



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112888674 B

(45) 授权公告日 2023.06.30

(21) 申请号 201980048385.X  
 (22) 申请日 2019.06.19  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 112888674 A  
 (43) 申请公布日 2021.06.01  
 (30) 优先权数据  
 18382445.7 2018.06.20 EP  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2021.01.19  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/EP2019/066181 2019.06.19  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02019/243414 EN 2019.12.26  
 (73) 专利权人 巴塞罗那大学  
 地址 西班牙巴塞罗那  
 (72) 发明人 S·科多尼·伊·吉斯伯特  
 C·加尔迪亚诺·坎塔多尔  
 R·莱瓦·马特内兹  
 A·拉里萨·图尔库  
 E·瓦尔韦德·穆里略  
 S·巴斯克兹·克鲁兹  
 (74) 专利代理机构 余姚德盛专利代理事务所  
 (普通合伙) 33239  
 专利代理师 周积德

C07D 211/34 (2006.01)  
 C07D 211/58 (2006.01)  
 C07D 211/96 (2006.01)  
 C07D 277/82 (2006.01)  
 C07D 451/04 (2006.01)  
 C07D 493/08 (2006.01)  
 A61K 31/27 (2006.01)  
 A61K 31/17 (2006.01)  
 A61P 9/00 (2006.01)  
 A61P 29/00 (2006.01)  
 A61P 25/00 (2006.01)

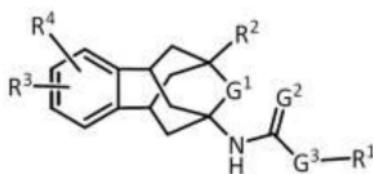
(56) 对比文件  
 CN 104093708 A, 2014.10.08  
 DE 2261637 A1, 1974.06.20  
 AU 2016301027 A1, 2018.03.08  
 CN 101679258 A, 2010.03.24  
 Sung Hee Hwang et al. Orally Bioavailable Potent Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors. 《J. Med. Chem.》. 2007, 第50卷  
 Elena Valverde et al. Searching for novel applications of the benzohomoadamantane scaffold in medicinal chemistry: Synthesis of novel 11b-HSD1 inhibitors. 《Bioorg. Med. Chem.》. 2015, 第23卷 (续)

审查员 陆悠玲

(51) Int. Cl.  
 C07C 271/56 (2006.01)  
 C07C 275/26 (2006.01)  
 C07C 335/16 (2006.01)

权利要求书5页 说明书49页

(54) 发明名称  
 多环化合物作为可溶性环氧化物水解酶抑制剂  
 (57) 摘要  
 本发明涉及式(I)的可溶性环氧化物水解酶(sEH)抑制剂,其获得过程和其治疗适应征。



(I)

CN 112888674 B

[接上页]

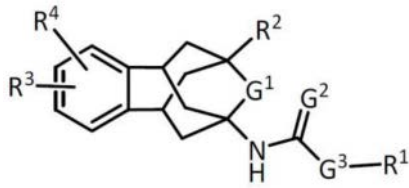
(56) 对比文件

Hong C. Shen et al. Discovery of Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolase: A Target with Multiple Potential Therapeutic Indications.《J. Med. Chem.》

.2012,第55卷

Hong C. Shen et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitors: a patent review.《Expert Opin. Ther. Patents》.2010,第20卷

1. 一种式(I)的化合物



(I)

或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中:

$G^1$ 表示氧原子或亚甲基或单键;

$G^2$ 表示氧原子或硫原子;

$G^3$ 表示选自由-NH-( $CH_2$ )<sub>m</sub>-、-O-( $CH_2$ )<sub>m</sub>-和-( $CH_2$ )<sub>n</sub>-组成的组的基团;

m是0到6的整数;

n是1到7的整数;

$R^1$ 是选自由以下组成的组的基团:

a)  $C_6$ - $C_{10}$ 芳基,其可能任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素原子、 $C_1$ - $C_6$ 酰基、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、氟磺酰基( $SO_2F$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、二- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基甲基和甲基氨基羰基吡啶氧基;

b) 杂芳基,其具有2到11个碳原子和1个、2个或3个选自由N、O和S组成的组的杂原子并且其可能任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素原子、 $C_1$ - $C_6$ 酰基、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、氟磺酰基( $SO_2F$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、二- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基甲基;

c) 饱和或部分不饱和单环或双环杂环基,其具有5到11个碳原子和1个、2个或3个选自由N、O和S组成的组的杂原子并且其可能任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素原子、 $C_1$ - $C_6$ 酰基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基-C(=O),硝基( $NO_2$ ),氰基( $C\equiv N$ ),三氟甲基( $CF_3$ ),三氟甲基羰基( $CF_3CO$ ),五氟硫烷基( $SF_5$ ),磺酰基( $SO_3H$ ),羧基( $COOH$ ),氨基( $NH_2$ ),单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基,二- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, $C_1$ - $C_6$ 烷基, $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基甲基, $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰基, $C_3$ - $C_6$ 环烷基磺酰基,苄基,杂芳基甲基,吡啶羰基,苯基羰基,四氢吡喃羰基,可能任选地被1到2个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基磺酰基:卤素原子、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、二- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基甲基,以及可能任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素原子、 $C_1$ - $C_6$ 酰基、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、氟磺酰基( $SO_2F$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、二- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基甲基;

d)  $C_6$ - $C_{10}$ 环烷基,其可能任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素原子、 $C_1$ - $C_6$ 酰基,硝基( $NO_2$ ),氰基( $C\equiv N$ ),三氟甲基( $CF_3$ ),三氟甲氧基( $OCF_3$ ),五氟硫烷基( $SF_5$ ),磺酰基( $SO_3H$ ),羧基( $COOH$ ),氨基( $NH_2$ ),单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基,二- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基, $C_1$ - $C_6$

烷氧基,  $C_1-C_6$ 烷基,  $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基, 可能未经取代的或被选自COOH和CONHCH<sub>3</sub>的基团取代的吡啶氧基, 以及可能未经取代的或被COOH、COOR<sup>5</sup>、CONH<sub>2</sub>、CN或OH取代的苯氧基;

R<sup>2</sup>是选自由以下组成的组的基团: 氢或氘原子、卤素原子、甲基、羟基和 $C_1-C_6$ 烷氧基;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是以下基团, 所述基团可能相同或不同并且独立地选自由以下组成的组: 氢原子、卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、硝基(NO<sub>2</sub>)、氰基(C≡N)、羧基(COOH)、羟基(OH)、三氟甲基(CF<sub>3</sub>)、三氟甲氧基(OCF<sub>3</sub>)、五氟硫烷基(SF<sub>5</sub>)、磺酰基(SO<sub>3</sub>H)、氟磺酰基(SO<sub>2</sub>F)、氨基(NH<sub>2</sub>)、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、二- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基;

或者R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可能一起形成基团-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, 其中p是1到3的整数; R<sup>5</sup>是选自 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_3-C_6$ 环烷基的基团。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中G<sup>1</sup>表示亚甲基。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中G<sup>2</sup>表示氧原子。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中G<sup>3</sup>表示选自由-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-组成的组的基团, m是0到6的整数, 并且n是1到7的整数。

5. 根据权利要求4所述的化合物, 其中G<sup>3</sup>表示基团-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-并且m是0到6的整数。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中当G<sup>3</sup>选自由-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-和-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-组成的组时, m的值为0, 并且其中当G<sup>3</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-时, n的值为1。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sup>1</sup>选自由以下组成的组: 经取代的或未经取代的苯基、经取代的或未经取代的环己基以及经取代的或未经取代的哌啶基。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sup>2</sup>选自由以下组成的组: 氢原子、氟原子、氯原子、甲基、羟基和 $C_1-C_3$ 烷氧基。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是以下基团, 所述基团可能相同或不同并且独立地选自由以下组成的组: 氢原子、卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、三氟甲基(CF<sub>3</sub>)、三氟甲氧基(OCF<sub>3</sub>)、硝基(NO<sub>2</sub>)、氨基(NH<sub>2</sub>)和 $C_1-C_6$ 烷氧基。

10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sup>3</sup>是氢并且R<sup>4</sup>是选自由以下组成的组的基团: 氢原子、卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、三氟甲基(CF<sub>3</sub>)、三氟甲氧基(OCF<sub>3</sub>)、硝基(NO<sub>2</sub>)、氨基(NH<sub>2</sub>)和 $C_1-C_6$ 烷氧基。

11. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自由以下组成的组:

i. (9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)氨基甲酸对甲苯酯

ii. 1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)硫脲

iii. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲

iv. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲

v. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

vi. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-羟基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

vii.1- (1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

viii.1- (1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

ix.1- (1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-氯-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

x.4- (((1r,4r)-4-(3-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲基)环己基)氧基)苯甲酸

xi.4- (((1r,4r)-4-(3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲基)环己基)氧基)苯甲酸

xii.1- [1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xiii.1- (1-苄基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xiv.1- (2-乙酰基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-乙酰基哌啶-4-基)脲

xv.1- (1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xvi.1- (1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氨基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xvii.4- (2-((9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)氨基)-2-氧乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

xviii.N- (9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺

xix.2- [1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺

xx.2- (1-乙酰基哌啶-4-基)-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺

xxi.1- (9-甲基-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(2,3,4-三氟苯基)脲

xxii.1- (5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)-3-(2,3,4-三氟苯基)脲

xxiii.2- (1-苄基哌啶-4-基)-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺

xxiv.1- (9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-丙酰基哌啶-4-基)脲

xxv.1- (1-(4-乙酰基苯基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxvi.1- (9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-

基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-4-基)脲

xxvii.1-(1-(2-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxviii.1-((1R,3s,5S)-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxix.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxx.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxxi.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxxii.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxxiii.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-基)脲

xxxiv.1-(苯并[d]噻唑-2-基)-3-(9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxxv.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

xxxvi.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基-5-d)脲。

12. 一种药物或兽用组合物,其包括治疗有效量的根据权利要求1到11中任一项所述的化合物。

13. 根据权利要求1到11中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的组合物,所述化合物或所述组合物用作药物。

14. 根据权利要求1到11中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的组合物,所述化合物或所述组合物用于治疗或预防包含人在内的动物的易于通过抑制可溶性环氧化物水解酶而改善的疾病或病症,其中所述疾病或病症选自由以下组成的组:高血压;动脉粥样硬化;肺病;肾脏疾病;中风;疼痛;炎症;免疫学病症;神经发育障碍;眼病;癌症;肥胖症;糖尿病;代谢综合征;先兆子痫;神经性厌食症;抑郁症;男性功能障碍;伤口愈合;NSAID诱导的溃疡;肺气肿;瘙痒病;帕金森氏病(Parkinson's disease);关节炎;心律失常;心脏纤维化;阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease);雷诺氏综合征(Raynaud's syndrome);奈曼-皮克氏C型病(Niemann-Pick-type C disease);心肌病;血管性认知障碍;轻度认知障碍;炎性肠病;肝硬化;非酒精性脂肪性肝病;肝纤维化;骨质疏松症;慢性牙周炎;败血症;癫痫;痴呆;水肿;注意力缺陷多动障碍;药物依赖性;社交焦虑;结肠炎;肌萎缩性脊髓侧索硬化症;化学疗法诱导的副作用;蹄叶炎;炎性关节疼痛和滑膜炎;内皮功能障碍;蛛网膜下腔出血;创伤性脑损伤;脑缺血;以及糖尿病诱导的学习和记忆障碍。

15. 一种根据权利要求1到11中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的组合物在制造药物中的用途,所述药物用于治疗或预防包含人在内的动物的易于通过抑制可溶性

环氧化物水解酶而改善的疾病或病症。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述疾病或病症选自由以下组成的组:高血压;动脉粥样硬化;肺病;肾脏疾病;中风;疼痛;炎症;免疫学病症;神经发育障碍;眼病;癌症;肥胖症;糖尿病;代谢综合征;先兆子痫;神经性厌食症;抑郁症;男性性功能障碍;伤口愈合;NSAID诱导的溃疡;肺气肿;瘙痒病;帕金森氏病;关节炎;心律失常;心脏纤维化;阿尔茨海默氏病;雷诺氏综合征;奈曼-皮克氏C型病;心肌病;血管性认知障碍;轻度认知障碍;炎性肠病;肝硬化;非酒精性脂肪性肝病肝纤维化;骨质疏松症;慢性牙周炎;败血症;癫痫;痴呆;水肿;注意力缺陷多动障碍;药物依赖性;社交焦虑;结肠炎;肌萎缩性脊髓侧索硬化症;化学疗法诱导的副作用;蹄叶炎;

炎性关节疼痛和滑膜炎;内皮功能障碍;蛛网膜下腔出血;创伤性脑损伤;脑缺血;以及糖尿病诱导的学习和记忆障碍。

## 多环化合物作为可溶性环氧化物水解酶抑制剂

[0001] 本发明涉及用于人和兽医学的药物产品领域,具体地涉及可溶性环氧化物水解酶(sEH)抑制剂和其治疗适应征。

### 背景技术

[0002] 总共多于100多个专利公开已经基于不同的化学结构(如酰胺、硫代酰胺、脲、硫脲、氨基甲酸酯、酰胺和查尔酮氧化物)描述了多个类别的sEH抑制剂(参见例如,H.C.Shen,“可溶性环氧化物水解酶抑制剂:专利综述(Soluble epoxide hydrolase inhibitors:a patent review)”,《治疗术专利专家评论(Expert Opin Ther Patents)》2010,第20卷,第941-956页,综述引用文献149篇)。

[0003] sEH抑制已经与可以转化成各种治疗处理的各种有益的生物作用相关联(参见例如,H.C.Shen和B.D.Hammock,“发现可溶性环氧化物水解酶抑制剂:具有多种潜在治疗适应征的靶标(Discovery of inhibitors of soluble epoxide hydrolase:A target with multiple potential therapeutic indications)”,《药物化学杂志(J Med Chem)》2012,第55卷,第1789-1808页,综述引用文献117篇;K.M.Wagner等人“可溶性环氧化物水解酶作为疼痛、炎性和神经退行性疾病的治疗靶标(Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for pain,inflammatory and neurodegenerative diseases)”,《药理学与治疗学(Pharmacol Ther)》2017,第180卷,第62-76页,综述引用文献186篇)。

[0004] 更具体地讲,下文引用的文献已经描述了sEH抑制在治疗以下疾病中的有用性:高血压(《心血管药物发现的最新专利(Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.)》2006年1月;1(1):67-72);动脉粥样硬化(《心血管药理学杂志(J Cardiovasc Pharmacol.)》2008年10月;52(4):314-23);肺病,如慢性阻塞性肺病、哮喘、结节病和囊性纤维化(《美国呼吸系统细胞和分子生物学杂志(Am J Respir Cell Mol Biol.)》2012年5月;46(5):614-22/《美国呼吸与危症监护医学杂志(Am J Respir Crit Care Med.)》2014年10月15日;190(8):848-50/《呼吸研究(Resp.Res.)》,2018,19:236/《自由基生物学与医学(Free Rad.Biol.Med.)》,2012,53,160);肾脏疾病,如急性肾损伤、糖尿病肾病、慢性肾脏病、高血压介导的肾脏病症和高脂饮食介导的肾损伤(《生物有机化学与医药化学快报(Bioorg Med Chem Lett.)》2014年1月15日;24(2):565-70/《美国生理学杂志:肾脏生理学(Am J Physiol Renal Physiol.)》2013年1月15日;304(2):F168-76/《美国生理学杂志:肾脏生理学》2014年10月15日;307(8):F971-80/《药理学前沿(Frontiers Pharmacol)》2019,9:1551/《美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci USA)》2019,116:5154-5159);中风(《生物化学杂志(J Biol Chem.)》2014年12月26日;289(52):35826-38/《公共科学图书馆·综合(PLoS One)》2014年5月13日;9(5):e97529);疼痛(《农业与食品化学杂志(J Agric Food Chem.)》2011年4月13日;59(7):2816-24/《炎症和过敏药物靶标(Inflamm Allergy Drug Targets)》2012年4月;11(2):143-58);神经性疼痛(《农业与食品化学杂志》2011年4月13日;59(7):2816-24/《今日药物发现(Drug Discov Today)》2015年11月;20(11):1382-90/《美国国家科学院院刊》2015年7月21日;112(29):9082-7);炎症(《炎症和过敏药物靶标》

2012年4月;11(2):143-58/《美国国家科学院院刊》2005年7月12日;102(28):9772-7);胰腺炎,具体地急性胰腺炎(《分子药剂学(Mol Pharmacol.)》2015年8月;88(2):281-90);免疫学病症(WO 00/23060A2);神经发育障碍,如精神分裂症和自闭症谱系障碍(《美国国家科学院院刊》,2019,116:7083-7088);眼病(WO 2007/009001 A1/《药理学前沿》2019,10:95),具体地糖尿病性角膜病(《糖尿病(Diabetes)》2018年6月;67(6):1162-1172)、湿性年龄相关性黄斑变性(《美国化学会生物化学(ACS Chem Biol.)》2018年1月19日;13:45-52)和视网膜膜病(《自然(Nature)》2017年12月14日;552(7684):248-252),如早产儿视网膜膜病和糖尿病性视网膜膜病;癌症(《脂质研究进展(Prog Lipid Res.)》2014年1月;53:108-23);肥胖症(《营养、代谢和心血管疾病(Nutr Metab Cardiovasc Dis.)》2012年7月;22(7):598-604),包含肥胖症诱导的结肠炎症(《美国国家科学院院刊》2018年5月15日;115(20):5283-5288);糖尿病(《美国国家科学院院刊》2011年5月31日;108(22):9038-43);代谢综合征(《实验糖尿病研究(Exp Diabetes Res.)》2012;2012:758614);先兆子痫(《医学假设(Med.Hypotheses)》,2017年10月;108:81-5);神经性厌食症(“在厌食症小鼠模型中用于治疗用途的六种可溶性环氧化物水解酶抑制剂的药代动力学优化(Pharmacokinetic optimization of six soluble epoxide hydrolase inhibitors for the therapeutic use in a murine model of anorexia)”论文摘要,第241届ACS全国会议暨展览会(241st ACS National Meeting&Exposition),美国加利福尼亚州阿纳海姆市,2011年3月27-31日(2011),MEDI-92);抑郁症(《神经科学研究期刊(J Neurosci Res.)》2017年12月;95(12):2483-2492);男性功能障碍(《生物医学与药物治疗(Biomed.&Pharmacother.)》2019,115:108897),如勃起功能障碍(《植物疗法研究(Phytother Res.)》2016年7月;30(7):1119-27);伤口愈合(《外科研究杂志(J Surg Res.)》2013年6月15日;182(2):362-7/《生物预印本期刊(BioRxiv.)》2019年3月8日,doi:10.1101/571984);NSAID诱导的溃疡(《药理学和实验治疗学杂志(J Pharmacol Exp Ther.)》2016年6月;357(3):529-36);肺气肿(《美国呼吸系统细胞和分子生物学杂志》2012年5月;46(5):614-22);瘙痒病(《生命科学(Life Sci.)》2013年6月21日;92(23):1145-50);帕金森氏病(Parkinson's disease)(《分子神经生物学(Mol Neurobiol.)》2015年8月;52(1):187-95/《美国国家科学院院刊》,2018,115:E5815-E5823);关节炎(《药物代谢作用与处置(Drug Metab Dispos.)》2015年5月;43(5):788-802);心律失常(《心血管疗法(Cardiovasc Ther.)》2011年4月;29(2):99-111);心脏纤维化(《酒精中毒(Alcoholism)》2018,42,1970);阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)(《药理学与治疗学》2017年12月;180:62-76/《生物预印本期刊》2019年4月10日,doi:10.1101/605055);雷诺氏综合征(Raynaud's syndrome)(WO 2003/002555 A1);奈曼-皮克氏C型病(Niemann-Pick-type C disease)(《实验分子医学(Experimental Molecular Medicine)》2018,50:149);心肌病(《国际心脏病学杂志(Int J Cardiol.)》2012年3月8日;155(2):181-7);血管性认知障碍(《前列腺素和其它脂质介体(Prostaglandins Other Lipid Mediat.)》2014年10月;113-115:30-7);轻度认知障碍(《药理学与治疗学》2017年12月;180:62-76);炎症肠病(《消化道疾病科学(Dig Dis Sci.)》2012年10月;57(10):2580-91/《公共科学图书馆·综合》2019年4月19日,14(4):e0215033);肝硬化(《毒理学与应用药理学>Toxicol Appl Pharmacol.)》2015年7月15日;286(2):102-11);非酒精性脂肪性肝病(《公共科学图书馆·综合》2014年10月13日,9(10):e110162);非酒精性脂肪性肝炎(《美国

