



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101855199 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 06

(21) 申请号 200880111357. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 08. 14

C07C 233/65 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/381 (2006. 01)

2007-211650 2007. 08. 15 JP

A61K 31/44 (2006. 01)

A61K 31/455 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006. 01)

2010. 04. 06

A61P 43/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07C 233/81 (2006. 01)

PCT/JP2008/064576 2008. 08. 14

C07C 311/21 (2006. 01)

C07D 213/79 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

C07D 213/81 (2006. 01)

W02009/022721 JA 2009. 02. 19

C07D 213/82 (2006. 01)

(71) 申请人 财团法人乙卯研究所

C07D 333/38 (2006. 01)

地址 日本东京都

C07D 333/40 (2006. 01)

(72) 发明人 天野阳平 野口真行 首藤纮一

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 吴娟 李炳爱

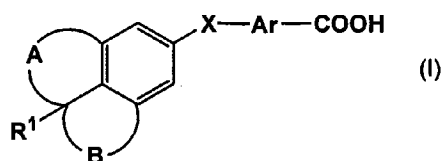
权利要求书 1 页 说明书 45 页

(54) 发明名称

三环类酰胺化合物

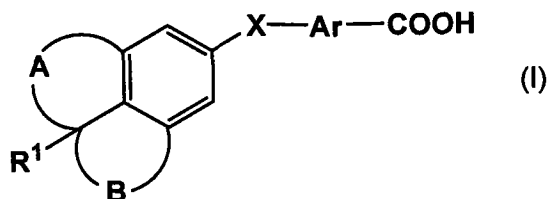
(57) 摘要

具有类视黄醇作用、且可用作药物有效成分的通式(I)所示的化合物:



R¹表示氢原子或C₁₋₆烷基;A和B表示-(CH₂)₂、-(CH₂)₃或-(CH₂)₄;X表示-N(R²)-CO-(R²表示氢原子或C₁₋₆烷基)、-CO-N(R³)-(R³表示氢原子或C₁₋₆烷基)、-C(R⁴)=C(R⁵)-(R⁴和R⁵表示氢原子或C₁₋₆烷基)、或-N(R⁶)-SO₂-(R⁶表示氢原子或C₁₋₆烷基);Ar表示芳基二基或杂芳基二基。

1. 下述通式 (I) 所示的化合物、其盐或其酯：



式中, R^1 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基; A 和 B 分别独立表示 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_4-$; X 表示 $-N(R^2)-CO-$ 、 $-CO-N(R^3)-$ 、 $-C(R^4)=C(R^5)-$ 或 $-N(R^6)-SO_2-$, 其中, R^2 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^3 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^4 和 R^5 分别独立表示氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^6 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基; Ar 表示芳基二基或杂芳基二基, 该芳基二基或杂芳基二基可以具有取代基。

2. 上述通式 (I) 所示的化合物、其盐或其酯, 其中, R^1 为氢原子或甲基, A 和 B 均为 $-(CH_2)_3-$ 或者均为 $-(CH_2)_4-$, X 为 $-NH-CO-$ 或 $-CO-NH-$, Ar 为亚苯基、单氟亚苯基、单氯亚苯基、单羟基亚苯基、单烷氧基亚苯基、吡啶二基或噻吩二基。

3. 类视黄醇作用剂, 其中含有权利要求 1 或 2 所述的化合物或生理学上可接受的其盐作为有效成分。

4. 上述通式 (I) 所示的化合物或其盐, 其中 X-Ar-COOH 为 X' , 所述 X' 表示 $-COOH$ 或 $-NH_2$ 。

三环类酰胺化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有类视黄醇作用的三环类酰胺化合物。

背景技术

[0002] 视黄酸（维生素 A 酸）是维生素 A 的活性代谢产物，其具有使处于发生过程中的未成熟细胞向具有特异功能的成熟细胞分化的作用、以及细胞的增殖促进作用和生命维持作用等极其重要的生理作用。将视黄酸和具有视黄酸样生物活性的化合物统称为“类视黄醇”。

