待检测的动物。将测试化合物制备为0.5％的甲基纤维素悬浮液，在负载葡萄糖(1.5g/kg)之前一小时口服给予大鼠0.1至30mg/Kg的剂量上述化合物。给予0.5％的甲基纤维素作为对照。在服用葡萄糖之后，在0、15、30、60和120分分钟之后从大鼠的尾部抽血以测定血液的葡萄糖水平。化合物处理组的曲线下面积(AUC)通过从t＝0至120分钟的血液葡萄糖变化曲线计算，并计

算对照组的降血糖率(%)。结果列在下表3中。

[3085] 【表3】

[3086]

化合物	降血糖率(%)	化合物	降血糖率(%)
实施例6	18.0	实施例78	27.4
实施例26	31.0	实施例108	37.5
实施例57	21.7		

[3087] 如表3中列出的,可以看出根据本发明的一个示例性实施方案的化合物具有降血糖的效果。