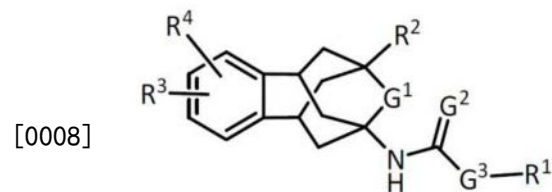
生理学杂志:胃肠与肝脏生理学(Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol)》2019, 316, G527-G538);肝纤维化(《肝病学和肠胃病学的临床与研究(Clinics Res Hepatol Gastroenterol)》2018, 42, 118-125);骨质疏松症(《美国实验生物学会联合会期刊(FASEB J.)》2015年3月;29(3):1092-101);慢性牙周炎(《药理学和实验治疗学杂志》2017年6月;361(3):408-416);败血症(《美国实验生物学会联合会期刊》2008年3月22日(会议摘要增刊)479.17);癫痫,如癫痫症(《公共科学图书馆·综合》2013年12月11日;8(12):e80922);痴呆(《前列腺素和其它脂质介体》2014年10月;113-115:30-7);水肿,如脑水肿(《中风(Stroke)》2015年7月;46(7):1916-22.);注意力缺陷多动障碍(WO 2017/120012 A1);精神分裂症(《美国国家科学院院刊》2016年3月29日;113(13):E1944-52);药物依赖性(WO 2017/120012 A1);社交焦虑(WO 2017/120012 A1);结肠炎(《抗癌研究(Anticancer Res.)》2013年12月;33(12):5261-5271);肌萎缩性脊髓侧索硬化症(WO 2016/133788 A1);化学疗法诱导的副作用(《毒理学>Toxicology)》2017年8月15日;389:31-41);蹄叶炎(《马兽医杂志(Equine Vet J.)》2017年5月;49(3):345-351);炎性关节疼痛和滑膜炎(《兽医药理学与治疗学杂志(J Vet Pharmacol Ther.)》2018年4月;41(2):230-238);内皮功能障碍(《前列腺素和其它脂质介体》2017年7月;131:67-74);蛛网膜下腔出血(《中风》2015年7月;46(7):1916-22),包含动脉瘤性蛛网膜下腔出血(《神经外科麻醉学杂志(J Neurosurg Anesthesiol)》2015年7月;27(3):222-240);创伤性脑损伤(《肿瘤靶标(Oncotarget)》2017年9月21日;8(61):103236-60);脑缺血(《科学报告(Scientific Reports)》2018, 8:5279);以及糖尿病诱导的学习和记忆障碍(《前列腺素和其它脂质介体》2018年5月;136:84-89)。

[0005] 尽管报道的sEH抑制化合物中的许多具有高抑制活性,但到目前为止,尚未有sEH抑制剂进入市场。因此,需要开发新的sEH抑制剂。

[0006] 发明人现在已经发现对可溶性环氧化物水解酶具有高抑制活性的新的多环化合物家族。

## 发明内容

[0007] 本发明的一方面涉及提供式(I)的化合物



(I)

[0009] 或其立体异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0010]  $G^1$ 表示氧原子或亚甲基或单键;

[0011]  $G^2$ 表示氧原子或硫原子;

[0012]  $G^3$ 表示选自自由-NH-( $CH_2$ )<sub>m</sub>-、-O-( $CH_2$ )<sub>m</sub>-和-( $CH_2$ )<sub>n</sub>-组成的组的基团;

[0013] m是0到6的整数;

[0014] n是1到7的整数;

[0015]  $R^1$ 是选自自由以下组成的组的基团:

[0016] a)  $C_6-C_{10}$  芳基,其可以任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、氟磺酰基( $SO_2F$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、二- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基和甲基氨基羰基吡啶氧基;

[0017] b) 杂芳基,其具有2到11个碳原子和1个、2个或3个选自由N、O和S组成的组的杂原子并且其可以任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、氟磺酰基( $SO_2F$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、二- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基;

[0018] c) 饱和或部分不饱和单环或双环杂环基,其具有5到11个碳原子和1个、2个或3个选自由N、O和S组成的组的杂原子并且其可以任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、 $C_3-C_6$ 环烷基- $C(=O)$ 、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲基羰基( $CF_3CO$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、二- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基、 $C_1-C_6$ 烷基磺酰基、 $C_3-C_6$ 环烷基磺酰基、苄基、杂芳基甲基、吡啶羰基、苯基羰基、四氢吡喃羰基,可以任选地被1到2个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_6-C_{10}$ 芳基磺酰基:卤素原子、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、二- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基,以及可以任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、氟磺酰基( $SO_2F$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、二- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基和 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基;

[0019] d)  $C_6-C_{10}$  环烷基,其可以任选地被1到4个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、羧基( $COOH$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、二- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基,可以是未经取代的或被选自 $COOH$ 和 $CONHCH_3$ 的基团取代的吡啶氧基,以及可以是未经取代的或被 $COOH$ 、 $COOR^5$ 、 $CONH_2$ 、 $CN$ 或 $OH$ 取代的苯氧基;

[0020]  $R^2$ 是选自由以下组成的组的基团:氢或氘原子、卤素原子、甲基、羟基和 $C_1-C_6$ 烷基;

[0021]  $R^3$ 和 $R^4$ 是以下基团,所述基团可以相同或不同并且独立地选自由以下组成的组:氢原子、卤素原子、 $C_1-C_6$ 酰基、硝基( $NO_2$ )、氰基( $C\equiv N$ )、羧基( $COOH$ )、羟基( $OH$ )、三氟甲基( $CF_3$ )、三氟甲氧基( $OCF_3$ )、五氟硫烷基( $SF_5$ )、磺酰基( $SO_3H$ )、氟磺酰基( $SO_2F$ )、氨基( $NH_2$ )、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、二- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基甲基;

[0022] 或者 $R^3$ 和 $R^4$ 可以一起形成基团- $O-(CH_2)_p-O-$ ,其中p是1到3的整数;

[0023]  $R^5$ 是选自 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_3-C_6$ 环烷基的基团。

[0024] 在特定实施例中, $G^1$ 表示亚甲基。

[0025] 在特定实施例中, $G^1$ 表示氧原子。

[0026] 在特定实施例中, $G^1$ 表示单键。

[0027] 在特定实施例中, $G^2$ 表示氧原子。

[0028] 在特定实施例中,  $G^3$  表示选自由以下组成的组的基团:  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ , 其中  $m$  是 0 到 6 的整数; 以及  $-(\text{CH}_2)_n-$ , 其中  $n$  是 1 到 7 的整数; 更具体地,  $G^3$  表示基团  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ , 其中  $m$  是 0 到 6 的整数。

[0029] 在特定实施例中, 当  $G^3$  选自由  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$  和  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$  组成的组时, 其中  $m$  的值为 0。

[0030] 在特定实施例中, 当  $G^3$  为  $-(\text{CH}_2)_n-$  时, 其中  $n$  的值为 1。

[0031] 在特定实施例中,  $R^1$  选自由以下组成的组: 经取代的或未经取代的苯基、经取代的或未经取代的环己基以及经取代的或未经取代的哌啶基。在更具体的实施例中, 所述取代基选自由以下组成的组: 甲基、三氟甲基、乙酰基、4-羧基-苯氧基、异丙基磺酰基、苄基、叔丁氧基羰基、三氟苯基、丙酰基、四氢吡喃-4-羰基、2-氟苯甲酰基、乙酰基苯基和 8-苄基。

[0032] 在特定实施例中,  $R^2$  选自由以下组成的组: 氢原子、氟原子、氯原子、甲基、羟基和  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷氧基。当  $G^1$  表示氧原子时,  $R^2$  优选地选自由氢和氖原子和甲基组成的组。

[0033] 在另一个特定实施例中,  $R^2$  优选地选自由以下组成的组: 氢、甲基、羟基、甲氧基、氟和氯, 更具体地为甲基。

[0034] 在特定实施例中,  $R^3$  和  $R^4$  是以下基团, 所述基团可以相同或不同并且独立地选自由以下组成的组: 氢原子、卤素原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  酰基、三氟甲基 ( $\text{CF}_3$ )、三氟甲氧基 ( $\text{OCF}_3$ )、硝基 ( $\text{NO}_2$ )、氨基 ( $\text{NH}_2$ ) 和  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基。在特定实施例中,  $R^3$  和  $R^4$  可以选自由以下组成的组: 氢、氟、乙酰基、硝基、氨基和甲氧基。在特定实施例中,  $R^3$  是氢并且  $R^4$  是选自由以下组成的组的基团: 氢原子、卤素原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  酰基、三氟甲基 ( $\text{CF}_3$ )、三氟甲氧基 ( $\text{OCF}_3$ )、硝基 ( $\text{NO}_2$ )、氨基 ( $\text{NH}_2$ ) 和  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基。

[0035] 在特定实施例中, 所述化合物选自由以下组成的组:

[0036] i. (9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基) 氨基甲酸对甲苯酯

[0037] ii. 1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基) 硫脲

[0038] iii. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基) 脲

[0039] iv. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基) 脲

[0040] v. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基) 脲

[0041] vi. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-羟基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基) 脲

[0042] vii. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基) 脲

[0043] viii. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基) 脲

[0044] ix. 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-氯-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基) 脲

- [0045] x.4-(((1r,4r)-4-(3-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲基)环己基)氧基)苯甲酸
- [0046] xi.4-(((1r,4r)-4-(3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲基)环己基)氧基)苯甲酸
- [0047] xii.1-[1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲
- [0048] xiii.1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲
- [0049] xiv.1-(2-乙酰基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-乙酰基哌啶-4-基)脲
- [0050] xv.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲
- [0051] xvi.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氨基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲
- [0052] xvii.4-(2-((9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)氨基)-2-氧乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
- [0053] xviii.N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺
- [0054] xix.2-[1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺
- [0055] xx.2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺
- [0056] xxi.1-(9-甲基-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(2,3,4-三氟苯基)脲
- [0057] xxii.1-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)-3-(2,3,4-三氟苯基)脲
- [0058] xxiii.2-(1-苄基哌啶-4-基)-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺
- [0059] xxiv.1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-丙酰基哌啶-4-基)脲
- [0060] xxv.1-(1-(4-乙酰基苯基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲
- [0061] xxvi.1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-4-基)脲
- [0062] xxvii.1-(1-(2-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲
- [0063] xxviii.1-((1R,3S,5S)-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲
- [0064] xxix.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:

7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

[0065] xxx.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

[0066] xxxi.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

[0067] xxxii.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

[0068] xxxiii.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-基)脲

[0069] xxxiv.1-(苯并[d]噻唑-2-基)-3-(9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

[0070] xxxv.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲

[0071] xxxvi.1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基-5-d)脲

[0072] 本发明的另一方面涉及药物或兽用组合物,其包括治疗有效量的式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐,以及优选地足够量的药学上可接受的赋形剂。在本发明的上下文中,药学涉及人医学和兽医学两者。

[0073] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐,并且涉及包括治疗有效量的式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐的组合物,所述组合物用作药物。

[0074] 在特定实施例中,本发明涉及式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐,并且涉及包括治疗有效量的式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐的组合物,所述组合物用于治疗或预防包含人在内的动物的易于通过抑制可溶性环氧化物水解酶而改善的疾病或病症。

[0075] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐或包括治疗有效量的式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐的组合物在制造药物中的用途。

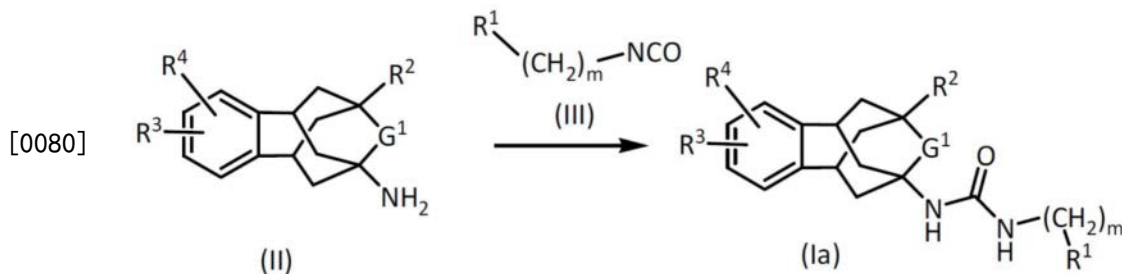
[0076] 在特定实施例中,本发明涉及式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐或包括治疗有效量的式(I)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐的组合物在制造药物中的用途,所述药物用于治疗或预防包含人在内的动物的易于通过抑制可溶性环氧化物水解酶而改善的疾病或病症。

[0077] 在特定实施例中,所述易于通过抑制可溶性环氧化物水解酶而改善的疾病或病症选自自由以下组成的组:高血压;动脉粥样硬化;肺病,如慢性阻塞性肺病、哮喘、结节病和囊性纤维化;肾脏疾病,如急性肾损伤、糖尿病肾病、慢性肾脏病、高血压介导的肾脏病症和高脂饮食介导的肾损伤;中风;疼痛;神经性疼痛;炎症;胰腺炎,具体地急性胰腺炎;免疫学病症;神经发育障碍,如精神分裂症和自闭症谱系障碍;眼病,具体地糖尿病性角膜病、湿性年龄相关性黄斑变性和视网膜病,如早产儿视网膜病和糖尿病性视网膜病;癌症;肥胖症,包括肥胖症诱导的结肠炎症;糖尿病;代谢综合征;先兆子痫;神经性厌食症;抑郁症;男性性

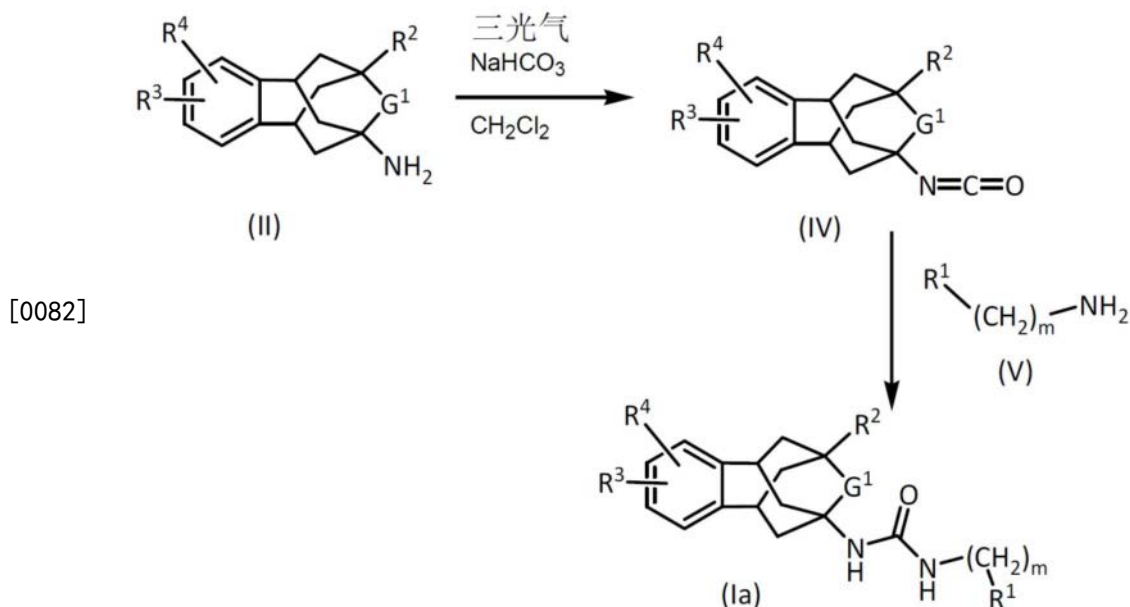
功能障碍,如勃起功能障碍;伤口愈合;NSAID诱导的溃疡;肺气肿;瘙痒病;帕金森氏病;关节炎;心律失常;心脏纤维化;阿尔茨海默氏病;雷诺氏综合征;奈曼-皮克氏C型病;心肌病;血管性认知障碍;轻度认知障碍;炎症肠病;肝硬化;非酒精性脂肪性肝病;非酒精性脂肪性肝炎;肝纤维化;骨质疏松症;慢性牙周炎;败血症;癫痫,如癫痫症;痴呆;水肿,如脑水肿;注意力缺陷多动障碍;精神分裂症;药物依赖性;社交焦虑;结肠炎;肌萎缩性脊髓侧索硬化症;化学疗法诱导的副作用;蹄叶炎;炎性关节疼痛和滑膜炎;内皮功能障碍;蛛网膜下腔出血,包含动脉瘤性蛛网膜下腔出血;创伤性脑损伤;脑缺血;以及糖尿病诱导的学习和记忆障碍。

[0078] 在另一方面,本发明涉及通过施用包括式(I)的化合物的药物或兽用组合物治疗或预防包含人在内的动物的易于通过抑制可溶性环氧化物水解酶而改善的疾病或病症的方法。用于治疗上文提到的特定疾病和病症的方法是本发明的特定实施例。

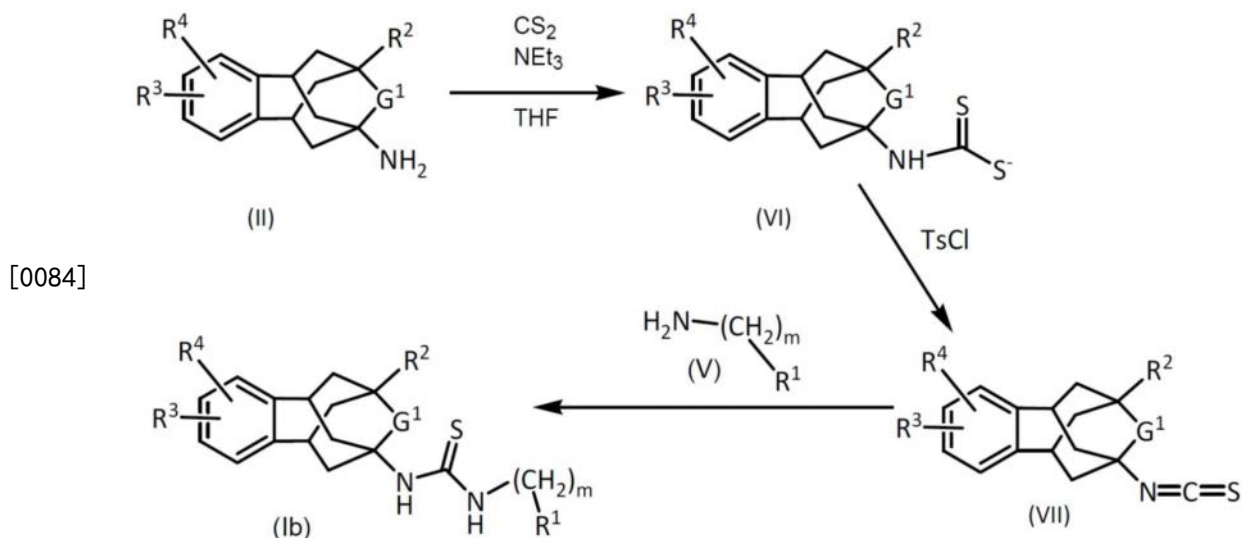
[0079] 根据本发明的另一方面,式(Ia)的化合物(其中 $G^2$ 为氧, $G^3$ 为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ )可以通过将式(II)的胺(优选地,以盐(如盐酸盐)的形式)与式(III)的异氰酸酯在惰性溶剂(如二氯甲烷(DCM))中并且在存在碱基(如三乙胺)的情况下反应来制备。



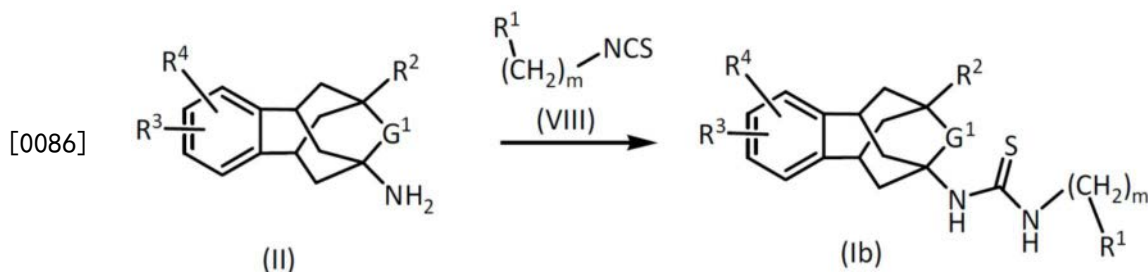
[0081] 根据本发明的另一方面,式(Ia)的化合物(其中 $G^2$ 为氧, $G^3$ 为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ )也可以通过在第一步骤中将式(II)的胺(优选地,以盐的形式)通过与 $(\text{NH}_2 \rightarrow \text{NCO})$ 转换试剂(如三光气)在惰性溶剂(如DCM)中反应而转化成式(IV)的异氰酸酯来制备。在第二步骤中,将式(V)的胺与式(IV)的异氰酸酯反应,以产生式(Ia)的化合物。偶联反应可以在没有催化剂的情况下进行,并且反应方便地在室温下在存在有机溶剂(通常为DCM、四氢呋喃(THF)或N,N-二甲基甲酰胺(DMF))的情况下发生。



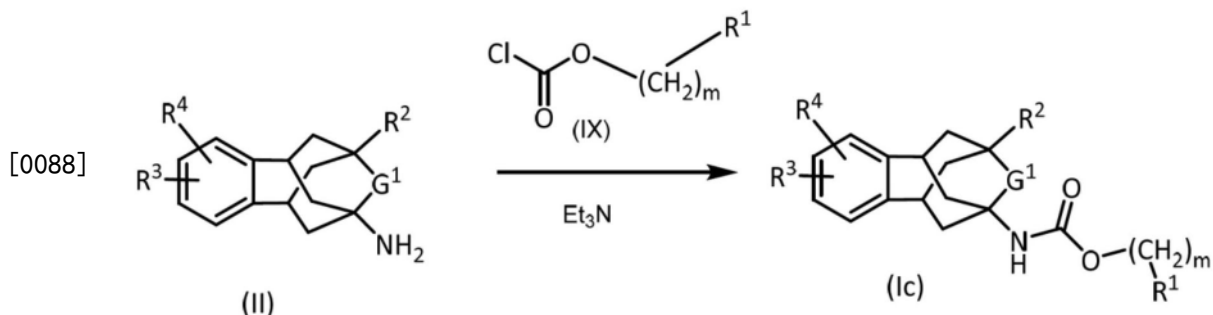
[0083] 根据本发明的另一方面,式(Ib)的化合物(其中 $G^2$ 为硫, $G^3$ 为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ )可以通过在第一步骤中将式(II)的胺(优选地,以盐的形式)通过与二硫化碳在惰性溶剂(如THF)中在存在碱基(如三乙胺)的情况下反应而转化成式(VI)的二硫代氨基甲酸盐来制备。在第二步骤中,将二硫代氨基甲酸盐在存在甲苯磺酰氯的情况下分解以产生式(VII)的异硫氰酸酯,随后将所述式(VII)的异硫氰酸酯与式(V)的式 $\text{R}^1-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}_2$ 的胺反应以产生式(Ib)的化合物。