[0003] 已经明确机体内被视为类视黄醇的全反式视黄酸抑制动物细胞的增殖、分化或细胞死亡等。已知迄今为止合成的各种维生素 A 衍生物、例如日本特开昭 61-22047 号公报和日本特开昭 61-76440 号公报记载的苯甲酸衍生物、以及 Journal of Medicinal Chemistry, 31(11), 2182, 1988 中记载的化合物等也具有同样的生理作用。并且, Adv. Drug Res., 24, 81, 1993 和 J. Med. Chem., 48, 5875, 2005 中例示了各种的合成类视黄醇。例如, 研究表明 4-[(5, 6, 7, 8- 四氢 -5, 5, 8, 8- 四甲基 -2- 萘基) 氨基甲酰基] 苯甲酸 (Am80) 也发挥与视黄酸类似（但不同）的生理活性 (Cell Structure Funct., 16, 113, 1991; Biochem. Biophys. Res. Com., 166, 1300, 1990)。此外, 研究显示 : 含杂环的羧酸衍生物（日本特开平 9-71566 号公报）等各种的化合物具有视黄酸样活性。

[0004] 关于类视黄醇, 有人将其作为用于治疗或预防皮肤病、自身免疫疾病、脂质或糖质的代谢性疾病、脑神经疾病、恶性肿瘤的药物进行了多方面的临床前和临床研究。例如, 发现类视黄醇对治疗或预防上皮组织角化症、风湿病、延迟型过敏反应、多发性硬化症、自身免疫疾病、骨病、白血病或某种癌症或脑神经疾病、脊髓损伤、动脉硬化、血管狭窄或再狭窄、血管新生的调控等循环系统疾病、糖尿病和脂质代谢异常有用。如上所述, 类视黄醇的特征在于 : 具有多种生物活性、药理活性和治疗对象疾病。但由于该多样性, 从作用和作用部位的选择性、吸收排泄等体内动态、副作用的观点考虑, 还未必能说类视黄醇作为令人满意的药物已实际应用。

[0005] 因此, 人们在寻求具有局部作用的类视黄醇或具有适合于治疗对象的代谢、吸收、排泄和分布的类视黄醇。例如, 对于内脏疾病, 优选对皮肤作用少的类视黄醇 ; 而对于皮肤, 人们寻求具有适合作为外用剂的性质的类视黄醇。此外, 对于慢性疾病, 优选作用持续性的类视黄醇化合物 ; 对于各种癌症, 优选对癌细胞等分裂细胞和非分裂细胞以不同的最佳浓度发挥作用的类视黄醇 ; 对脑神经疾病, 优选血脑屏障的通透性高、在脑神经中的分布优异的类视黄醇。因此, 人们希望开发副作用更少的类视黄醇作为药物。

发明内容

[0006] 发明所要解决的课题

[0007] 本发明的课题在于提供具有类视黄醇作用、可作为药物有效成分的新型化合物。

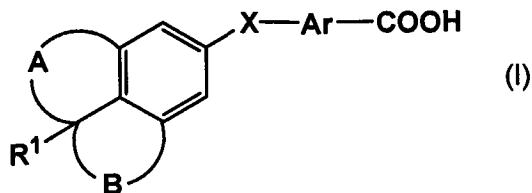
[0008] 解决课题的方法

[0009] 本发明人为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现:下述通式所示的化合物具有期望的类视黄醇作用。本发明基于上述发现而完成。

[0010] 即,通过本发明,提供下述通式 (I) 所示的化合物、其盐或其酯。

[0011] [化学式 1]

[0012]



[0013] [式中, R^1 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基;A 和 B 分别独立表示 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_4-$;X 表示 $-N(R^2)-CO-$ (R^2 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基)、 $-CO-N(R^3)-$ (R^3 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基)、 $-C(R^4)=C(R^5)-$ (R^4 和 R^5 分别独立表示氢原子或 C_{1-6} 烷基) 或 $-N(R^6)-SO_2-$ (R^6 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基);Ar 表示芳基二基或杂芳基二基]。

[0014] 根据上述发明的优选方式,提供上述通式 (I) 所示的化合物、其盐或其酯,其中 R^1 为氢原子或甲基;A 和 B 均为 $-(CH_2)_3-$ 或均为 $-(CH_2)_4-$;X 为 $-NH-CO-$ 或 $-CO-NH-$;Ar 为亚苯基、吡啶二基或噻吩二基。

[0015] 本发明还提供上述通式 (I) 所示化合物的制备用中间体、即上述通式 (I) 中 X-Ar-COOH 为 X' (X' 表示 $-COOH$ 或 $-NH_2$) 的化合物或其盐。