[0085] 根据本发明的另一方面,式(Ib)的化合物(其中 $G^2$ 为硫, $G^3$ 为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ )也可以通过将式(II)的胺(优选地,以盐(如盐酸盐)的形式)与式 $\text{SCN}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^1$  (VIII)的硫代异氰酸酯在惰性溶剂(如DCM)中并且在存在碱基(如三乙胺)的情况下反应来制备。

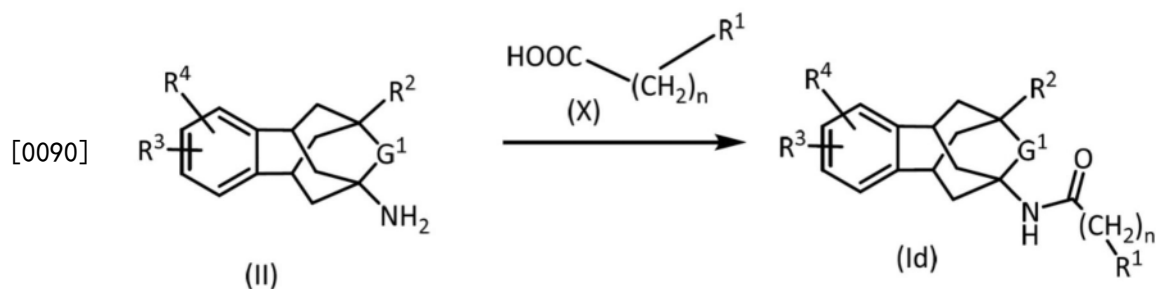


[0087] 根据本发明的另一方面,式(Ic)化合物(其中 $G^2$ 和 $G^3$ 均为氧)可以通过将式(II)的胺与式(IX)的氯甲酸酯在存在碱基(如三乙胺)的情况下反应来制备。



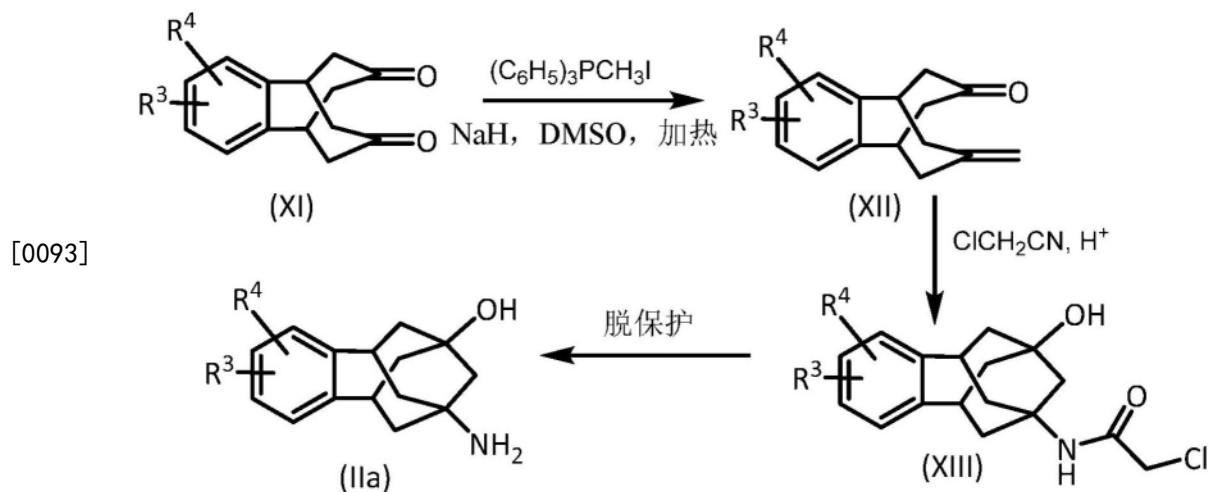
[0089] 根据本发明的另一方面,式(Id)的化合物(其中 $G^2$ 为氧并且 $G^3$ 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ )可以通过将式(II)的胺(优选地,以盐(如盐酸盐)的形式)与式(X)的羧酸在存在偶联剂(如EDCI或HOBt)的情况下或在存在碱基(如三乙胺)的情况下使用酰氯在有机溶剂(如乙酸乙酯)中反

应来制备。



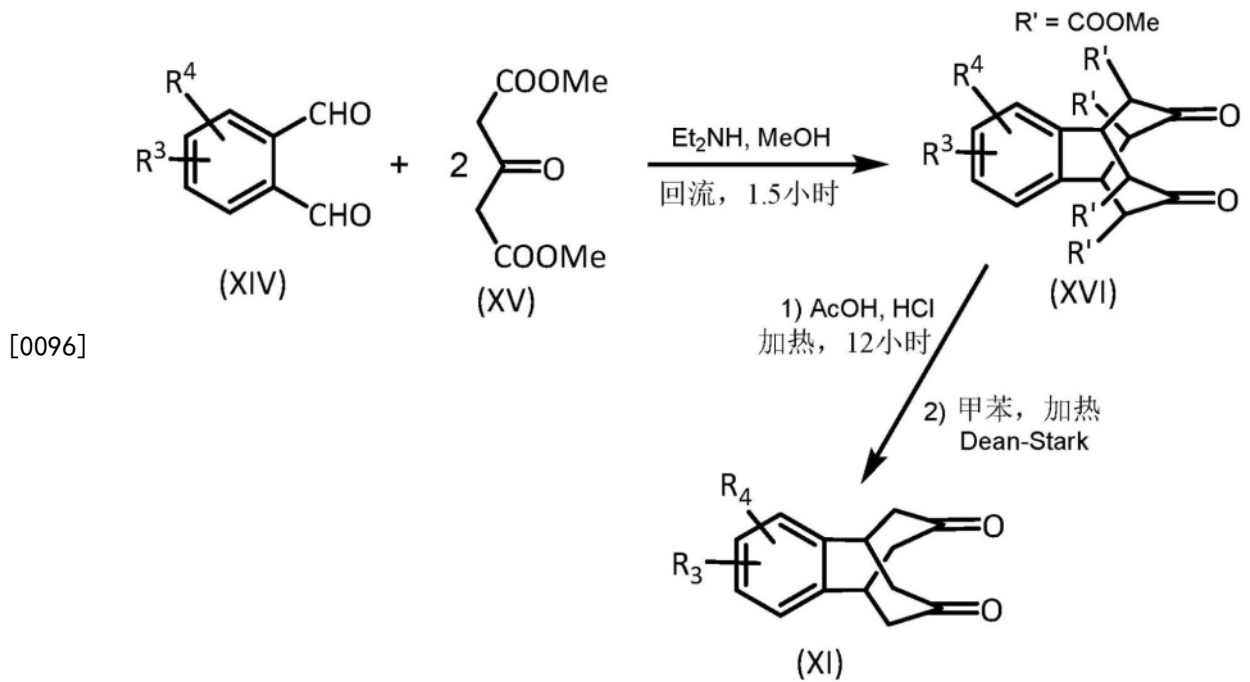
[0091] 取决于取代基 $G^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 的性质,式(II)的胺可以使用一系列不同的反应来获得,并且本领域中公开了一些式(II)的胺(参见例如,《生物有机和药物化学(Bioorg Med Chem.)》2010,18,46;《生物有机和药物化学》2012,20,942;《生物有机和药物化学》2014,22,2678;《生物有机和药物化学》2015,23,290)。

[0092] 当 $G^1$ 为 $\text{CH}_2$ 并且 $R^2$ 为OH时,式(IIa)的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:

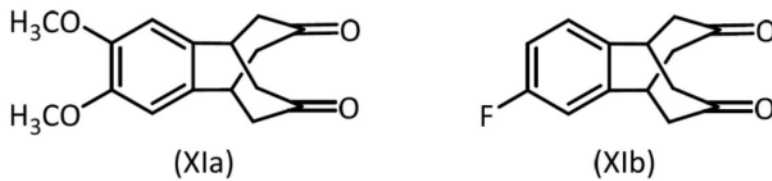


[0094] 可以通过在存在硫脲和乙酸的情况下将化合物(XIII)在乙醇中回流过夜来进行氯乙酰胺的脱保护步骤以产生最终的胺(IIa)。

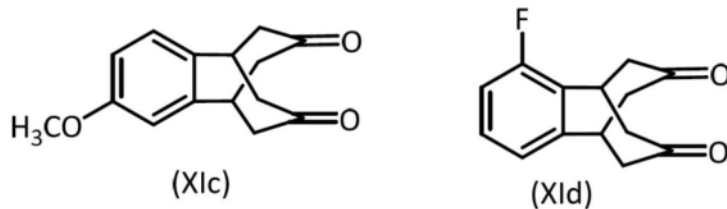
[0095] 当 $R^3=R^4=\text{H}$ 时,二酮(XI)是已知的化合物(《利比希化学纪事(Liebigs Ann Chem.)》1973;1839-1850)。通常,式(XI)的经取代的二酮可以根据下文所示出的反应方案由经取代的邻苯二甲醛(XIV)制备的。



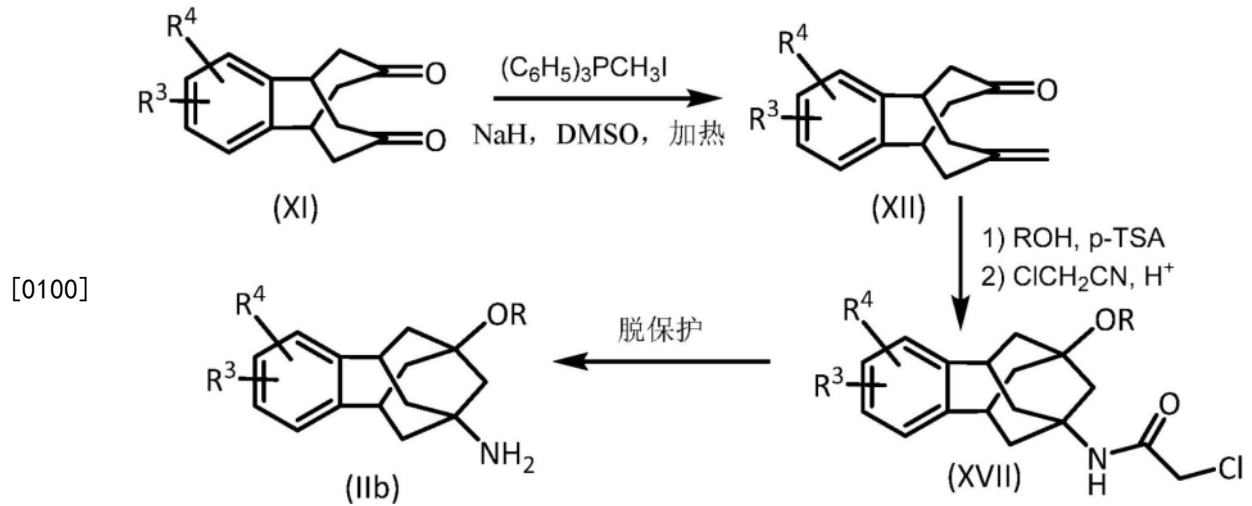
[0097] 从式 (XIV) 的经合适取代的邻苯二甲醛衍生物开始并且按照上文所示出的反应方案,也可以制备具有不同取代基的二酮 (XI),如下文所示出的取代基:



[0098]



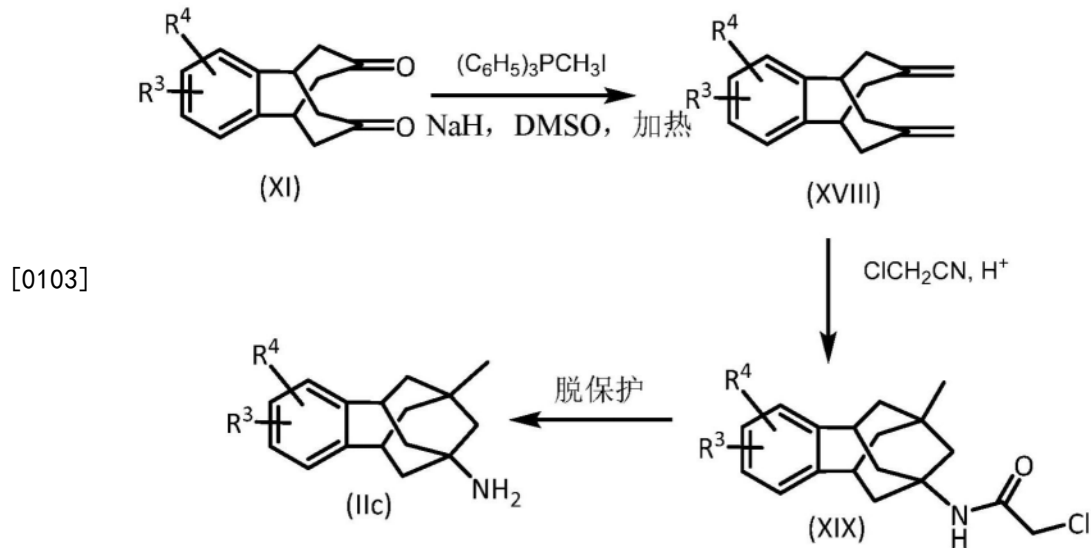
[0099] 当 $G^1$ 为 $\text{CH}_2$ 并且 $R^2$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基时,式 (IIb) 的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:



其中R为C<sub>1-6</sub>烷基

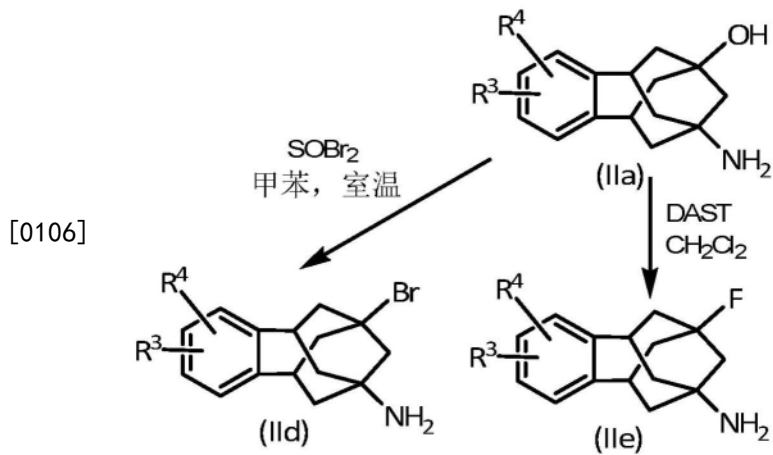
[0101] 可以通过在存在硫脲和乙酸的情况下将化合物 (XVII) 在乙醇中回流过夜来进行氯乙酰胺的脱保护步骤以产生最终的胺 (IIb)。

[0102] 当G<sup>1</sup>为CH<sub>2</sub>并且R<sup>2</sup>为甲基时,式 (IIc)的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:

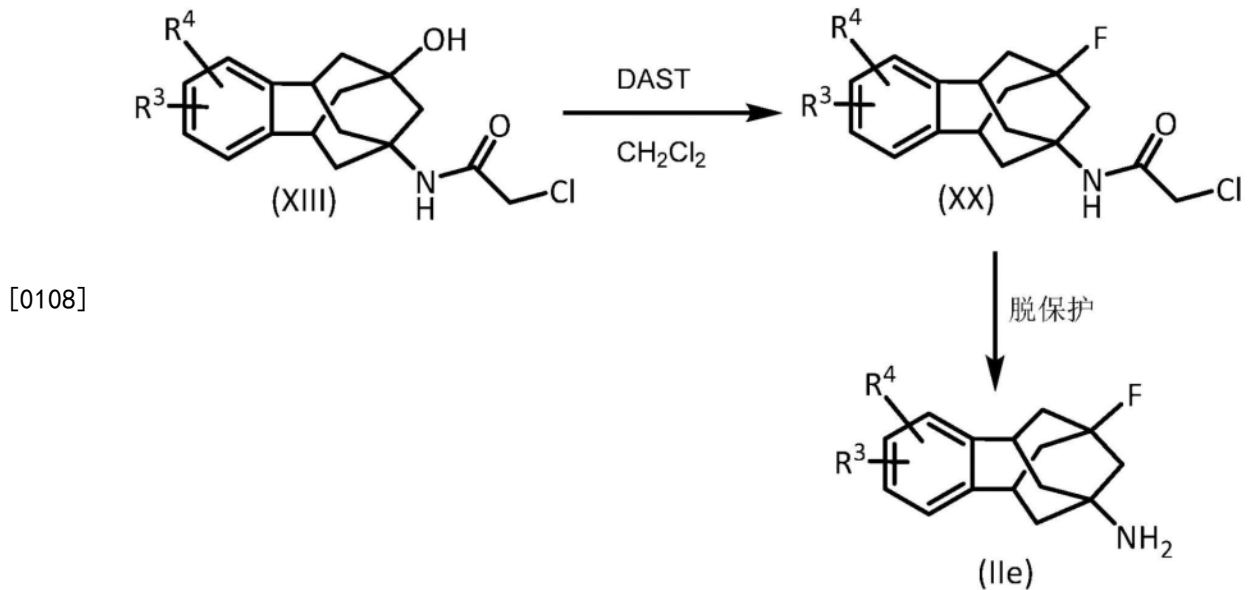


[0104] 可以通过在存在硫脲和乙酸的情况下将化合物 (XIX) 在乙醇中回流过夜来进行氯乙酰胺的脱保护步骤以产生最终的胺 (IIc)。

[0105] 当G<sup>1</sup>为CH<sub>2</sub>并且R<sup>2</sup>为溴或氟时,式 (IId) 和 (IIe) 的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:

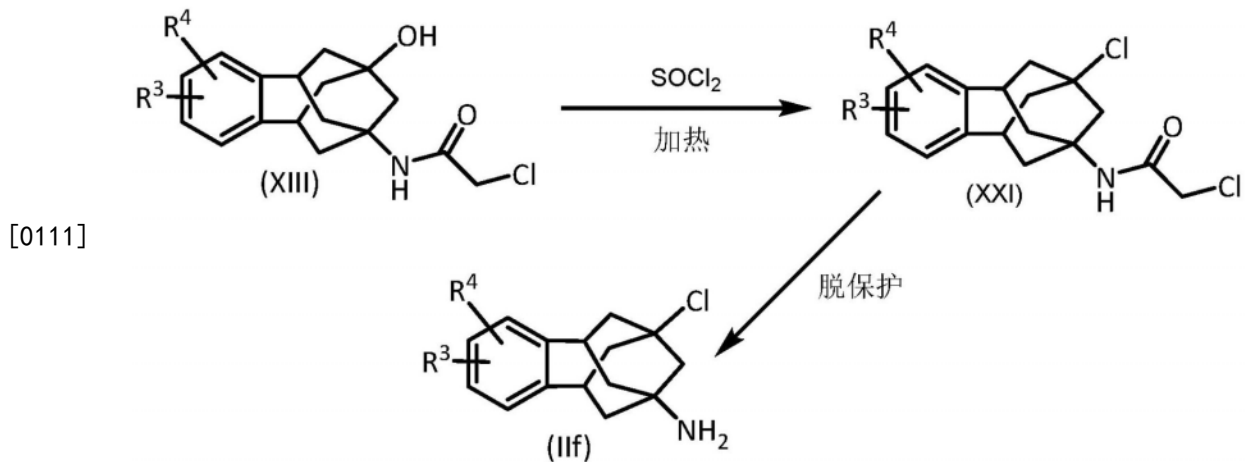


[0107] 可替代地, 胺 (IIe) 可以根据下面的方案从化合物 (XIII) 开始来获得:



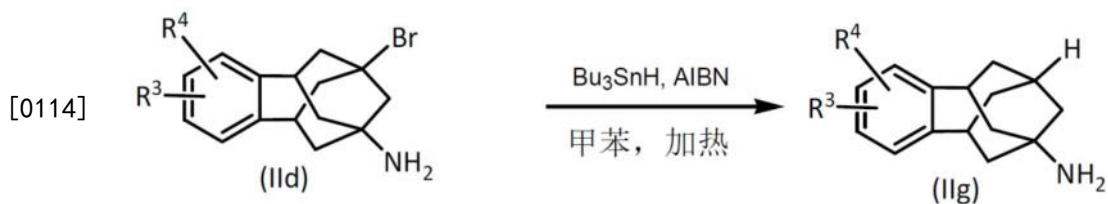
[0109] 可以通过在存在硫脲和乙酸的情况下将化合物 (XX) 在乙醇中回流过夜来进行氯乙酰胺的脱保护步骤以产生最终的胺 (IIe)。

[0110] 当G<sup>1</sup>为CH<sub>2</sub>并且R<sup>2</sup>为氯时, 式 (IIIf) 的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:

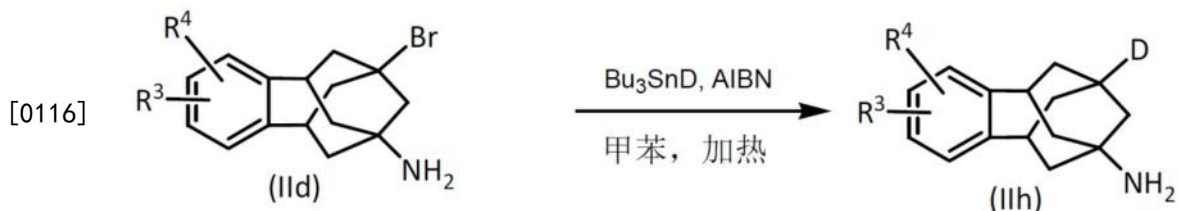


[0112] 可以通过在存在硫脲和乙酸的情况下将化合物 (XXI) 在乙醇中回流过夜来进行氯乙酰胺的脱保护步骤以产生最终的胺 (IIIf)。

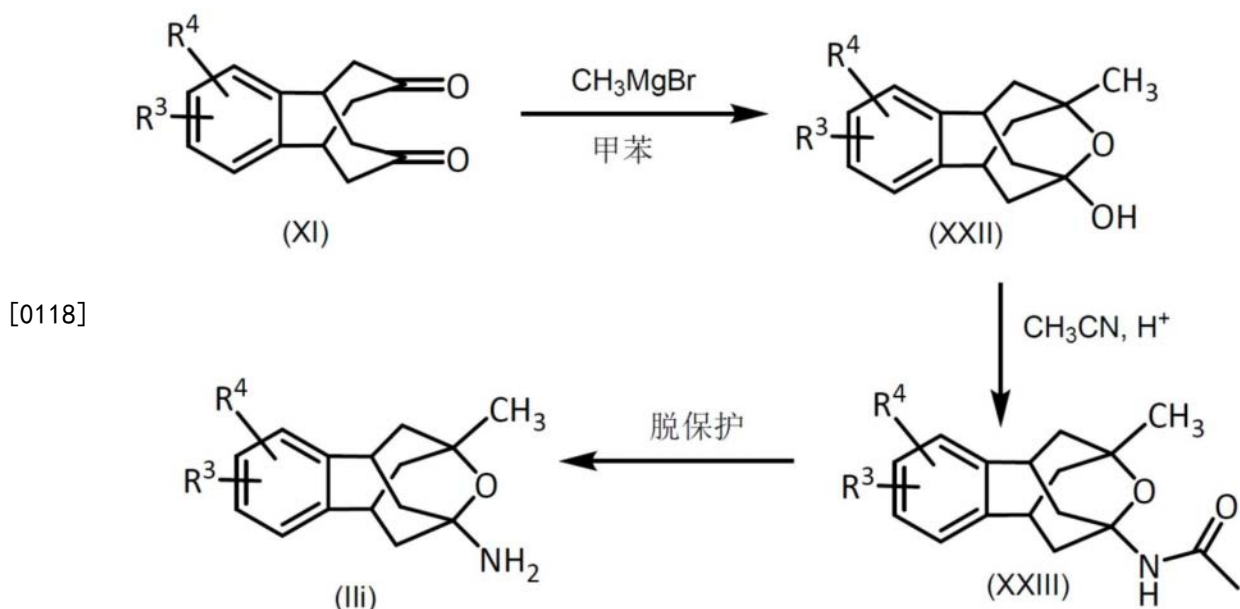
[0113] 当 $G^1$ 为 $CH_2$ 并且 $R^2$ 为氢时,式(IIg)的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:



[0115] 当 $G^1$ 为 $CH_2$ 并且 $R^2$ 为氘时,式(IIh)的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:

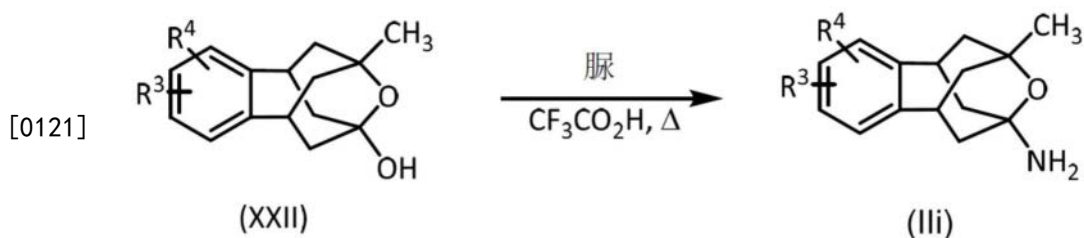


[0117] 当 $G^1$ 为O并且 $R^2$ 为甲基时,式(IIi)的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:

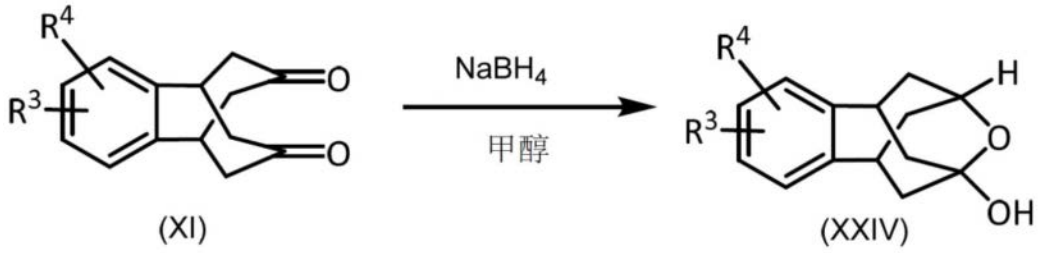


[0119] 可以通过将化合物(XXIII)在存在如《生物有机和药物化学》2010, 18, 46-57中针对 $R^3=R^4=H$ 所报道的浓缩HCl的情况下回流过夜来进行乙酰胺的脱保护步骤以产生最终的胺(IIi)。

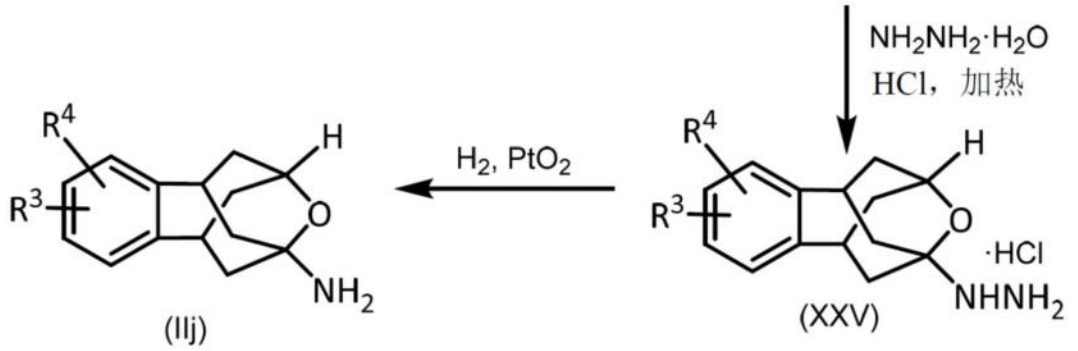
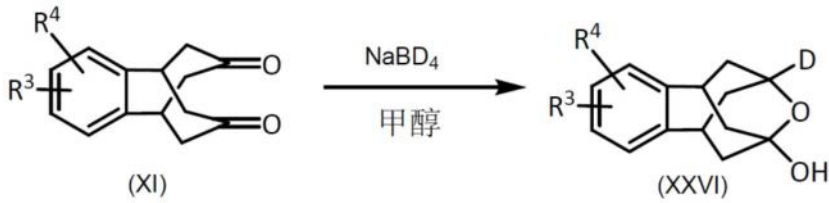
[0120] 可替代地,当 $G^1$ 为O并且 $R^2$ 为甲基时,式(IIi)的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:



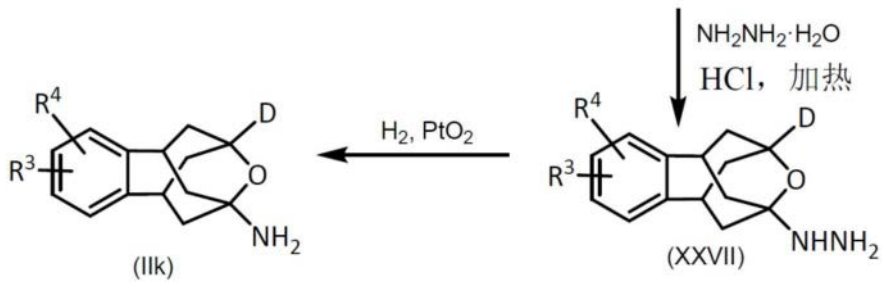
[0122] 当 $G^1$ 为O并且 $R^2$ 为氢时,式(IIj)的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:

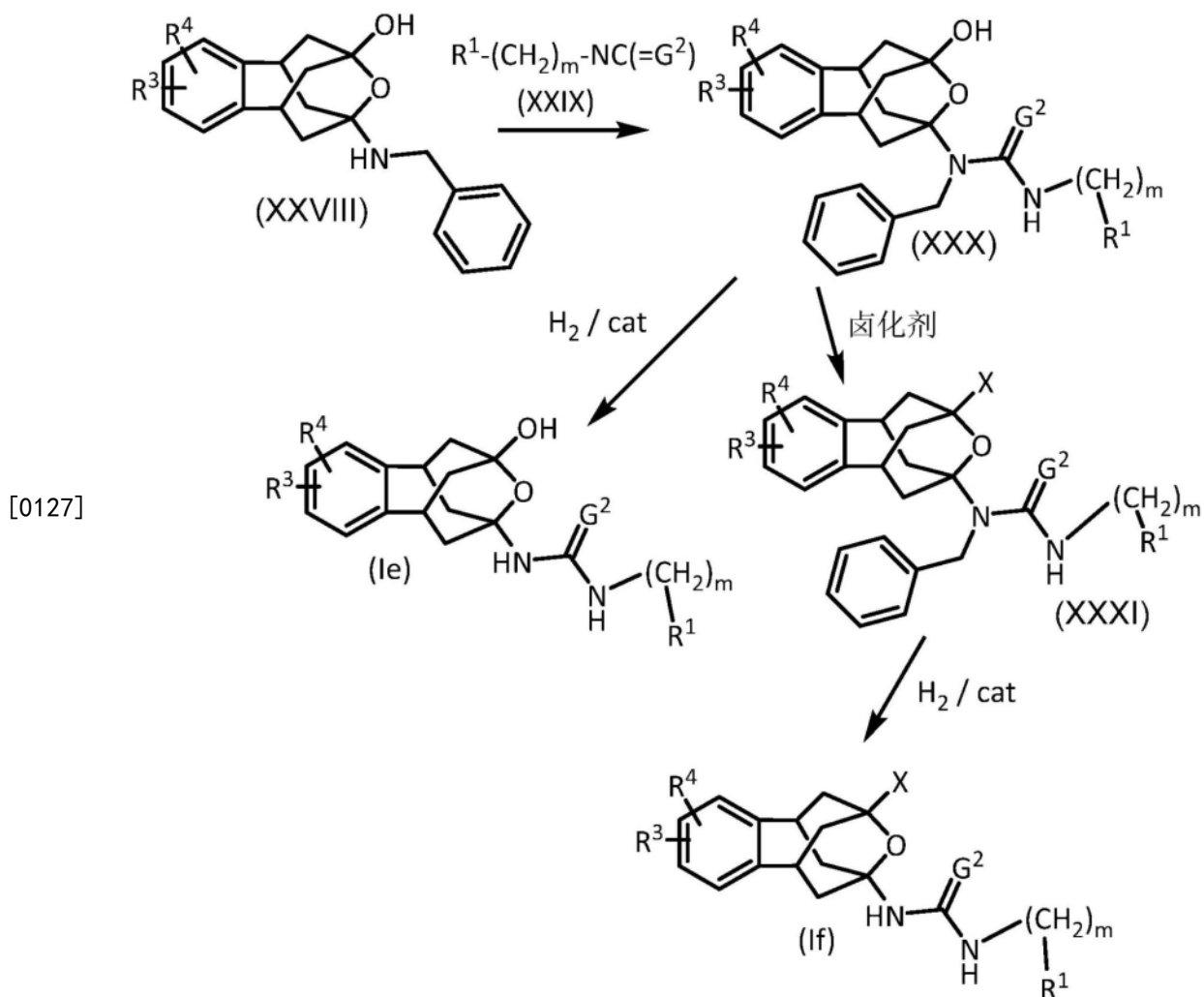


[0123]

[0124] 当 $G^1$ 为O并且 $R^2$ 为氘时,式(IIk)的胺可以根据下文所示出的反应方案来制备:

[0125]

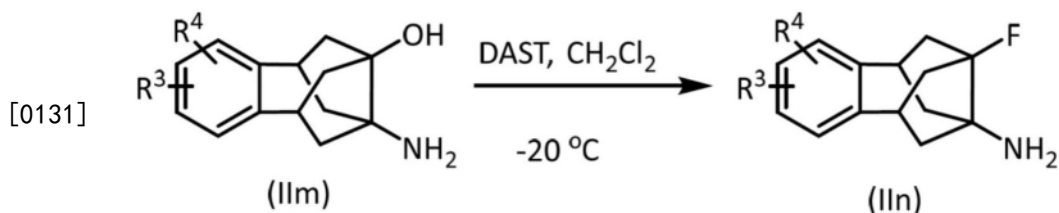
[0126] 当 $G^1$ 为O并且 $R^2$ 为卤素或羟基时,式(Ie)和(If)的化合物可以根据下文所示出的反应方案来制备:



[0128] 在第二步骤中,当X为氟时,使用(二乙氨基)三氟化硫(DAST)作为卤化剂将化合物(XXX)转化成化合物(XXXI),当X为氯时,卤化剂是 $\text{SOCl}_2$ ,并且当X为溴时,卤化剂是 $\text{SOBr}_2$ 。

[0129] 在专利申请DE 2 210 799 A1中描述了由化合物(XI)(针对 $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ )制备化合物(XXVIII)。其中描述的合成过程也可以用于制备其中 $\text{R}^3$ 和/或 $\text{R}^4$ 与氢不同的化合物。

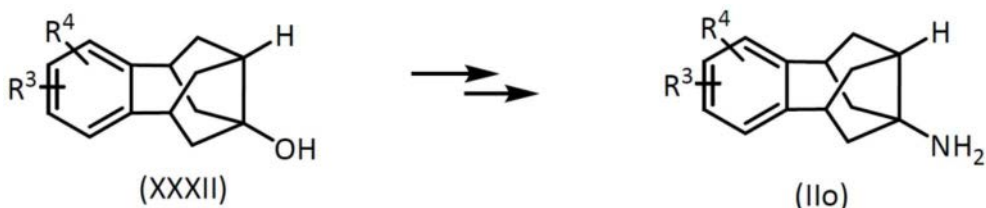
[0130] 当 $\text{G}^1$ 为键并且 $\text{R}^2$ 为氟时,式(IIn)的化合物可以根据下文所示出的反应方案来制备:



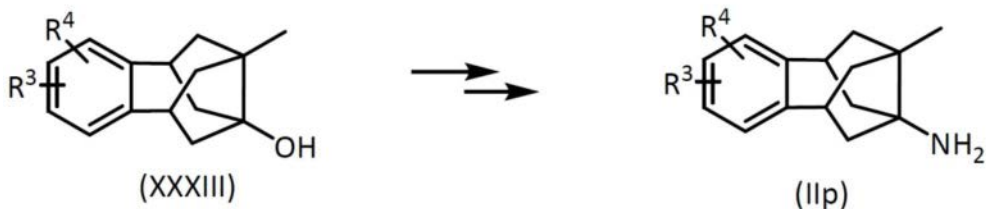
[0132] 化合物(IIIm)的制备(针对 $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ )在《利比希化学纪事》1995,523-535中进行了描述。其中描述的合成过程也可以用于制备其中 $\text{R}^3$ 和/或 $\text{R}^4$ 与氢不同的化合物。

[0133] 式(IIo)和(IIp)的化合物可以分别通过一个或多个众所周知的反应由化合物(XXXII)和(XXXIII)来制备。化合物(XXXII)和(XXXIII)是根据文献针对 $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ 所描述的方法(《利比希化学纪事》1973;1839-1850和《澳大利亚化学杂志(Aust J Chem.))》1983,36,2465-2472)由式(XI)的化合物合成的,这种方法也可以用于制备其中 $\text{R}^3$ 和/或 $\text{R}^4$ 与氢不同的

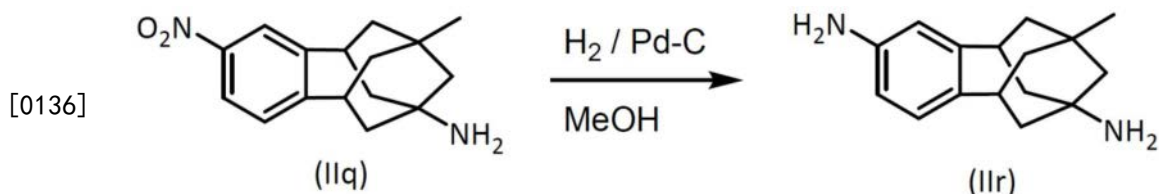
化合物。



[0134]



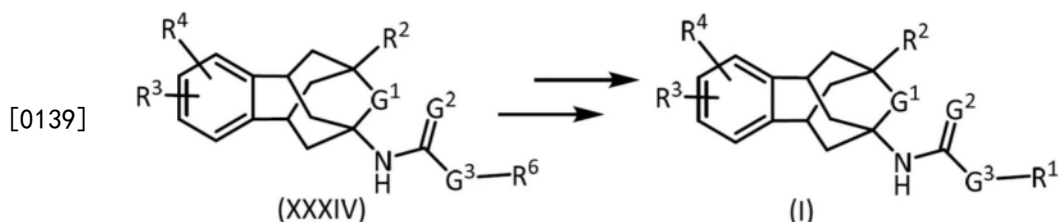
[0135] 通过用本领域技术人员已知的常规方法对基团 $R^3$ 和 $R^4$ 的性质进行修饰,也可以将一些式(II)的化合物转化成其它式(II)的化合物。作为实例,式(IIq)的化合物可以通过催化加氢转化成式(IIr)的化合物。



[0136]

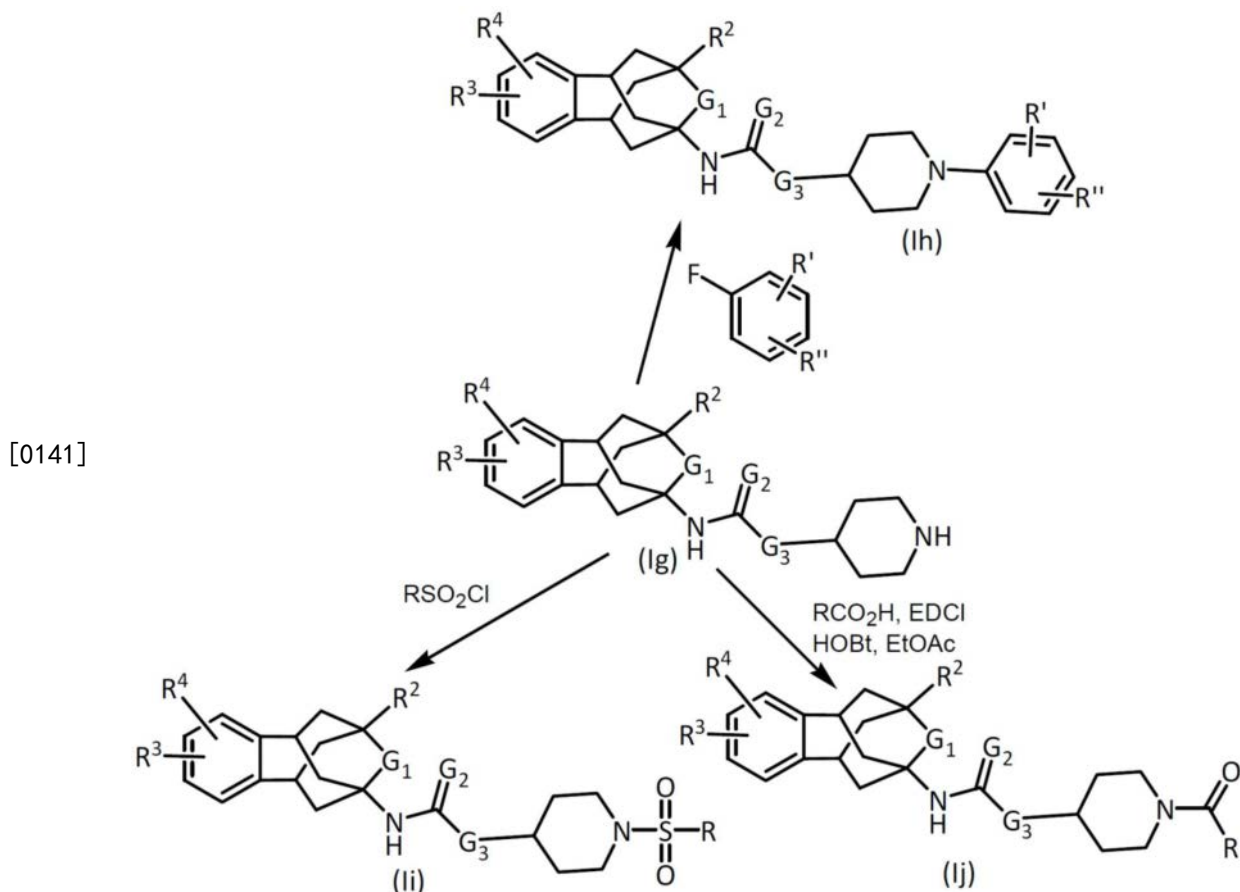
[0137] 值得一提的是,通过用本领域技术人员已知的常规方法对基团 $R^3$ 和 $R^4$ 的性质进行修饰,可以将本发明的一些式(I)的化合物转化成其它式(I)的化合物。作为实例,其中 $R^3$ 和 $R^4$ 为氢原子的式(I)化合物可以通过Friedel-Craft反应转化成其中一个 $R^3$ 和 $R^4$ 为氢且另一个为 $C_{1-6}$ 酰基的化合物。作为另一个实例,其中 $R^3$ 和/或 $R^4$ 为硝基的式(I)的化合物可以通过催化加氢转化成其中所述 $R^3$ 和/或 $R^4$ 为氨基的化合物。