[0016] 从另一角度考虑,通过本发明,提供药物,该药物含有上述通式 (I) 所示的化合物、生理学上可接受的其盐或其酯。该药物可以用作类视黄醇作用剂。

[0017] 根据本发明,还提供上述通式 (I) 所示的化合物、生理学上可接受的其盐或其酯在制备上述药物中的应用、以及通过给予类视黄醇可以进行预防和/或治疗的疾病的预防和/或治疗方法,该方法包括下述步骤:对包括人在内的哺乳类动物给予有效量的上述通式 (I) 所示的化合物、生理学上可接受的其盐或其酯。

具体实施方式

[0018] 在本说明书中,作为烷基,可以是直链状、支链状、环状或包含它们的组合的烷基中的任一种。具有烷基部分的其他取代基(烷氧基等)的烷基部分亦同。

[0019] 作为 R^1 所表示的 C_{1-6} 烷基,优选直链状或支链状的烷基,更优选直链状或支链状的 C_{1-4} 烷基,进一步优选甲基。特别优选 R^1 为氢原子或甲基,最优选 R^1 为氢原子的情形。 R^1 所表示的 C_{1-6} 烷基可以具有取代基。对取代基种类、取代位置和取代基个数没有特别限定。取代基的例子有:例如卤原子(氟原子、氯原子、溴原子或碘原子)、羟基、烷氧基、氨基、氧代基等,但并不限于这些。

[0020] A 和 B 分别独立表示 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_4-$,但优选 A 和 B 均为 $-(CH_2)_3-$ 或均为 $-(CH_2)_4-$ 。A 和 B 均为 $-(CH_2)_3-$ 时,优选 R^1 为氢原子或甲基;A 和 B 均为 $-(CH_2)_4-$ 时,优选 R^1 为氢原子。A 和 B 所表示的三亚甲基或四亚甲基可以具有取代基。对取代基种类、取代位置和取代基个数没有特别限定。取代基的例子有:例如 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤原子(氟原子、氯原子、溴原子或碘原子)、羟基、烷氧基、氨基、氧代基等,但并不限于这些。

[0021] 在 X 所表示的 $-N(R^2)-CO-$ 、 $-CO-N(R^3)-$ 、 $-C(R^4) = C(R^5)-$ 或 $-N(R^6)-SO_2-$ 中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 优选为氢原子或 C_{1-4} 烷基;更优选 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 为氢原子。X 优选 $-NH-CO-$ 或 $-CO-NH-$ 。

[0022] 作为构成 Ar 所表示的芳基二基的芳环,可以是单环性芳环,也可以是缩合芳环,可以使用 6 ~ 14 元芳环。更具体而言,例如有苯环或萘环等,但作为芳环,优选苯环。对芳基二基的结合位置没有特别限定,可以在能够结合的任意位置进行结合。例如,当为亚苯基时,可以是 1,2- 亚苯基、1,3- 亚苯基或 1,4- 亚苯基中的任一个。

[0023] 对构成 Ar 所表示的杂芳基二基的杂芳环中所含的杂原子种类和个数没有特别限定,但优选含有选自氮原子、氧原子和硫原子的 1 个或 2 个以上杂原子作为环构成原子的杂芳环。含有 2 个以上杂原子时,它们可以相同也可以不同。杂芳环可以是单环性杂芳环,也可以是缩合杂芳环。更具体而言,例如有吡啶环、嘧啶环、吡嗪环、哒嗪环、三嗪环、喹啉环、异喹啉环、喹唑啉环、酞嗪环、喹噁啉环、茶啉环、噌啉环、噻吩环、呋喃环、吡咯环、咪唑环、吡唑环、三唑环、四唑环、噁唑环、噻唑环、苯并噻唑环、苯并呋喃环、吡啶环、吡啶环、苯并咪唑环、苯并三唑环、苯并噁唑环、嘌呤环等,但并不限于这些。其中优选吡啶环。对杂芳基二基的结合位置没有特别限定,可以在能够结合的任意位置结合。例如,当为吡啶二基时,可以是 2,3- 吡啶二基、2,4- 吡啶二基、2,5- 吡啶二基、2,6- 吡啶二基中的任一个。当为噻吩二基时,可以是 2,3- 噻吩二基、2,4- 噻吩二基、2,5- 噻吩二基、3,4- 噻吩二基中的任一个。

[0024] Ar 在芳基二基或杂芳基二基的环上可以存在取代基。对取代基种类、取代位置和取代基个数没有特别限定。取代基的例子有:例如 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤原子(氟原子、氯原子、溴原子或碘原子)、羟基、烷氧基、氨基、氧代基等,但并不限于这些。例如,在亚苯基中可以存在卤原子(氟原子或氯原子等)、羟基、烷氧基(甲氧基)等,此时更优选单氟亚苯基、二氟亚苯基、单氯亚苯基、二氯亚苯基、单羟基亚苯基或单烷氧基亚苯基等。