[0138] 最后,值得一提的是,本发明的化合物也可以按照上文所解释的方法由式(XXXIV)的前体来制备,其中剩余部分(rest) $R^6$ 是剩余部分 $R^1$ 的前体(其通过一个或多个众所周知的反应转化成所述剩余部分 $R^1$ )。剩余部分 $R^6$ 也可以已经是基团 $R^1$ (其通过一个或多个众所周知的反应转化成另一个基团 $R^1$ )。



[0139]

[0140] 下文提供了所述合成策略的实例,其中基团 $R^6$ 是未经取代的哌啶基剩余部分并且 $R^1$ 是携带如权利要求中所定义的取代基的哌啶基剩余部分:



[0142] 使用 $K_2CO_3$ 和施加热量的无水DMSO进行化合物(Ig)的反应以产生化合物(Ih)。如所示出的( $RCO_2H$ 、EDCI、HOBt、EtOAc)或使用含 $RCOCl$ 和 $Et_3N$ 的DCM进行化合物(Ig)的反应以产生化合物(Ij)。

[0143] 除以上方案中所示出的三种衍生物之外,还可以从(Ig)中的未经取代的哌啶变为苄基哌啶。程序涉及哌啶(Ig)与苯甲醛和氰基硼氢化钠在乙酸/甲醇中的反应。

[0144] 如本文所使用的,术语亚甲基是指基团 $-(CH_2)-$ 。

[0145] 如本文所使用的,术语芳基是指可以是未经取代或经取代的芳族碳环。未经取代的芳基的非限制性实例是苯基和蒽基。

[0146] 如本文所使用的,术语卤素原子是指选自由以下组成的组的原子:氯、氟、溴和碘原子,优选地氟、氯或溴原子。术语卤代在用作前缀时具有相同的含义。

[0147] 如本文中所使用的,术语 $C_p$ 酰基是指连接到羰基( $CH_3-(CH_2)_{p-2}-CO-$ )的具有 $p-1$ 个碳原子的烷基。酰基的非限制性实例是乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0148] 如本文所使用的,术语 $C_q$ 烷基是指直链或支链烃基团( $C_qH_{2q+1}-$ )。烷基的非限制性实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和正己基。

[0149] 如本文所使用的,术语单- $C_r$ 烷基氨基是指连接到基团 $NH(C_r-烷基-NH-)$ 的 $C_r$ 烷基。单烷基氨基的非限制性实例是甲基氨基( $CH_3-NH-$ )、乙基氨基( $CH_3-CH_2-NH-$ )和正丙基氨基( $CH_3-CH_2-CH_2-NH-$ )。

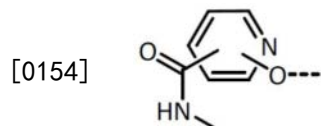
[0150] 如本文所使用的,术语二- $C_s$ 烷基氨基是指连接到基团 $N((C_s-烷基)_2-N-)$ 的两个烷基剩余部分,其中两个烷基剩余部分可以具有相同或不同数量的碳原子。二烷基氨基的非

限制性实例是二甲基氨基 $((\text{CH}_3)_2\text{NH}-)$ 、二乙基氨基 $((\text{CH}_3-\text{CH}_2)_2\text{N}-)$ 、乙基甲基氨基 $((\text{CH}_3)(\text{CH}_3-\text{CH}_2)\text{N}-)$ 和二正丙基氨基 $((\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{N}-)$ 。

[0151] 如本文所使用的,术语 $\text{C}_t$ 烷氧基是指连接到氧原子 $(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{t-1}-\text{O}-)$ 的直链或支链烷基。烷氧基的非限制性实例是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基,叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基和正己氧基。

[0152] 如本文所使用的,术语 $\text{C}_u$ 烷氧基羰基甲基是指连接到基团 $-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{u-1}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-)$ 的 $\text{C}_u$ 烷氧基剩余部分。烷氧基羰基甲基的非限制性实例是甲氧基羰基甲基和乙氧基羰基甲基。

[0153] 如本文所使用的,术语甲基氨基羰基吡啶氧基用于指基团:



[0155] 如本文所使用的,术语杂芳基是指含有碳、氢和一个或多个选自N、O和S的杂原子作为环的一部分的杂芳族环。所述基团可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代。杂芳基的非限制性实例是吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、吡唑基、恶唑基和噻唑基。

[0156] 如本文所使用的,术语饱和或部分不饱和的杂环基用于指包含碳、氢和一个或多个选自N、O和S的杂原子作为环的一部分的非芳族环。具体地,杂环基可以是单环或双环的。饱和杂环基的非限制性实例是哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基和哌嗪基。

[0157] 如本文所使用的,术语环烷基是指烃环基。所述环烷基可以具有单环或多环。环烷基的非限制性实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0158] 如本文所使用的,术语烷基磺酰基是指连接到磺酰基 $(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{v-1}-\text{SO}_2-)$ 的直链或支链烷基。烷基磺酰基的非限制性实例是甲基磺酰基 $(\text{CH}_3-\text{SO}_2-)$ 、乙基磺酰基 $(\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{SO}_2-)$ 和正丙基磺酰基 $(\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-)$ 。

[0159] 如本文所使用的,术语环烷基磺酰基是指连接到磺酰基的环烷基。环烷基磺酰基的非限制性实例是环丙基磺酰基、环丁基磺酰基、环戊基磺酰基和环己基磺酰基。

[0160] 如本文所使用的,术语芳基磺酰基是指连接到磺酰基的芳基。烷基磺酰基的非限制性实例是苯基磺酰基和萘磺酰基。

[0161] 如本文所使用的,术语吡啶羰基是指连接到羰基 $(\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CO}-)$ 的吡啶基。

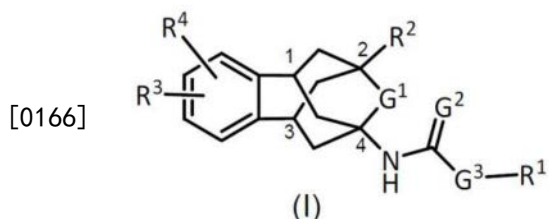
[0162] 如本文所使用的,术语苯基羰基是指连接到羰基 $(\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-)$ 的苯基。

[0163] 如本文所使用的,术语四氢吡喃羰基是指连接到羰基 $(\text{C}_5\text{H}_9\text{O}-\text{CO}-)$ 的四氢吡喃基。

[0164] 如本文所使用的,术语药学上可接受的盐是指在施用于患者时能够(直接或间接)提供如本文所描述的化合物的任何盐。例如,本文所提供的化合物的药学上可接受的盐是通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成的。通常,这些盐例如是通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适当的碱或酸在水中或有机溶剂中或者在两者的混合物中进行反应来制备的。通常,非水性介质像醚、乙酸乙酯、乙醇、2-丙醇或乙腈是优选的。酸加成盐的实例包含无机酸加成盐(例如,盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐)和有机酸加成盐(例如,乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐)。碱加成盐的实例包含无机盐(例如,钠盐、钾盐、钙盐和铵盐)和有机碱盐(例如,乙二胺、乙醇胺、N,

N-二烷基烯乙醇胺、三乙醇胺和碱性氨基酸盐)。

[0165] 如本文所使用的,术语立体异构体是指具有相同分子式和键合原子序列(组成)、但其原子在空间中的三维定向不同的分子。式(I)的化合物具有至少两个手性碳原子(在下文所描绘的式中标记为1和3),并且因此,所述化合物的几种立体异构体可以存在。式(I)涵盖所述立体异构体。



[0167] 在整个说明书和权利要求书中,词语“包括”和词语的变体并不旨在排除其它技术特征、添加剂、组分或步骤。此外,词语“包括”涵盖“由……组成”的情况。通过阅读说明书,本发明的另外的目的、优点和特征对于本领域技术人员来说将变得显而易见,或者可以通过本发明的实践来学习。通过说明的方式提供以下实例,并且它们并非旨在限制本发明。此外,本发明涵盖本文所描述的具体和优选实施例的所有可能组合。

[0168] 缩写:

[0169] 已贯穿本申请使用以下缩写:

- |        |                      |                              |
|--------|----------------------|------------------------------|
| [0170] | anh.:                | 无水                           |
| [0171] | AcOH:                | 乙酸                           |
| [0172] | AcCl:                | 乙酰氯                          |
| [0173] | AIBN:                | 偶氮二异丁腈                       |
| [0174] | Bis/Tris:            | 2-双(2-羟乙基)氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇 |
|        | BSA:                 | 牛血清白蛋白                       |
| [0175] | Bu <sub>3</sub> SnD: | 三丁基(氘)锡烷                     |
| [0176] | 计算值(Calcd):          | 计算值(calculated)              |
| [0177] | d:                   | 双峰                           |
| [0178] | DAST:                | 二乙基氨基三氟化硫                    |
| [0179] | Dec:                 | 分解                           |
| [0180] | DCM:                 | 二氯甲烷                         |
| [0181] | DMF:                 | N,N二甲基甲酰胺                    |
| [0182] | DMSO:                | 二甲基亚砷                        |
| [0183] | dq                   | 四峰的双峰                        |
| [0184] | dt                   | 三峰的双峰                        |
| [0185] | EDCI:                | 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺       |
|        | ESI:                 | 电喷射离子化                       |
| [0186] | Et <sub>2</sub> O:   | 乙醚                           |
| [0187] | Et <sub>3</sub> N:   | 三乙胺                          |
| [0188] | EtOAc:               | 乙酸乙酯                         |
| [0189] | EtOH:                | 乙醇                           |

- [0190] HOBt: 羟基苯并三唑
- [0191] h: 小时
- [0192] Hz 赫兹
- [0193] HRMS: 高分辨率质谱
- [0194] IR: 红外线
- [0195] m: 多峰
- [0196] MeOH: 甲醇
- [0197] mp: 熔点
- [0198] n-Bu: 正丁基
- [0199] NMR: 核磁共振
- [0200] NSAID: 非甾体抗炎药
- [0201] p-TSA: 对甲苯磺酸
- [0202] PHOME: 2-(3-苯基环氧乙烷-2-基)乙酸氧基(6-甲氧基萘-2-基)甲酯
- [0203] s: 单峰
- [0204] sEH: 可溶性环氧化物水解酶
- [0205] t: 三峰
- [0206] THF: 四氢呋喃
- [0207] TPPU: N-[1-(1-氧丙基)-4-哌啶基]-N'-[4-(三氟甲氧基)苯基]脲
- [0208] UV: 紫外线
- [0209] 实例
- [0210] 分析方法
- [0211] -用MFB 595010M Gallenkamp熔点设备在开放的毛细管中测定熔点。
- [0212] -在Perkin-Elmer Spectrum RX I分光光度计上(使用衰减全反射技术)或在分光光度计Nicolet Avatar 320FT-IR上运行红外(IR)光谱。将吸收值表达为波数( $\text{cm}^{-1}$ );仅给出显著的吸收带。
- [0213] -用Carlo Erba 1106型分析仪在IIQAB的微量分析服务处(CSIC,西班牙巴塞罗那)进行元素分析。
- [0214] -用预填充的RediSep Rf硅胶柱在CombiFlash Rf 150(Teledyne Isco)上进行制备型正相色谱法。用具有硅胶60F254(默克公司(Merck),参考号1.05554或西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich),参考号60805)的铝背衬板进行薄层色谱法,并用UV光、1% $\text{KMnO}_4$ 水溶液和/或碘使斑点可视化。
- [0215] -用LC/MSD TOF安捷伦科技公司(Agilent Technologies)光谱仪进行高分辨率质谱(HRMS)分析。
- [0216] -将分析级溶剂用于结晶,而将纯化合成溶剂用于反应、萃取和柱色谱法。
- [0217] -经过药理评估的所有新的化合物的分析样品的纯度通过元素分析证明为 $\geq 95\%$ 。
- [0218] 参考实例1:2-氟-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮。
- [0219] 在配备有冷凝器和磁力搅拌的圆底烧瓶中,制备4-氟邻苯二甲醛(3.08g,20mmol)和3-氧杂环丁二酸二甲酯(6.98g,40mmol)于MeOH(60mL)中的溶液。添加四滴二乙胺并将反

应回流加热1.5小时,将反应冷却,并再添加7滴二乙胺并将反应在4℃下储存过夜。在真空下过滤出沉淀物,并用冷的MeOH(4mL)洗涤,从而获得呈白色针状的2-氟-7,11-二氧化-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯-6,8,10,12-四羧酸四甲酯(3.05g)。将这个固体于冰醋酸(18mL)和浓缩HCl(5mL)中的溶液回流加热12小时。将溶剂在真空下除去,以获得固体。将这个固体于甲苯(50mL)中的溶液在Dean-Stark设备中回流加热16小时。将甲苯在真空下除去,以获得呈浅棕色固体的纯的2-氟-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(1.53g,33%总产率)。

[0220] mp 105-107℃。IR(NaCl盘):2923、2848、1710、1607、1593、1490、1428、1380、1346、1253、1208、1119、1074、985、944、865、806 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:233.0972,实测值:233.0967。

[0221] 参考实例2:2-甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮:

[0222] 从4-甲氧基邻苯二甲醛(10.2g,61.9mmol)、3-氧杂环丁二酸二甲酯(21.5g,124mmol)和二乙胺(28滴)于MeOH(380mL)中的溶液并按照参考实例1中所描述的程序获得2-甲氧基-7,11-二氧化-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯-6,8,10,12-四羧酸四甲酯(19.4g,66%产率)。从前文提到的四羧酸(250mg,0.5mmol)、浓缩HCl(0.4mL)和冰醋酸(1.4mL)并按照参考实例1中所描述的程序获得2-甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(125mg,98%产率)。

[0223] mp 157-158℃。IR(NaCl盘):2941、2910、2837、1701、1610、1585、1504、1431、1414、1370、1321、1300、1266、1166、1094、1033、989 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:245.1172,实测值:245.1180。

[0224] 参考实例3:2,3-二甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮:

[0225] 从4,5-二甲氧基邻苯二甲醛(6.54g,33.7mmol)、3-氧杂环丁二酸二甲酯(11.7g,67.4mmol)和二乙胺(19滴)于MeOH(130mL)中的溶液并按照参考实例1中所描述的程序获得2,3-二甲氧基-7,11-二氧化-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯-6,8,10,12-四羧酸四甲酯(6.84g,40%产率)。从前文提到的四羧酸(6.84g,13.5mmol)、浓缩HCl(10mL)和冰醋酸(35mL)并按照参考实例1中所描述的程序获得2,3-二甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(2.8g,76%产率)。

[0226] mp 236-237℃。IR(NaCl盘):2952、2840、1698、1605、1516、1467、1451、1416、1355、1336、1254、1221、1192、1162、1025、1002、880、811 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:275.1278,实测值:275.1279。

[0227] 参考实例4:1-氟-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮。

[0228] 从3-氟邻苯二甲醛(11.2g,73.6mmol)、3-氧杂环丁二酸二甲酯(25.6g,147mmol)和二乙胺(33滴)于MeOH(220mL)中的溶液并按照参考实例1中所描述的程序获得1-氟-7,11-二氧化-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯-6,8,10,12-四羧酸四甲酯(18.5g,54%产率)。从前文提到的四羧酸(18.5g,39.9mmol)、浓缩HCl(31mL)和冰醋酸(103mL)并按照参考实例1中所描述的程序获得1-氟-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(8.73g,94%产率)。

[0229] mp>150℃(dec.)。IR(NaCl盘):2940、2908、1701、1619、1585、1468、1421、1370、1303、1245、1222、1203、1072、1052、988、931、897、789、746 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>

$[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_2+\text{H}]^+$ 的计算值:233.0972,实测值:233.0976。

[0230] 参考实例5:2-氟-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯。

[0231] 在配备有磁力搅拌和氩气气氛的三颈圆底烧瓶中,将NaH(1.08g,60%纯度,27.0mmol)于无水DMSO(13.3mL)中的悬浮液在75℃下加热45分钟。将绿色悬浮液冷却到室温,并按顺序添加在无水DMSO(22mL)中稀释的碘化甲基三苯基磷(10.92g,27.0mmol)和在无水DMSO(50mL)中稀释的2-氟-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(1.53g,6.59mmol)。将所得混合物在90℃下加热过夜。将反应冷却并且倒入水(80mL)中。用己烷(4×80mL)萃取水层。将合并有机萃取物经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下浓缩。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈无色蜡的2-氟-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯(1.09,73%产率)。

[0232] mp 108-109℃。IR(NaCl盘):3072、2985、2921、2844、1639、1612、1592、1494、1451、1444、1363、1246、1162、1135、1095、1048、974、951、930、887、820、716、658、638、598、528 $\text{cm}^{-1}$ 。

[0233] 参考实例6:2-甲氧基-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯。

[0234] 由2-甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(4g,16.4mmol)并按照参考实例5中所描述的程序获得2-甲氧基-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯(1.5g,38%产率)。

[0235] mp 68-69℃。IR(NaCl盘):3068、2979、2911、2833、1639、1609、1580、1501、1464、1449、1431、1363、1313、1260、1203、1172、1152、1109、1034、955、929、889、851、809、661、613 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[ $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>的计算值:241.1587,实测值:241.1588。

[0236] 参考实例7:2,3-二甲氧基-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯。

[0237] 由2,3-二甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(2.8g,10.2mmol)并按照参考实例5中所描述的程序获得2,3-二甲氧基-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯(633mg,23%产率)。

[0238] mp 74-75℃。IR(NaCl盘):3068、2977、2913、2832、1639、1606、1515、1464、1450、1429、1414、1358、1342、1293、1261、1240、1225、1191、1173、1103、1023、956、931、889、804、634 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2+\text{H}$ ]<sup>+</sup>的计算值:271.1693,实测值:271.1688。

[0239] 参考实例8:1-氟-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯。

[0240] 由1-氟-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(4g,17.2mmol)并按照参考实例5中所描述的程序获得呈无色油的1-氟-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯(2.69g,69%产率)。

[0241] IR(NaCl盘):3071、2981、2921、2838、1639、1614、1583、1464、1446、1429、1365、1248、1046、991、935、919、895 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>的计算值:229.1387,实测值:229.1392。

[0242] 参考实例9:1-氟-7-亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯-11-酮

[0243] 在配备有磁力搅拌和氩气气氛的三颈圆底烧瓶中,将NaH(1.01g,60%纯度,25.2mmol)于无水DMSO(50mL)中的悬浮液在75℃下加热45分钟。将绿色悬浮液冷却到室温,并按顺序添加在无水DMSO(58mL)中稀释的碘化甲基三苯基磷(10.61g,25.33mmol)和在无

水DMSO (50mL) 中稀释的1-氟-5,6,8,9-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(4.72g, 20.3mmol, 来自参考实例4)。将所得混合物在90℃下加热过夜。将反应冷却并且倒入水(80mL)中。用己烷(5×80mL)萃取水层。将合并有机萃取物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 己烷/乙酸乙酯混合物)获得1-氟-7-亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯-11-酮(2.16, 55%产率)。

[0244] mp 96℃。IR (ATR): 2927、2913、2895、1688、1613、1583、1432、1406、1366、1247、1196、1104、1049、1034、1002、970、921、911、883、819、789、749、715、657cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>0</sub>O+H]<sup>+</sup>的计算值:231.1180, 实测值:231.1180。

[0245] 参考实例10:2-氯-N-(2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0246] 将2-氟-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯(1.09g, 4.77mmol)、氯乙腈(1.2mL, 19.1mmol)和乙酸(3.5mL)的悬浮液冷却到0℃,并逐滴添加浓缩H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.53mL, 28.6mmol)(T<10℃)。使混合物达到室温并搅拌过夜。将悬浮液添加到冰(20g),并在搅拌10分钟后,用DCM(3×15mL)萃取悬浮液。将合并有机层用NaOH 10N(1×25mL)洗涤,并用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得呈白色固体的2-氯-N-(2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(1.2g, 78%产率)。

[0247] mp 141-144℃。IR(NaCl盘): 3399、3313、3067、2944、2920、2851、1657、1607、1591、1518、1498、1451、1361、1345、1252、1179、1145、966、963、863、820cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClFNO+H]<sup>+</sup>的计算值:322.1368, 实测值:322.1370。

[0248] 参考实例11:2-氯-N-(2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0249] 由2-甲氧基-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯(1.5g, 6.24mmol)并按照参考实例10中所描述的程序获得2-氯-N-(2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(1.18g, 57%产率)。

[0250] mp 144-145℃。IR(NaCl盘): 3403、3304、3062、2997、2945、2905、2860、2838、1662、1609、1582、1528、1499、1454、1382、1361、1311、1267、1242、1198、1180、1154、1043、1013、955、873cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:334.1568, 实测值:334.1569。

[0251] 参考实例12:2-氯-N-(2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0252] 由2,3-二甲氧基-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯(498mg, 1.84mmol)并按照参考实例10中所描述的程序获得2-氯-N-(2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(501mg, 75%产率)。

[0253] mp 204-205℃。IR(NaCl盘): 3306、2941、2907、2861、2838、1666、1605、1516、1467、1452、1415、1381、1361、1345、1293、1252、1231、1191、1168、1092、1021、948、861、802cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:364.1674, 实测值:364.1674。

[0254] 参考实例13:2-氯-N-(1-氟-9-羟基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0255] 将1-氟-7-亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯-11-酮(2.06g,

8.94mmol)、氯乙腈(0.6mL,9.83mmol)于DCM(21mL)中的溶液冷却到0℃,并逐滴添加浓缩H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.75mL)(T<10℃)。使混合物达到室温并搅拌过夜。将悬浮液添加到冰(20g),并在搅拌10分钟后,用DCM(3×15mL)萃取悬浮液。将合并有机层用NaOH 10N(1×25mL)洗涤,并用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈白色固体的2-氯-N-(1-氟-9-氢基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(921mg,32%产率)。

[0256] mp 150℃。IR(ATR):3406、3272、3075、2926、2905、2850、1661、1561、1466、1443、1409、1362、1341、1311、1298、1243、1218、1158、1105、1037、991、974、891、884、791、734、679、625cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:324.1161,实测值:324.1162。

[0257] 参考实例14:2-氯-N-(1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0258] 由1-氟-7,11-二亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-5,9-丙苯并[7]轮烯(2.36g,10.36mmol)并按照参考实例10中所描述的程序获得2-氯-N-(1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(2.28g,68%产率)。通过从DCM中结晶获得分析样品。

[0259] mp 154-155℃。IR(NaCl盘):3402、3308、3073、2947、2911、2863、2840、1660、1613、1583、1529、1463、1363、1348、1312、1242、1186、1155、979、798、748cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClFNO+H]<sup>+</sup>的计算值:322.1368,实测值:322.1374。

[0260] 参考实例15:2-氯-N-(1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0261] 将2-氯-N-(1-氟-9-羟基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(611mg,1.89mmol)于DCM(10mL)中的溶液在丙酮浴中用干冰冷却到-30℃。然后,添加DAST(2.8mL,含1M的DCM,2.8mmol),并将反应混合物与干冰在丙酮浴中搅拌过夜。向所得溶液添加水(10mL),并用NaOH 1N将pH调整到约12。分离两层,用DCM(2×8mL)进一步萃取水相,并且将合并有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。从DCM/戊烷中结晶获得2-氯-N-(1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(420mg,68%产率)。

[0262] mp 180℃。IR(ATR):3276、3075、2964、2940、2901、2858、1671、1650、1552、1463、1442、1360、1317、1282、1242、1175、1143、1104、1066、1018、1004、979、929、901、887、865、799、746、737、696、662cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>NO+H]<sup>+</sup>的计算值:326.1118,实测值:326.1116。

[0263] 参考实例16:2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。

[0264] 将硫脲(25mg,0.32mmol)和冰醋酸(200μL)添加到2-氯-N-(2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(87mg,0.27mmol)于无水乙醇(5mL)中的溶液,并将混合物回流加热过夜。然后,将所得悬浮液回火到室温,添加水(5mL),并用5N NaOH溶液将pH调整到12。添加EtOAc(5mL),分离各相,并用另外的EtOAc(2×5mL)萃取水相。将合并有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得浅棕色油。通

过以下获得其盐酸盐:将过量的Et<sub>2</sub>O/HCl添加到胺于乙酸乙酯中的溶液,然后过滤所得米色沉淀物,从而获得2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(18mg,24%产率)。

[0265] mp>300°C (dec.)。IR(KBr盘):3200-2500(2983、2945、2917、2867)、2059、1612、1595、1501、1456、1444、1431、1379、1364、1302、1283、1256、1246、1186、1157、1143、1132、1030、1004、962、863、814cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN•2.6HCl,分析计算值:C 56.50,H 6.70,N 4.12。实测值:C 56.18,H 6.40,N 4.01。

[0266] 参考实例17:2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。

[0267] 由2-氯-N-(2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(1.10g,3.95mmol)并按照参考实例16中所描述的程序获得2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。通过从DCM/戊烷中结晶获得分析样品(779mg,81%产率)。

[0268] mp>250°C (dec.)。IR(KBr盘):3200-2500(2985、2942、2908)、2056、1735、1609、1582、1499、1449、1379、1364、1334、1305、1268、1252、1205、1170、1132、1103、1040、1001、954、869、849、815、756、692cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO+H]<sup>+</sup>的计算值:258.1852,实测值:258.1862。

[0269] 参考实例18:2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。

[0270] 由2-氯-N-(2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(436mg,1.2mmol)并按照参考实例16中所描述的程序获得2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(285mg,73%产率)。

[0271] mp>200°C (dec.)。IR(KBr盘):3200-2500(2993、2918、2831)、2047、1701、1606、1517、1451、1416、1386、1365、1327、1310、1291、1252、1237、1192、1174、1131、1098、1031、973、950、863、798、586、543cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:288.1958,实测值:288.1954。

[0272] 参考实例19:1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。

[0273] 由2-氯-N-(1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(1g,3.11mmol)并按照参考实例16中所描述的程序获得1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。通过从甲醇中结晶获得分析样品(521mg,59%产率)。

[0274] mp>200°C (dec.)。IR(KBr盘):3200-2500(2945、2717)、2060、1677、1608、1584、1511、1464、1390、1380、1366、1317、1303、1248、1214、1199、1165、1132、1071、1052、1032、1000、977、946、885、877、854、798、747、623cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN+H]<sup>+</sup>的计算值:246.1653,实测值:246.1649。

[0275] 参考实例20:2-氯-N-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0276] 向已知的2-氯-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(《生物有机和药物化学》2012,20,942)(3g,9.87mmol)于乙酸酐(10.5mL)中的冷(0℃)溶液小心地添加冰醋酸(1.6mL)和发烟硝酸(1.85mL)。使混合物达到室温并搅拌过夜。将获得的黄色溶液倒入冰水(20mL)中,并用DCM(3×40mL)萃取。将合并有机萃取物用水性2N NaOH(1×40mL)、水(1×40mL)和盐水(1×40mL)洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色残留物。纯化柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈白色固体的2-氯-N-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(2.92g,85%产率)。

[0277] mp 174℃。IR(KBr盘):3403、3288、3077、2946、2922、2847、1667、1607、1588、1520、1456、1409、1348、1229、1166、1136、1082、1051、1009、972、945、896、865、841、797、740、764、704、666cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>C1N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:349.1313,实测值:349.1313。

[0278] 参考实例21:9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。

[0279] 由2-氯-N-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(677mg,1.94mmol)并按照参考实例16中所描述的程序获得9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(443mg,74%产率)。

[0280] mp>225℃(dec.)。IR(KBr盘):3200-2500(2928、2641、2603、2535)、2066、1648、1612、1591、1522、1487、1458、1352、1304、1286、1256、1221、1181、1134、1088、1031、955、946、895、884、865、836、799、766cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:273.1598,实测值:273.1604。

[0281] 参考实例22:1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。

[0282] 由2-氯-N-(1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(382mg,1.17mmol)并按照参考实例16中所描述的程序获得1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(218mg,65%产率)。通过从甲醇中结晶获得分析样品。

[0283] mp>200℃(dec.)。IR(ATR):2980-2831(2950、2911、2867)、2703、2676、2559、2063、1611、1588、1509、1465、1445、1363、1321、1246、1194、1105、1095、1008、1002、988、967、903、888、860、801、743、673cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N+H]<sup>+</sup>的计算值:250.1402,实测值:250.1401。

[0284] 参考实例23:9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-2,7-二胺二盐酸盐。

[0285] 向胺9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺(201mg,0.738mmol)于甲醇(25mL)中的溶液添加木炭上的Pd(68.6mg,目录号10% Pd),并将所得悬浮液在室温下在1atm的H<sub>2</sub>下氢化48小时。将黑色悬浮液过滤,并将溶剂在真空下通过浓缩去除,以获得呈棕色固体的9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-2,7-二胺(130mg,89%产率)。通过以下获得其二盐酸盐:向二胺于

甲醇中的溶液添加过量的Et<sub>2</sub>O/HCl,然后过滤所得棕色沉淀物。

[0286] mp 294-295°C。IR(KBr盘):3200-2500(3024、2912、2847、2588)、1994、1598、1502、1454、1381、1365、1303、1261、1173、1131、1021、957、877、827、576、473cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>·3.4HCl,分析计算值:C 52.46,H 6.99,N 7.65。实测值:C 52.64,H 7.18,N 7.43。

[0287] 参考实例24:2-氯-N-(2-羟基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0288] 在0°C下向N-(2-氨基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-氯乙酰胺(999mg,3.10mmol)于H<sub>2</sub>O(5mL)和浓缩HCl(5mL)中的溶液逐滴添加亚硝酸钠(427mg,6.21mmol)于H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液。向所得溶液添加含CuCl(652mg,6.56mmol)的浓缩HCl(3mL),并在10分钟内对气体溢出进行观察。将所得溶液加热到60°C持续90分钟,然后冷却到室温,在H<sub>2</sub>O(60mL)中稀释,并用DCM(4×90mL)萃取。将合并有机萃取物用饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得深绿色固体。纯化柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈白色固体的2-氯-N-(2-羟基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(78mg,9%产率)。

[0289] mp 98-100°C。IR(NaCl盘):3300-2700(3266、3186、3118、2966、2942、2916、2861)、2175、1590、1568、1504、1451、1426、1376、1356、1309、1267、1161、1130、1081、1058、827、804cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI-m/z[M-H]<sup>-</sup>[C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>的计算值:318.1266,实测值:318.1272。

[0290] 参考实例25:2-羟基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。

[0291] 由2-氯-N-(2-羟基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(72mg,0.23mmol)并按照参考实例16中所描述的程序获得2-羟基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(42mg,67%产率)。通过从甲醇/乙醚中结晶获得分析样品。

[0292] mp 183-185°C。对于C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO·1.7HCl·1H<sub>2</sub>O,分析计算值:C 59.43,H 7.70,N 4.33。实测值:C 59.63,H 7.44,N 4.77。

[0293] 参考实例26:N-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0294] 向已知的(《四面体通讯(Tetrahedron Lett.)》1987,28,1585-1588)N-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(2.68g,9.93mmol)于乙酸酐(10.6mL)中的冷溶液(0°C)小心地添加冰醋酸(1.6mL)和发烟硝酸(1.86mL)。使混合物达到室温并搅拌过夜。将获得的黄色溶液倒入冰水(20mL)中,并用DCM(3×40mL)萃取。将合并有机萃取物用水性2N NaOH(1×40mL)、水(1×40mL)和盐水(1×40mL)洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色残留物。纯化柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈白色固体的N-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(1.88g,60%产率)。

[0295] mp 174-176°C。IR(NaCl盘):3398、3301、3201、3063、2943、2917、2863、1653、1588、1523、1455、1346、1322、1304、1268、1245、1217、1166、1141、1124、1081、1037、1010、945、893、865、838、798、763、740、701cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:

315.1703, 实测值: 315.1714。

[0296] 参考实例27: N-(2-氨基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0297] 在纯化柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 己烷/乙酸乙酯混合物)后由N-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(2.64g, 8.41mmol)、含 $\text{PtO}_2$ (258mg)的无水EtOH并按照参考实例23中所描述的的程序获得N-(2-氨基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(1.9g, 80%产率)。

[0298] mp 112-113°C。IR(NaCl盘): 3432、3324、3224、3056、3004、2938、2903、2856、2835、1651、1618、1546、1507、1447、1362、1344、1300、1262、1194、1164、1136、1065、862、735、701 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[ $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>的计算值: 285.1961, 实测值: 285.1972。

[0299] 参考实例28: N-(2-氯-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0300] 由含N-(2-氨基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺盐酸盐(1.04g, 3.25mmol)的 $\text{H}_2\text{O}$ (6mL)和浓缩HCl(6mL)、含亚硝酸钠(448mg, 6.5mmol)的 $\text{H}_2\text{O}$ (2mL)、溶解于浓缩HCl溶液(3mL)中的CuCl(691mg, 6.99mmol)并按照参考实例24中所描述的的程序获得N-(2-氯-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(210mg, 21%产率)。

[0301] mp 190-191°C。IR(NaCl盘): 3301、3196、3071、2921、2855、1651、1594、1549、1487、1454、1414、1364、1343、1308、1281、1263、1211、1139、1109、1012、950、875、820 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>的计算值: 304.1463, 实测值: 304.1460。

[0302] 参考实例29: 2-氯-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐。

[0303] 将N-(2-氯-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(190mg, 0.63mmol)、浓缩HCl(4mL)、 $\text{H}_2\text{O}$ (8mL)和异丙醇(6mL)的混合物在回流下搅拌4天。将溶液冷却, 并将异丙醇在真空下浓缩。用EtOAc(3×8mL)萃取水相, 并且然后用5N NaOH的溶液进行碱化。用另外的EtOAc(3×10mL)萃取碱水溶液, 经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 以获得黄色油。纯化柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 己烷/乙酸乙酯混合物)获得2-氯-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺。通过以下获得其盐酸盐: 向胺于EtOAc中的溶液添加过量的 $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ (10mg, 5.5%产率)。

[0304] mp > 250°C。IR(KBr盘): 3200-2500(2990、2950、2916、2861)、2058、1597、1570、1509、1488、1454、1416、1380、1365、1302、1217、1155、1133、1093、1032、1000、948、875、820、771、673 $\text{cm}^{-1}$ 。对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN} \cdot 1.35\text{HCl}$ , 分析计算值: C 61.79, H 6.95, N 4.50。实测值: C 61.70, H 6.78, N 4.93。

[0305] 参考实例30: 5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-基甲磺酸酯。

[0306] 向5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-醇(1.19g, 5.97mmol)于吡啶(9mL)中的溶液(如《利比希化学纪事》1973:1839-1850中所报道的制备)缓慢地添加甲磺酰氯(2.32mL, 29.28mmol), 在室温下搅拌。然后将混合物在120°C下加热5小时。冷却后, 添加碎冰(100g)并用DCM(5×40mL)萃取混合物。将合并有机相用2N HCl(2×

40mL)、H<sub>2</sub>O(2×40mL)、饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>(2×40mL)洗涤,并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在过滤并在减压下去除溶剂之后,分离出呈深色油的5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-基甲磺酸酯(1.32g,80%产率),其无需进一步纯化即可用于下一个步骤。

[0307] IR(NaCl盘):3060、3010、2934、2857、1488、1451、1341、1232、1175、1145、1102、1046、1012、992、966、923、853、800、753cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>的计算值:296.1315,实测值:296.1318。

[0308] 参考实例31:7-碘-5,6,7,8,9,10-六氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯。

[0309] 将H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(99%,135g)、5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-基甲磺酸酯(1.32g,4.75mmol)和NaI(63g,420mmol)的混合物在150℃下搅拌6小时。冷却后,将H<sub>2</sub>O(150mL)缓慢添加到混合物。将所得紫色溶液用DCM(4×80mL)萃取,并将合并有机相用10%水性硫代硫酸钠(1×100mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空下去除溶剂,以获得呈白色固体的7-碘-5,6,7,8,9,10-六氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯(1.39g,95%)。

[0310] mp 132-133℃。IR(NaCl盘):3052、3013、2950、2892、2852、1490、1447、1304、1278、1232、1215、1095、1046、1032、967、830、778、755cm<sup>-1</sup>。GC-MS(EI):310[(M)<sup>+</sup>,2],183[(M-I)<sup>+</sup>,100],141(73),129(23),128(15)。

[0311] 参考实例32:5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-甲酸。

[0312] 向7-碘-5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯(2.03g,6.5mmol)于干燥和脱气的甲苯(20mL)中的溶液中添加甲基乙二酰氯(2.39g,19.5mmol)和双(三丁基锡)(4.5g,7.8mmol)。将混合物在石英反应器中在氩气气氛下用125W Hg的灯辐照20小时。然后,在0℃下将DCM(15mL)、甲醇(0.6mL)和三乙胺(1.2mL)依次添加到反应混合物,并在真空下浓缩,以获得深色油(3.99g)。将这个油于KOH的40%甲醇溶液(50mL)中的溶液加热至回流2小时。添加水(50mL),并且将反应回流3小时。使反应混合物冷却到室温,并在真空下去除甲醇。将水(40mL)添加到残留物,并将水层用DCM(4×50mL)洗涤。之后,将水相用浓缩HCl酸化直到pH=1,并用DCM(4×50mL)萃取。将有机萃取物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得呈棕色固体的5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-甲酸(555mg,37%总产率)。通过从DCM/戊烷中结晶获得酸的分析样品。

[0313] mp 188-189℃。IR(NaCl盘):3300-2800(3065、3011、2946、2858)、1690、1488、1450、1410、1318、1290、1231、1218、1092、1052、1038、941cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI-m/z[M-H]<sup>-</sup>[C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>的计算值:227.1078,实测值:227.1078。

[0314] 参考实例33:5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-胺盐酸盐。

[0315] 向5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-甲酸(90mg,0.39mmol)于甲苯(1.2mL)中的溶液添加Et<sub>3</sub>N(73μL,0.53mmol)和叠氮磷酸二苯酯(159mg,0.58mmol),并回流加热3小时。将混合物冷却,并用1N HCl(10×2mL)洗涤。此后,向有机层添加6N HCl(1.6mL),并将悬浮液回流加热24小时。然后,将反应混合物冷却到室温,并将两相分离。用乙酸乙酯(3×3mL)萃取水相。将合并有机相用5N NaOH(3×10mL)洗涤,并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-胺。通过以下获得其盐酸盐:向胺于甲醇中的溶液添加过量的含HCl的甲醇。将甲

醇在减压下去除,以获得呈棕色固体的5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-胺盐酸盐(35mg,45%产率)。通过从甲醇/乙醚中结晶获得分析样品。

[0316] mp>250°C (dec)。IR (KBr盘): 3100-2500 (2943、2881)、2043、1622、1598、1501、1448、1336、1246、1089、1057、1028、952、769、749、614 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup> [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N+H]<sup>+</sup>的计算值:200.1434,实测值:200.1432。

[0317] 实例34: (9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)氨基甲酸对甲苯酯。

[0318] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(250mg,0.95mmol)于DCM(2mL)中的溶液添加氯甲酸对甲苯酯(194mg,1.14mmol)和Et<sub>3</sub>N(287mg,2.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且然后将溶剂在真空下蒸发。将残留物溶解于EtOAc(30mL)和水(20mL)中,并分离各相。用另外的EtOAc(2×30mL)萃取水相。将合并有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得300mg的黄色胶。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈白色固体的(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)氨基甲酸对甲苯酯(46mg,14%产率)。

[0319] mp 114-115°C。IR (NaCl盘): 3330、3018、2944、2919、2854、1744、1591、1531、1502、1452、1379、1362、1345、1255、1214、1198、1167、1137、1069、1042、1014、987、948、900、825、757 $\text{cm}^{-1}$ 。对于C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>·0.3C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>·0.05CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,分析计算值:C 79.22,H 7.99,N 3.62。实测值:C 79.23,H 7.88,N 3.45。

[0320] 实例35:1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)硫脲。

[0321] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(250mg,0.95mmol)于DCM(2mL)中的溶液添加1-异硫氰基-4-(三氟甲基)苯(193mg,0.95mmol)和Et<sub>3</sub>N(287mg,2.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且然后将溶剂在真空下蒸发。将残留物溶解于EtOAc(30mL)和水(20mL)中,并分离各相。用另外的EtOAc(2×30mL)萃取水相。将合并有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得369mg的黄色固体。将产物用Et<sub>2</sub>O洗涤,以获得呈白色固体的1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)硫脲(188mg,46%产率)。

[0322] mp 158-159°C。IR (NaCl盘): 3283、2911、2834、1615、1532、1493、1454、1422、1324、120、1166、1124、1067、1015、948、909、837、759、732、697、665 $\text{cm}^{-1}$ 。对于C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S,分析计算值:C 66.96,H 5.85,N 6.51。实测值:C 66.79,H 5.95,N 6.37。

[0323] 实例36:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲。

[0324] 向5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺盐酸盐(180mg,0.69mmol)于DCM(3mL)中的溶液和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(2mL)添加三光气(102mg,0.34mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮盐酸盐(122mg,0.68mmol)和Et<sub>3</sub>N(139mg,1.37mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,用另外的DCM(10mL)稀释,并用2N NaOH溶液(2×10mL)洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色残留物

(206mg)。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲(135mg, 49%产率)。通过从热EtOAc(112mg)中结晶获得分析样品。

[0325] mp 208-209°C。IR(NaCl盘): 3357、3054、3012、2969、2926、2853、1646、1611、1546、1492、1450、1358、1324、1268、1222、1156、1101、1088、1035、1212、991、947、918、900、866、829、760、733、699 $\text{cm}^{-1}$ 。对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ , 分析计算值: C 69.49, H 7.86, N 10.57。实测值: C 69.47, H 7.92, N 10.38。

[0326] 实例37: 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲。

[0327] 向1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺盐酸盐(300mg, 1.19mmol)于DCM(7mL)中的溶液和饱和的水性 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(7mL)添加三光气(130mg, 0.44mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟, 并且然后将两相分离, 并将有机相用盐水(10mL)洗涤, 经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下蒸发, 以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮盐酸盐(203mg, 1.43mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (292mg, 2.88mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 用另外的DCM(10mL)稀释, 并用2N NaOH溶液( $2 \times 10\text{mL}$ )洗涤。将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 以获得黄色残留物(400mg)。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲(50mg, 49%产率)。

[0328] mp 200-202°C。IR(NaCl盘): 3347、3065、3016、2922、1645、1624、1548、1492、1451、1436、1362、1323、1268、1230、1211、1196、1109、1073、1022、980、967 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ [ $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$ ] $^+$ 的计算值: 384.2282, 实测值: 384.2285。