[0025] 通式(I)所示的本发明化合物有时以酸加成盐或碱加成盐等盐的形式存在,在本发明范围内还包含任一种盐。酸加成盐的例子有:盐酸盐或氢溴酸盐等无机酸盐;或对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、草酸盐或酒石酸盐等有机酸盐。作为碱加成盐,例如可以使用钠盐、钾盐、镁盐或钙盐等金属盐;铵盐、或三乙胺盐或乙醇胺盐等有机胺盐等。此外,还可以以甘氨酸盐等氨基酸盐的形式存在。

[0026] 作为通式(I)所示的本发明化合物的酯,优选生理学上可接受的酯。优选的酯残基的具体例子有:例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、苄基、乙酰氧基甲基、1-(乙酰氧基)乙基、丙酰氧基甲基、1-(丙酰氧基)乙基、丁酰氧基甲基、1-(丁酰氧基)乙基、异丁酰氧基甲基、1-(异丁酰氧基)乙基、戊酰氧基甲基、1-(戊酰氧基)乙基、异戊酰氧基甲基、1-(异戊酰氧基)乙基、新戊酰氧基甲基、1-(新戊酰氧基)乙基、甲氧基羰基氧基甲基、1-(甲氧基羰基氧基)乙基、乙氧基羰基氧基甲基、1-(乙氧基羰基氧基)乙基、丙氧基羰基氧基甲基、1-(丙氧基羰基氧基)乙基、异丙氧基羰基氧基甲基、1-(异丙氧基羰基氧基)乙基、丁氧基羰基氧基甲基、1-(丁氧基羰基氧基)乙基、异丁氧基羰基氧基甲基、1-(异丁氧基羰基氧基)乙基、叔丁氧基羰基氧基甲基、1-(叔丁氧基羰基氧基)乙基、环戊烷羰基氧基甲基、1-(环戊烷羰基氧基)乙基、环己烷羰基氧基甲基、1-(环己烷羰基氧基)乙基、环戊氧基羰基氧基甲基、1-(环戊氧基羰基氧基)乙基、环己氧基羰基氧基甲基、1-(环己氧基羰基氧基)乙基、苯甲酰氧基甲基、1-(苯甲酰氧基)乙基、苯氧基羰基氧基

甲基、1-(苯氧基羰基氧基)乙基、(5-甲基-2-氧代基-1,3-二氧杂环戊烯(ジオキソレン)-4-基)甲基或2-三甲基甲硅烷基乙基等,但并不限于这些。

[0027] 根据取代基的种类,本发明化合物有时会具有1个或2个以上不对称碳,基于这些不对称碳的任意光学异构体、光学异构体的任意混合物、外消旋体、基于2个以上不对称碳的非对映异构体、非对映异构体的任意混合物等均包含在本发明的范围内。并且,游离化合物或盐的形态的化合物的任意水合物或溶剂合物也包含在本发明的范围内。

[0028] 在本说明书的实施例中,具体说明上述通式(I)所包含的上述优选化合物的制备方法。因此,在这些制备方法中适当选择所使用的起始原料、反应试剂和反应条件等,根据需要对这些制备方法进行适当修饰或改变,从而可以制备本发明范围内所包含的所有化合物。但本发明化合物的制备方法并不限于在实施例中具体说明的方法。

[0029] 通式(I)所示化合物或其盐具有类视黄醇样的生理活性(代表性的例子有细胞分化作用、细胞增殖促进作用和生命维持作用等)。虽然未必拘泥于任何特定理论,但本发明化合物或其盐的特征在于:对视黄酸受体(RAR)具有极强的活化作用。因此,含有通式(I)所示化合物或生理学上可接受的其盐作为有效成分的药物可以作为类视黄醇作用剂。含有上述有效成分的本发明药物例如具有细胞分化作用、细胞增殖促进作用和生命维持作用等,可用于预防和/或治疗维生素A缺乏症、上皮组织角化症、干癣、变应性疾病、风湿病等免疫系统疾病、骨病、糖尿病、白血病或癌症。此外,通式(I)所示化合物的酯可以用作通式(I)所示化合物的前体药物,同样可以用作药物的有效成分。