[0329] 实例38: 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0330] 向5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺盐酸盐(180mg, 0.69mmol)于DCM(3mL)中的溶液和饱和的水性 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(2mL)添加三光气(102mg, 0.34mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟, 并且然后将两相分离, 并将有机层用盐水(5mL)洗涤, 经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下蒸发, 以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮盐酸盐(122mg, 0.68mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (138mg, 1.36mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 用另外的DCM(10mL)稀释, 并用2N NaOH溶液( $2 \times 10\text{mL}$ )洗涤。将有机物经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 以获得黄色油(232mg)。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(143mg, 53%产率)。通过从热EtOAc(113mg)中结晶获得分析样品。

[0331] mp 206-207°C。IR(NaCl盘): 3359、3065、3016、2938、2906、2860、1644、1620、1555、1493、1452、1360、1344、1319、1267、1228、1212、1136、1090、1049 $\text{cm}^{-1}$ 。对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.21$ 乙酸乙酯, 分析计算值: C 71.91, H 8.45, N 10.06。实测值: C 71.73, H 8.43, N 10.27。

[0332] 实例39: 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-羟基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0333] 向1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(192mg, 1.35mmol)于DCM(4mL)中的溶液和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)添加三光气(200mg, 0.68mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加9-氨基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-醇盐酸盐(300mg, 1.14mmol),然后添加Et<sub>3</sub>N(228mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, DCM/甲醇混合物)获得呈灰色固体的1-(1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(19mg, 4.2%产率)。

[0334] mp 222-223°C。IR(NaCl盘): 3313、2921、2852、1733、1716、1646、1621、1557、1542、1506、1490、1472、1455、1358、1336、1318、1300、1265、1231、1204、1134、1104、1053cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.2C<sub>5</sub>H<sub>12</sub> · 0.9H<sub>2</sub>O,分析计算值:C 67.33, H 8.29, N 9.81。实测值:C 67.25, H 8.15, N 9.72。

[0335] 实例40:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0336] 向9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺(300mg, 1.23mmol)于DCM(4.5mL)中的溶液和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)添加三光气(183mg, 0.61mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机物用盐水(5mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(210mg, 1.47mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得白色胶(521mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(148mg, 30%产率)。通过从热EtOAc(119mg)中结晶获得分析样品。

[0337] mp 212-213°C。IR(NaCl盘): 3358、2930、2847、1646、1617、1555、1495、1451、1356、1319、1266、1228、1094、1075、972、849、755、735cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.15EtOAc,分析计算值:C 69.56, H 8.12, N 9.89。实测值:C 69.63, H 8.28, N 8.86。

[0338] 实例41:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0339] 向9-氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺(143mg, 0.53mmol)于DCM(4mL)中的溶液和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(2mL)添加三光气(78mg, 0.26mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(90mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得黄色胶(259mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, DCM/甲醇混合物)获得1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(180mg, 85%产率)。通过从热DCM(57mg)中结晶获得分析样品。

[0340] mp 228-229°C。IR(NaCl盘): 3357、2927、2856、1643、1618、1553、1494、1451、1358、

1340、1316、1267、1227、1207、1134、1097、1042、1004 $\text{cm}^{-1}$ 。对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0.15\text{C}_5\text{H}_{12} \cdot 0.62\text{H}_2\text{O}$ ，分析计算值：C 67.59, H 7.91, N 9.96。实测值：C 67.61, H 7.93, N 8.94。

[0341] 实例42:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-氯-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0342] 向9-氯-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(150mg, 0.53mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加饱和的水性 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(3mL)和三光气(58mg, 0.20mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(90mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得白色固体(204mg)。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-氯-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(115mg, 55%产率)。

[0343] mp 209-210 $^\circ\text{C}$ 。IR(NaCl盘): 3358、3019、2926、2855、1644、1619、1556、1494、1452、1358、1319、1301、1268、1228、1206、1135、1090、1050、991、969、947、802、761、735 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2+\text{H}$ ]<sup>+</sup>的计算值: 416.2099, 实测值: 416.2100。

[0344] 实例43:4-(((1r,4r)-4-(3-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)脲基)环己基)氧基)苯甲酸。

[0345] 向5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺盐酸盐(200mg, 0.76mmol)于DCM(3.5mL)中的溶液和饱和的水性 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(2.2mL)添加三光气(113mg, 0.38mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)苯甲酸盐(206mg, 0.76mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (153mg, 1.52mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将所得悬浮液蒸发以获得白色固体,将所述白色固体悬浮于DCM(20mL)中并用2N HCl溶液(2 $\times$ 10mL)洗涤。将所得有机悬浮液过滤,以获得白色固体(200mg, 54%产率)。

[0346] mp: 220-222 $^\circ\text{C}$ 。IR(NaCl盘): 3352、2626、1678、1601、1558、1506、1454、1373、1343、1312、1288、1247、1221、1161、1104、1029、997、953、776 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[ $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}$ ]<sup>+</sup>的计算值: 491.254, 实测值: 491.254。

[0347] 实例44:4-(((1r,4r)-4-(3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲基)环己基)氧基)苯甲酸。

[0348] 向5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺盐酸盐(180mg, 0.69mmol)于DCM(3mL)中的溶液和饱和的水性 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(2mL)添加三光气(102mg, 0.34mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)苯甲酸盐(206mg, 0.76mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (153mg, 1.52mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将所得悬浮液蒸发,并将残留物悬浮于DCM(20mL)中并用2N HCl溶液(2 $\times$ 10mL)洗涤。将所得有机悬浮液过滤,并将滤液经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得白色胶。从热 $\text{EtOAc}$ 中结晶获得呈白色固体的4-(((1r,4r)-4-(3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯

并[9]轮烯-7-基)脲基)环己基)氧基)苯甲酸(55mg,16%产率)。

[0349] mp 182-183°C。IR(NaCl盘):3335、2921、2855、1692、1681、1642、1632、1602、1564、1537、1504、1494、1469、1453、1419、1360、1307、1248、1163、1122、1096、1969 $\text{cm}^{-1}$ 。对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ ,分析计算值:C 69.88,H 7.62,N 5.43。实测值:C 69.53,H 7.37,N 5.10。

[0350] 参考实例45: [1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0351] 向(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(850mg,4.24mmol)于DCM(7mL)中的溶液添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (858mg,8.48mmol)。将混合物用冰浴冷却到0°C,并且然后逐滴添加丙烷-2-磺酰氯(725mg,5.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将悬浮液用2N NaOH溶液(2×5mL)洗涤,并将有机相用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得[1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(1.15g,89%产率)。

[0352] 参考实例46: 1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-胺。

[0353] 向(1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.15g,3.75mmol)溶解于DCM(5mL)中的溶液添加含4M HCl的1,4-二噁烷(2mL)。将混合物在室温下搅拌2天,并且将溶剂在真空下蒸发。然后,将残余物溶解于DCM(5mL)中,并用5N NaOH溶液(5mL)洗涤。将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得呈黄色油的1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-胺(704mg,91%产率)。

[0354] 实例47: 1-[1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0355] 向5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺盐酸盐(300mg,1.13mmol)于DCM(6mL)中的溶液和饱和的水性 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(4mL)添加三光气(169mg,0.57mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。

[0356] 在20分钟期间,在氩气气氛下在-78°C下向1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-胺(233mg,1.13mmol)于无水THF(5mL)中的溶液逐滴添加正丁基锂的溶液(含2.5M的己烷,0.59mL,1.47mmol)。添加后,使用冰浴将混合物回火到0°C。在氩气气氛下,将这个溶液小心地添加到冷却到0°C的来自前一个步骤的异氰酸酯的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加甲醇(2mL)以淬灭任何未反应的正丁基锂。将溶剂在真空下蒸发,以获得橙色胶(506mg)。将这个残留物溶解于EtOAc(10mL)中,并用2N HCl溶液(2×5mL)洗涤,并且将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得白色胶(241mg)。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,DCM/甲醇混合物)获得白色固体。从热DCM/戊烷中结晶获得呈白色固体的纯的1-(1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(66mg,13%产率)。

[0357] mp 218-219°C。IR(NaCl盘):3364、3061、3012、2945、2919、2853、1709、1638、1553、1493、1453、1360、1319、1305、1265、1248、1232、1133、1091、1045、943、880、841、759、732、665、592、555 $\text{cm}^{-1}$ 。对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ,分析计算值:C 65.33,H 8.11,N 9.14。实测值:C 65.41,H 8.31,N 8.93。

[0358] 实例48: 1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-

二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0359] 向5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺盐酸盐(250mg,0.95mmol)于DCM(4.5mL)中的溶液和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)添加三光气(140mg,0.47mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(216mg,1.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时并且将溶剂在真空下蒸发,以获得黄色胶。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的标题化合物(159mg,36%产率)。

[0360] mp 106-107°C。IR(NaCl盘):3318、3058、3025、2945、2918、2838、2792、2761、1632、1559、1493、1453、1361、1343、1321、1302、1281、1234、1209、1136、1120、1066、1028、909、757、733、698cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O·0.5甲醇,分析计算值:C 77.09,H 8.55,N 9.14。实测值:C 77.19,H 8.36,N 8.98。

[0361] 参考实例49:N-(2-乙酰基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-氯乙酰胺。

[0362] 向2-氯-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺(2.0g,6.58mmol)于DCM(50mL)中的溶液添加乙酰氯(5.16g,65.8mmol)。然后,用AlCl<sub>3</sub>(4.38g,32.9mmol)处理混合物,并将所得橙色混合物在室温下搅拌1小时。将这个溶液倾倒在冰(50g)上并添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(40mL)。搅拌20分钟后,将混合物用DCM(3×50mL)萃取,并将合并有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得绿色胶(1.85g)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈淡黄色固体的N-(2-乙酰基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-氯乙酰胺(1.27g,56%产率)。

[0363] 参考实例50:1-(7-氨基-9-甲基-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-2-基)乙-1-酮盐酸盐。

[0364] 将N-(2-乙酰基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-氯乙酰胺(1.18g,3.43mmol)、硫脲(313mg,4.12mmol)、乙酸(1.3mL)和乙醇(6mL)的混合物在回流下搅拌过夜。将混合物回火到室温并添加水(40mL)和10N NaOH溶液(14mL)。将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取,并将合并有机萃取物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色残留物(980mg),将所述黄色残留物溶解于EtOAc(5mL)中并添加过量的HCl/Et<sub>2</sub>O。将所得悬浮液过滤,从而获得米色固体。将这个产物溶解于DCM(50mL)中,并用5N NaOH溶液(40mL)洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色残留物,将所述黄色残留物溶解于EtOAc(5mL)中并添加过量的HCl/Et<sub>2</sub>O。将所得悬浮液过滤,从而获得呈米色固体的1-(7-氨基-9-甲基-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-2-基)乙-1-酮作为其盐酸盐(758mg,73%产率)。

[0365] 实例51:1-(2-乙酰基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-乙酰基哌啶-4-基)脲。

[0366] 向1-(7-氨基-9-甲基-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-2-基)乙-1-酮盐酸盐(300mg,0.98mmol)于DCM(5mL)中的溶液和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3.52mL)添加三光气(145mg,0.49mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将

两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(167mg, 1.17mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得黄色胶(483mg)。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,DCM/甲醇混合物)获得1-(2-乙酰基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-乙酰基哌啶-4-基)脲(324mg,76%产率)。

[0367] mp 144-145°C。IR(NaCl盘):3363、3005、2918、2861、2239、1679、1619、1552、1453、1426、1361、1320、1272、1229、1203、1137、1106、1057、973、950、917、830、731、645 $\text{cm}^{-1}$ 。对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.15\text{C}_5\text{H}_{12} \cdot 0.6\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ,分析计算值:C 70.96,H 8.43,N 8.70。实测值:C 70.83,H 8.60,N 8.88。

[0368] 实例52:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0369] 向9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(600mg,1.94mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加饱和的水性 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(10mL)和三光气(213mg,0.718mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(331mg,2.33mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得棕色固体(840mg)。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,DCM/甲醇混合物)获得呈淡黄色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(640mg,75%产率)。

[0370] mp 155-156°C。IR(NaCl盘):3360、2918、2237、1619、1552、1522、1454、1345、1322、1266、1230、1164、1137、1081、974、949、911、865、838、798、761、731、644 $\text{cm}^{-1}$ 。对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ ,分析计算值:C 65.43,H 7.32,N 12.72。实测值:C 65.22,H 7.45,N 12.56。

[0371] 实例53:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氨基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0372] 向1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(9-甲基-2-硝基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(260mg,0.59mmol)于EtOH(17ml)中的溶液添加 $\text{PtO}_2$ (20mg)。将混合物在室温和大气压下氢化8天。将所得悬浮液过滤并将滤液在真空下蒸发,以获得深棕色固体(223mg),将所述深棕色固体溶解于DCM(10mL)中。向这个溶液添加 $\text{Et}_2\text{O}$ ,并沉淀出白色固体(140mg)。柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,DCM/甲醇混合物)获得白色固体(82mg,34%产率)。

[0373] mp 150-151°C。IR(NaCl盘):3344、3006、2905、2853、1614、1556、1505、1454、1360、1344、1320、1303、1266、1229、1194、1162、1136、1060、974、868、820、734 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+[\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 的计算值:411.2755,实测值:411.2756。

[0374] 实例54:4-(2-((9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)氨基)-2-氧乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0375] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(500mg,1.89mmol)于EtOAc(5mL)中的悬浮液添加2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙

酸(461mg, 1.89mmol)、HOBt(384mg, 2.84mmol)、EDC·HCl(440mg, 2.84mmol)和Et<sub>3</sub>N(767mg, 7.58mmol)。将混合物在室温下搅拌24小时。将水(10mL)和DCM(20mL)添加到所得悬浮液,并将两相分离。将有机相用饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(1×10mL)、盐水(1×10mL)、2N HCl溶液(1×10mL)和2N NaOH(1×10mL)洗涤,并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色固体(515mg, 60%产率)。

[0376] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (s, 3H), 1.11 (dq, J=4.4Hz, J'=11.6Hz, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.54 (d, J=13.6Hz, 2H), 1.63-1.68 (复信号, 4H), 1.84 (s, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 2.0 (d, J=12.8Hz, 2H), 2.14-2.18 (复信号, 2H), 2.69 (t, J=13.2Hz, 2H), 3.06 (t, J=6Hz, 2H), 4.06 (宽信号, 2H), 5.14 (s, 1H), 7.02-7.08 (复信号, 4H)。

[0377] 实例55: N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺。

[0378] 向4-(2-((9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)氨基)-2-氧乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg, 0.55mmol)于DCM(4mL)中的溶液添加含4M HCl的1,4-二噁烷(0.5ml)。将反应混合物在室温下搅拌3天。然后,将溶剂在真空下蒸发,并将残留物溶解于DCM(10mL)中,并用5N NaOH溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色固体(189mg, 97%产率)。

[0379] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (s, 3H), 1.12 (dq, J=4Hz, J'=12.0Hz, 2H), 1.53 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.62-1.71 (复信号, 4H), 1.84 (s, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.95-2.01 (复信号, 4H), 2.14-2.19 (复信号, 2H), 2.6 (dt, J=2.8Hz, J'=12.0Hz, 2H), 3.00-3.07 (复信号, 4H), 5.15 (s, 1H), 7.02-7.09 (复信号, 4H)。

[0380] 实例56: 2-[1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基]-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0381] 向N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺(185mg, 0.52mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加Et<sub>3</sub>N(63mg, 0.63mmol)。将混合物冷却到0°C,并且逐滴添加丙烷-2-磺酰氯(74mg, 0.52mmol)。然后,将反应混合物在室温下搅拌过夜,并通过添加2N HCl溶液(3mL)淬灭。将两相分离,并将水相用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并有机相用5N NaOH溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色固体。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 己烷/乙酸乙酯混合物)获得白色固体(145mg, 60%产率)。通过从热EtOAc(76mg)中结晶获得分析样品。

[0382] mp 172-173°C。IR (NaCl盘): 3365、3319、3058、3017、2916、2852、1648、1536、1493、1451、1361、1322、1308、1264、1167、1137、1044、1011、993、944、904、880、800、758、731、701、665cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0.25甲醇,分析计算值:C 67.56, H 8.42, N 6.00。实测值:C 67.75, H 8.62, N 5.74。

[0383] 实例57: 2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0384] 在氩气氛下向N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺(200mg, 0.57mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液添加无水Et<sub>3</sub>N(69mg, 0.68mmol)。将混合物冷却到0°C,并且逐滴添加乙酰氯(45mg, 0.57mmol)。然后,将反应混合物在室温下搅拌过夜,并通过添加2N HCl溶液(3mL)淬灭。将两相分离,并将

水层用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并有机相用2N NaOH溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)获得白色固体(134mg,48%产率)。

[0385] mp 85-86°C。IR (NaCl盘):3314、3060、3016、2915、2859、2239、1630、1544、1492、1450、1361、1303、1273、1196、1164、1137、1096、1048cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.15DCM,分析计算值:C 74.17,H 8.49,N 6.88。实测值:C 74.31,H 8.73,N 6.72。

[0386] 实例58:1-(9-甲基-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(2,3,4-三氟苯基)脲。

[0387] 向5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺(273mg,1.2mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液添加2,3,4-三氟苯基异氰酸酯(147mg,1.0mmol)和三乙胺(0.55mg,4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,在真空下去除溶剂。对粗品进行柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)并在真空下浓缩适当的级分获得呈白色固体的脲(38mg,13%产率)。

[0388] mp 206-207°C。IR (ATR):3331、2903、2839、1654、1556、1510、1473、1361、1344、1290、1237、1174、1101、1038、1019、1004、800、756、690、669、625cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O,分析计算值:C 68.99,H 5.79,N 7.00。实测值:C 68.94,H 5.92,N 6.71。

[0389] 实例59:1-(5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基)-3-(2,3,4-三氟苯基)脲。

[0390] 向5-甲基-1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-胺(275mg,1.2mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液添加2,3,4-三氟苯基异氰酸酯(147mg,1.0mmol)和三乙胺(0.55mg,4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,在真空下去除溶剂。获得呈白色固体的期望的脲(205mg,54%产率)。

[0391] mp 257-259°C。IR (ATR):3295、3241、3118、2916、2173、1693、1620、1564、1510、1493、1468、1462、1356、1345、1320、1302、1286、1273、1254、1229、1210、1181、1167、1111、1091、1074、1049、1035、1008、999、958、906、820、812、763、646cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O,分析计算值:C 65.37,H 5.29,N 6.93。实测值:C 65.18,H 5.31,N 6.73。HRMS-ESI +m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:403.1633,实测值:403.1631。

[0392] 实例60:2-(1-苄基哌啶-4-基)-N-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)乙酰胺。

[0393] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(250mg,0.95mmol)于EtOAc(5mL)中的悬浮液添加2-(1-苄基哌啶-4-基)乙酸盐(255mg,0.95mmol)、HOBT(192mg,1.42mmol)、EDC·HCl(220mg,1.42mmol)和Et<sub>3</sub>N(480mg,4.74mmol)。将混合物在室温下搅拌24小时。将水(10mL)和DCM(10mL)添加到所得悬浮液,并将两相分离。将有机相用饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(1×10mL)、盐水(1×10mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得黄色胶(479mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得白色固体(280mg,67%产率)。通过从热EtOAc和Et<sub>2</sub>O(124mg)中结晶获得分析样品。

[0394] mp 145-146°C。IR (NaCl盘):3302、3060、3024、2917、2841、2798、2755、1641、1544、1493、1452、1361、1342、1309、1279、1211、1184、1143、1077、1008、974、943、916、794、756、737、697cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>的计算值:443.3057,实测值:443.3061。

[0395] 参考实例61:(1-丙酰基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0396] 向哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(500mg, 2.49mmol)于无水THF(5mL)中的溶液添加Et<sub>3</sub>N(252mg, 2.49mmol)。将混合物用冰浴冷却到0℃,并且然后逐滴添加丙酰氯(230mg, 2.49mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将悬浮液过滤,并将滤液蒸发,以获得呈淡黄色固体的氨基甲酸酯(661mg, 定量产率)。

[0397] 参考实例62:1-(4-氨基哌啶-1-基)丙-1-酮。

[0398] 向(1-丙酰基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(660g, 2.57mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加含4M HCl的1,4-二恶烷(2mL)。将混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发。然后,将残余物溶解于DCM(5mL)中,并用5N NaOH溶液(5mL)洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以获得呈黄色油的1-(4-氨基哌啶-1-基)丙-1-酮(335mg, 83%产率)。

[0399] 实例63:1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-丙酰基哌啶-4-基)脲。

[0400] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(464mg, 1.76mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(10mL)和三光气(193mg, 0.65mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)丙-1-酮(350mg, 2.11mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得白色固体(741mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-丙酰基哌啶-4-基)脲(597mg, 83%产率)。通过从热EtOAc和DCM(300mg)中结晶获得分析样品。

[0401] mp 207-208℃。IR(NaCl盘):3357、2917、2858、1644、1620、1555、1493、1449、1360、1344、1318、1263、1221、1131、1067、1023、971、948、758cm<sup>-1</sup>。对于C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.15EtOAc,分析计算值:C 72.73, H 8.63, N 9.94。实测值:C 72.65, H 8.49, N 9.82。

[0402] 实例64:1-(1-(4-乙酰基苯基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0403] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(241mg, 0.95mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(5mL)和三光气(104mg, 0.35mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-(4-氨基哌啶-1-基)苯基)乙-1-酮(250mg, 1.15mmol, 按照WO 2007016496中所报道的程序制备)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得橙色固体(475mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈淡黄色固体的1-(1-(4-氨基哌啶)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(120mg, 27%产率)。

[0404] mp 211-212℃。IR(NaCl盘):3357、2919、2844、1666、1633、1596、1552、1518、1493、1452、1427、1389、1359、1306、1281、1224、1193、1128、1068、956、915、825、758cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI +m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:472.2959, 实测值:472.2962。

[0405] 实例65:1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮

烯-7-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-4-基)脲。

[0406] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(258mg,0.98mmol)于DCM(4mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(4mL)和三光气(107mg,0.36mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加(4-氨基哌啶-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮(215mg,1.10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得黄色残留物(534mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-4-基)脲(207mg,45%产率)。

[0407] mp 224-225°C。IR(NaCl盘):3356、3064、2945、2919、2850、1639、1613、1552、1493、1446、1360、1344、1320、1278、1261、1238、1211、1126、1089、1068、1018、983、941、874、818、758、733cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:466.3064,实测值:466.3065。

[0408] 实例66:1-(1-(2-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0409] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(247mg,0.93mmol)于DCM(4mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(4mL)和三光气(103mg,0.36mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加(4-氨基哌啶-1-基)(2-氟苯基)甲酮(250mg,1.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得白色固体(486mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-(2-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(285mg,45%产率)。

[0410] mp 265-266°C。IR(NaCl盘):3368、2920、2854、1614、1549、1492、1452、1364、1318、1282、1222、1122、1089、1029、974、948、817、755cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:476.2708,实测值:476.2711。

[0411] 实例67:1-((1R,3s,5S)-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0412] 向9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(253mg,0.96mmol)于DCM(4mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(4mL)和三光气(105mg,0.35mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加(1R,3s,5S)-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-胺(250mg,1.15mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得黄色胶(498mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-((1R,3s,5S)-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-(9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(293mg,65%产率)。通过从热混合物EtOAc:Et<sub>2</sub>O(187mg)中结晶获得分析样品。

[0413] mp 100-101°C。IR(NaCl盘):3319、3022、2944、2919、2843、1632、1557、1493、1452、

1344、1321、1304、1279、1263、1235、1164、1122、1056、1027、756、729、696 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O+H]<sup>+</sup>的计算值:470.3166,实测值:470.3168。

[0414] 实例68:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0415] 向2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(150mg,0.53mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)和三光气(59mg,0.20mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(91mg,0.64mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得淡黄色油(165mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(103mg,49%产率)。

[0416] mp 269-270°C。IR(NaCl盘):3357、2919、2856、1644、1620、1555、1499、1453、1361、1342、1320、1228、1153、1138、1064、967、863、818 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:414.2551,实测值:414.2553。

[0417] 实例69:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0418] 向2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(150mg,0.51mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)和三光气(56mg,0.19mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(87mg,0.61mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得棕色油(256mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(121mg,56%产率)。

[0419] mp 116-117°C。IR(NaCl盘):3359、2905、2861、1644、1619、1551、1501、1452、1360、1343、1319、1267、1227、1153、1136、1042、973、807、736 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup>[C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:426.2571,实测值:4426.2760。

[0420] 实例70:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0421] 向1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(150mg,0.53mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)和三光气(58mg,0.20mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(91mg,0.64mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得黄色油(320mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1-氟-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(160mg,73%产率)。

[0422] mp 122-123°C。IR(NaCl盘):3351、2944、2918、2861、1642、1618、1555、1462、1362、1321、1238、1137、1066、976、885、798、749 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:414.2551,实测值:414.2554。

[0423] 实例71:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0424] 向2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(150mg,0.46mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)和三光气(51mg,0.17mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(79mg,0.55mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得黄色油(334mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2,3-二甲氧基-9-甲基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(168mg,80%产率)。

[0425] mp 127-128°C。IR(NaCl盘):3365、3052、2913、2862、2834、1643、1616、1553、1516、1452、1360、1343、1320、1293、1252、1232、1168、1137、1092、1019、974、863、801、734 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:456.2857,实测值:456.2859。

[0426] 实例72:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-基)脲。

[0427] 向5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-胺盐酸盐(57mg,0.24mmol)于DCM(1mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(1mL)和三光气(27mg,0.09mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(1mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(41mg,0.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且将溶剂在真空下蒸发,以获得棕色胶(93mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈白色固体的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5,8,9,10-四氢-5,8:7,10-二桥亚甲基苯并[8]轮烯-7(6H)-基)脲(47mg,53%产率)。

[0428] mp 98-99°C。IR(NaCl盘):3359、3013、2927、2856、2239、1621、1556、1449、1372、1334、1318、1268、1238、1225、1192、1153、1107、1081、1048、1041、972、920、756、730 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:4368.2333,实测值:368.2331。

[0429] 实例73:1-(苯并[d]噻唑-2-基)-3-(9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0430] 向9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺(250mg,1.03mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)和三光气(113mg,0.38mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。

[0431] 在20分钟期间,在氩气气氛下在-78°C下向苯并[d]噻唑-2-胺(141mg,0.94mmol)于无水THF(8mL)中的溶液逐滴添加正丁基锂的溶液(含2.5M的己烷,0.38mL,0.94mmol)。添

加后,使用冰浴将混合物回火到0℃。在氩气氛下,将这个溶液小心地添加到冷却到0℃的来自前一个步骤的异氰酸酯的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加甲醇(3mL)以淬灭任何未反应的正丁基锂。将溶剂在真空下蒸发,以获得黄色固体(531mg)。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/乙酸乙酯混合物)获得呈白色固体的1-(苯并[d]噻唑-2-基)-3-(9-甲氧基-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲(65mg,15%产率)。

[0432] mp 247-248℃。IR(NaCl盘):2926、2851、1712、1675、1593、1537、1445、1358、1268、1217、1556、1116、1080、1044、1015、910、845cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup>的计算值:420.1740,实测值:368.2331。

[0433] 实例74:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-基)脲。

[0434] 向1,9-二氟-5,6,8,9,10,11-六氢-7H-5,9:7,11-二桥亚甲基苯并[9]轮烯-7-胺盐酸盐(120mg,0.42mmol)于DCM(3mL)中的溶液和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>溶液(3mL)添加三光气(46mg,0.16mmol)。将两相混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后将两相分离,并将有机相用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下蒸发,以获得1-2mL的异氰酸酯于DCM中的溶液。向这个溶液添加1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(72mg,0.51mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,并且然后将溶剂蒸发。柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,DCM/甲醇混合物)获得呈淡黄色固体的脲(84mg,48%产率)。通过从热EtOAc/戊烷中结晶获得分析样品。

[0435] mp 248-249℃。IR(ATR):3382、3266、2923、2164、1645、1622、1562、1503、1464、1454、1425、1362、1341、1325、1318、1304、1244、1232、1185、1135、1099、1059、1036、1015、995、978、952、929、891、868、795、746、717、695、645、625、605、590cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:418.2301;实测值:418.2300。

[0436] 参考实例75:1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-5-d-3(2H)-醇。

[0437] 向5,6,7,8-四氢-7H-5,9-丙苯并[7]轮烯-7,11-二酮(3.13g,14.6mmol)于MeOH(88mL)中的溶液部分添加NaBD<sub>4</sub>(1g,23.9mmol),并将悬浮液在回流下搅拌6小时。将溶液冷却,并在真空下去除溶剂。向获得的白色固体添加NaOH 2N(100mL),并将悬浮液回流30分钟。之后,将悬浮液过滤,并用H<sub>2</sub>O(50mL)洗涤,以获得呈白色固体的1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-5-d-3(2H)-醇(2.88g,91%产率)。

[0438] mp 200℃。IR(ATR):3304、2957、2941、2927、2913、1492、1461、1451、1431、1383、1356、1339、1328、1278、1253、1234、1219、1189、1157、1141、1127、1082、1047、1017、1002、958、935、863、844、773、755、718、673cm<sup>-1</sup>。HRMS-ESI+m/z[M+H]<sup>+</sup>[C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>DO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>的计算值:218.1286,实测值:218.1297。

[0439] 参考实例76:(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基-5-d)盐酸羟胺。

[0440] 将1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-5-d-3(2H)-醇(1.2g,5.52mmol)于水合肼(9mL,溶胶水溶液64%,183.98mmol)和浓缩HCl(0.2mL)中的溶液回流加热过夜。将溶液冷却,并将悬浮液过滤。将获得的固体溶解于甲醇中,并添加HCl/MeOH,以获得(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基-5-d)盐酸羟胺(1.26g,85%产率)。

[0441] mp 232-235°C。IR (ATR) : 3303、3226、2911、2845、2650、1589、1525、1490、1451、1435、1356、1328、1278、1253、1219、1157、1145、1129、1084、1050、1024、1002、958、936、892、865、830、812、771、750、721 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup> [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>DN<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>的计算值:232.1555, 实测值:232.1554。

[0442] 参考实例77:1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-5-d-3(2H)-胺盐酸盐。

[0443] 将1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基-5-d) 盐酸羟胺(1g,3.7mmol)和PtO<sub>2</sub>(100mg)于乙醇(100mL)中的溶液在室温下在1atm的压力下将氢化5天。将所得悬浮液过滤,并且将残留物用甲醇洗涤。在真空下去除溶剂,从而获得白色固体。将固体溶解于MeOH中,并添加过量的HCl/MeOH。将溶剂蒸发,以获得呈白色固体的1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-5-d-3(2H)-胺盐酸盐(791mg,85%产率)。通过从甲醇/Et<sub>2</sub>O中结晶获得分析样品。

[0444] mp 195°C。IR (ATR) : 3304、3010、2940、2913、2847、1510、1490、1451、1435、1379、1356、1328、1280、1251、1235、1221、1157、1126、1082、1041、1000、957、937、866、844、773、762、755、720、670 $\text{cm}^{-1}$ 。HRMS-ESI+m/z [M+H]<sup>+</sup> [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>DN<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>的计算值:217.1446, 实测值:217.1449。

[0445] 实例78:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基-5-d)脲。

[0446] 由1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-5-d-3(2H)-胺盐酸盐并按照实例37的程序获得1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(1,5,6,7-四氢-1,5:3,7-二桥亚甲基苯并[e]氧杂环壬四烯-3(2H)-基-5-d)脲。

[0447] 实例79:sEH抑制活性的体外测定

[0448] 以下荧光测定用于测定sEH抑制活性(IC<sub>50</sub>),其中底物和比较对照化合物(TPPU)如下所指示。

[0449] 底物:2-(3-苯基环氧乙烷-2-基)乙酸氰基(6-甲氧基萘-2-基)甲酯(PHOME;来自卡曼化学公司(Cayman Chemical),货号10009134;CAS 1028430-42-3);参见N.M.Wolf等人,《分析生物化学(Anal.Biochem.)》2006,第355卷,第71-80页。

[0450] TPPU:N-[1-(1-氧丙基)-4-哌啶基]-N'-[4-(三氟甲氧基)苯基]脲。

[0451] 溶液:

[0452] -测定缓冲液:含0.1mg/mL的牛血清白蛋白(BSA)的Bis/Tris HCl 25mM pH 7.0。

[0453] -含200 $\mu\text{M}$ 的PHOME的DMSO。

[0454] -用测定缓冲液稀释的重组人sEH(hsEH)溶液(卡曼化学公司,货号10011669)。

[0455] -以适当的浓度溶解于DMSO中的抑制剂。

[0456] 方案:在黑色96孔板(葛莱娜第一生化公司(Greiner Bio-One),货号655900)中,用90 $\mu\text{L}$ 的测定缓冲液填充背景孔,并用85 $\mu\text{L}$ 的测定缓冲液填充阳性对照和抑制剂孔。将5 $\mu\text{L}$ 的DMSO添加到背景孔和阳性对照孔,并且然后将5 $\mu\text{L}$ 的抑制剂溶液添加在抑制剂孔中。将5 $\mu\text{L}$ 的hsEH溶液添加到阳性对照孔和抑制剂孔,并搅拌混合物。根据所需的最终体积,用测定缓冲液制备PHOME溶液的1/21稀释液,然后每孔添加105 $\mu\text{L}$ 。小心晃动板10秒钟,并在室温下孵育5分钟。读取激发波长为337nm且发射波长为460nm的荧光的出现(FLUOStar OPTIMA酶

标仪, BMG)。荧光强度用于分析和计算 $IC_{50}$ 值。通过回归分析从曲线的线性区域中的至少三个数据点获得结果。 $IC_{50}$ 值是最少三个独立的复制品的平均值。

[0457] 表1: 所选择的化合物(I)<sup>a</sup>的人sEH抑制活性( $IC_{50}$ , nM)

[0458]	实例	TTPU	35	36	38	39	40	41	42	43	44	47	48	51	52	53	56
	$IC_{50}$	A	D	D	A	D	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	B

[0459] 表2: 所选择的化合物(I)<sup>a</sup>的人sEH抑制活性( $IC_{50}$ , nM)

[0460]	实例	57	58	59	60	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74
	$IC_{50}$	D	A	B	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	D	A

[0461] <sup>a</sup>A意指 $IC_{50}$ 小于10nM, B意指 $IC_{50}$ 为至少10nM但小于50nM, C意指 $IC_{50}$ 为至少50nM但小于100nM, 并且D意指 $IC_{50}$ 为至少100nM但小于1000nM。

[0462] 参考文献列表

[0463] 说明中引用的非专利文献

[0464] 1. 论文摘要, 第241届ACS全国会议暨展览会 (241st ACS National Meeting & Exposition), 美国加利福尼亚州阿纳海姆市, 2011年3月27-31日 (2011), MEDI-92

[0465] 2. 《美国化学会生物化学 (ACS Chem Biol.)》2018年1月19日; 13:45-52

[0466] 3. 《酒精中毒 (Alcoholism)》2018, 42, 1970

[0467] 4. 《美国生理学杂志: 肾脏生理学 (Am J Physiol Renal Physiol.)》2013年1月15日; 304(2): F168-76

[0468] 5. 《美国生理学杂志: 肾脏生理学》2014年10月15日; 307(8): F971-80

[0469] 6. 《美国生理学杂志: 胃肠与肝脏生理学 (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.)》2019, 316, G527-G538

[0470] 7. 《美国呼吸系统细胞和分子生物学杂志 (Am J Respir Cell Mol Biol.)》2012年5月; 46(5): 614-22

[0471] 8. 《美国呼吸与危症监护医学杂志 (Am J Respir Crit Care Med.)》2014年10月15日; 190(8): 848-50

[0472] 9. 《分析生物化学 (Anal Biochem.)》2006; 355: 71-80

[0473] 10. 《抗癌研究 (Anticancer Res.)》2013年12月; 33(12): 5261-5271

[0474] 11. 《澳大利亚化学杂志 (Aust J Chem.)》1983; 36: 2465-2472

[0475] 12. 《生物有机和药物化学 (Bioorg Med Chem.)》2010, 18, 46

[0476] 13. 《生物有机和药物化学》2012, 20, 942

[0477] 14. 《生物有机和药物化学》2014, 22, 2678

[0478] 15. 《生物有机和药物化学》2015, 23, 290

[0479] 16. 《生物有机化学与医药化学快报 (Bioorg Med Chem Lett.)》2014年1月15日; 24(2): 565-70

[0480] 17. 《生物预印本期刊 (BioRxiv.)》2019年3月8日, doi:10.1101/571984

[0481] 18. 《生物预印本期刊》2019年4月10日, doi:10.1101/605055

[0482] 19. 《心血管疗法 (Cardiovasc Ther.)》2011年4月; 29(2): 99-111

[0483] 20. 《肝病学和肠胃病学的临床与研究 (Clinics Res Hepatol Gastroenterol.)》2018, 42, 118-125

- [0484] 21.《消化道疾病科学(Dig Dis Sci.)》2012年10月;57(10):2580-91
- [0485] 22.《今日药物开发(Drug Discov Today)》2015年11月;20(11):1382-90
- [0486] 23.《药物代谢作用与处置(Drug Metab Dispos.)》2015年5月;43(5):788-802
- [0487] 24.《马兽医杂志(Equine Vet J.)》2017年5月;49(3):345-351
- [0488] 25.《实验糖尿病研究(Exp Diabetes Res.)》2012:758614
- [0489] 26.《治疗术专利专家评论(Expert Opin Ther Patents)》2010,第20卷,第941-956页
- [0490] 27.《实验分子医学(Experimental Molecular Medicine)》2018,50:149
- [0491] 28.《美国实验生物学会联合会期刊(FASEB J.)》2015年3月;29(3):1092-101
- [0492] 29.《美国实验生物学会联合会期刊》2008年3月22日(会议摘要增刊)479.17
- [0493] 30.《自由基生物学与医学(Free Rad Biol Med.)》,2012,53,160
- [0494] 31.《药理学前沿(Frontiers Pharmacol.)》2019,9:1551
- [0495] 32.《药理学前沿》2019,10:95
- [0496] 33.《生物医学与药物治疗法(Biomed.&Pharmacother.)》2019,115:108897
- [0497] 34.《炎症和过敏药物靶标(Inflamm Allergy Drug Targets)》2012年4月;11(2):143-58
- [0498] 35.《国际心脏病学杂志(Int J Cardiol.)》2012年3月8日;155(2):181-7
- [0499] 36.《农业与食品化学杂志(J Agric Food Chem.)》2011年4月13日;59(7):2816-24
- [0500] 37.《生物化学杂志(J Biol Chem.)》2014年12月26日;289(52):35826-38
- [0501] 38.《心血管药理学杂志(J Cardiovasc Pharmacol.)》2008年10月;52(4):314-23
- [0502] 39.《神经科学研究期刊(J Neurosci Res.)》2017年12月;95(12):2483-2492
- [0503] 40.《药理学和实验治疗学杂志(J Pharmacol Exp Ther.)》2016年6月;357(3):529-36
- [0504] 41.《药理学和实验治疗学杂志》2017年6月;361(3):408-416
- [0505] 42.《外科研究杂志(J Surg Res.)》2013年6月15日;182(2):362-7
- [0506] 43.《兽医药理学与治疗学杂志(J Vet Pharmacol Ther.)》2018年4月;41(2):230-238
- [0507] 44.《药物化学杂志(J Med Chem.)》2012,第55卷,第1789-1808页
- [0508] 45.《神经外科麻醉学杂志(J Neurosurg Anesthesiol.)》2015年7月;27(3):222-240
- [0509] 46.《利比希化学纪事(Liebigs Ann Chem.)》1973;1839-1850
- [0510] 47.《利比希化学纪事》1995;523-535.
- [0511] 48.《生命科学(Life Sci.)》2013年6月21日;92(23):1145-50
- [0512] 49.《医学假设(Med Hypotheses)》,2017年10月;108:81-5
- [0513] 50.《分子神经生物学(Mol Neurobiol.)》2015年8月;52(1):187-95
- [0514] 51.《分子药剂学(Mol Pharmacol.)》2015年8月;88(2):281-90
- [0515] 52.《自然(Nature)》2017年12月14日;552(7684):248-252
- [0516] 53.《营养、代谢和心血管疾病(Nutr Metab Cardiovasc Dis.)》2012年7月;22

(7):598-604

- [0517] 54.《肿瘤靶标(Oncotarget)》2017年9月21日;8(61):103236-60
- [0518] 55.《药理学与治疗学(Pharmacol Ther.)》2017年12月;180:62-76
- [0519] 56.《药理学与治疗学》2017,第180卷,第62-76页
- [0520] 57.《植物疗法研究(Phytother Res.)》2016年7月;30(7):1119-27
- [0521] 58.《公共科学图书馆·综合(PLoS One)》2013年12月11日;8(12):e80922
- [0522] 59.《公共科学图书馆·综合》2014年5月13日;9(5):e97529
- [0523] 60.《公共科学图书馆·综合》2014年10月13日,9(10):e110162
- [0524] 61.《公共科学图书馆·综合》2019年4月19日,14(4):e0215033
- [0525] 62.《美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci U S A)》2005年7月12日;102

(28):9772-7

- [0526] 63.《美国国家科学院院刊》2011年5月31日;108(22):9038-43
- [0527] 64.《美国国家科学院院刊》2015年7月21日;112(29):9082-7
- [0528] 65.《美国国家科学院院刊》2016年3月29日;113(13):E1944-52
- [0529] 66.《美国国家科学院院刊》2018年5月15日;115(20):5283-5288
- [0530] 67.《美国国家科学院院刊》2018,115:E5815-E5823
- [0531] 68.《美国国家科学院院刊》2019,116:5154-5159
- [0532] 69.《美国国家科学院院刊》2019,116:7083-7088
- [0533] 70.《脂质研究进展(Prog Lipid Res.)》2014年1月;53:108-23
- [0534] 71.《前列腺素和其它脂质介体(Prostaglandins Other Lipid Mediat.)》2014年10月;113-115:30-7
- [0535] 72.《前列腺素和其它脂质介体》2017年7月;131:67-74
- [0536] 73.《前列腺素和其它脂质介体》2018年5月;136:84-89
- [0537] 74.《心血管药物发现的最新专利(Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.)》2006年1月;1(1):67-72.
- [0538] 75.《呼吸研究(Resp Res.)》,2018,19:236
- [0539] 76.《科学报告(Scientific Reports)》2018,8:5279
- [0540] 77.《中风(Stroke)》2015年7月;46(7):1916-22
- [0541] 78.《四面体通讯(Tetrahedron Lett.)》1987,28,1585-1588.
- [0542] 79.《毒理学与应用药理学>Toxicol Appl Pharmacol.)》2015年7月15日;286(2):102-11
- [0543] 80.《毒理学>Toxicology)》2017年8月15日;389:31-41
- [0544] 说明书中引用的专利文件
- [0545] 81.WO 00/23060A2
- [0546] 82.WO 2007/009001 A1
- [0547] 83.WO 2003/002555 A1
- [0548] 84.WO 2017/120012 A1
- [0549] 85.WO 2016/133788 A1
- [0550] 86.DE 2210799

[0551] 87.WO 2007/016496 A2