[0030] 本发明的药物含有上述通式(I)所示化合物、生理学上可接受的其盐或其酯中的1种或2种以上作为有效成分。作为本发明的药物,可以将上述物质本身进行给药,但优选以按照该领域技术人员所周知的方法能够制造的口服用或胃肠外用药物组合物的形式进行给药。作为适于口服给药的药物用组合物,例如有片剂、胶囊剂、散剂、细粒剂、颗粒剂、溶液剂和糖浆剂等;作为适于胃肠外给药的药物组合物,例如有注射剂、点滴剂、栓剂、吸入剂、滴眼剂、滴鼻剂、软膏剂、霜剂、贴剂、经皮吸收剂或经粘膜吸收剂等。

[0031] 作为用于制备上述药物组合物的制剂用添加剂,例如有赋形剂、崩解剂或崩解辅助剂、粘合剂、润滑剂、包衣剂、色素、稀释剂、基质、溶解剂或助溶剂、等渗剂、pH调节剂、稳定化剂、喷射剂和胶粘剂等,该领域技术人员可以根据药物组合物的形态适当选择上述添加剂,可以将2种以上组合使用。上述药物组合物中可以进一步混合1种或2种以上其他的类视黄醇等有效成分。

[0032] 对本发明药物的给药量没有特别限定,可以根据患者的体重和年龄、疾病的种类和症状、以及给药途径等通常应该考虑的各种因素适当增减。例如口服给药时,成人每天可以按照0.01~1,000mg左右的范围进行使用。

实施例

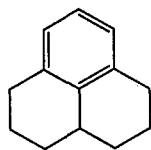
[0033] 以下,通过实施例进一步具体说明本发明,但本发明的范围并不限于下述实施例的范围。在下述实施例中,Me表示甲基,Et表示乙基。

[0034] 例1

[0035] (1)2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(フェナレン)

[0036] [化学式2]

[0037]



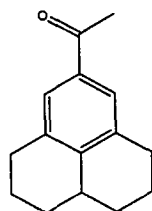
[0038] 将 2.00g 2,3,3a,4,5,6-六氢-非那烯-1-酮的 70ml 无水四氢呋喃溶液冷却至 0℃,之后缓慢加入 1.62g 硼氢化钠和 2.85g 氯化铝。将反应混合物加热回流 3 小时,之后冷却至 0℃,用乙酸乙酯稀释。缓慢加入冰直至不再起泡,之后升至室温,搅拌一夜。用乙酸乙酯萃取,有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;正己烷)进行纯化,得到 1.47g 标记化合物(收率 80%)。

[0039] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.26-1.40 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.78-2.82 (4H, m), 6.89 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0040] (2)-1-(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基(フェナレニル))乙酮

[0041] [化学式 3]

[0042]

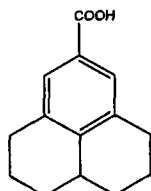


[0043] 向 0.250g 氯化铝的 3ml 二硫化碳悬浮液中加入 0.16ml 乙酰氯。在室温下搅拌 5 分钟,之后在 0℃下缓慢加入 0.250g 溶于 2ml 二硫化碳中的 2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯。在 0℃下搅拌 1 小时、在室温下搅拌 1 小时,之后将反应混合物注入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:500)进行纯化,得到 0.139g(±)-1-(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-1-非那烯基)乙酮(收率 45%)和 0.135g 标记化合物(收率 43%)。

[0044] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.26-1.40 (2H, m), 1.77-2.02 (6H, m), 2.55 (3H, s), 2.56-2.60 (1H, m), 2.82-2.87 (4H, m), 7.50 (2H, s) (3)5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸(フェナレンカルボン酸)

[0045] [化学式 4]

[0046]



[0047] 将 9.2ml 2.5N 的氢氧化钠水溶液冷却至 0℃,缓慢加入 0.30ml 溴,之后用 1.5ml 1,4-二噁烷稀释,得到黄色溶液。将 0.380g 1-(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)乙酮的 5ml 水和 10ml 1,4-二噁烷溶液冷却至 0℃,缓慢加入之前制备的黄色溶液,在 0℃下搅拌 10 分钟、在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0℃,加入 10% 的亚硫酸钠水溶液,

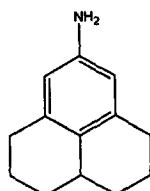
之后用 2N 的盐酸水溶液调至酸性,用氯仿萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.338g 为无色针晶(熔点 208-209°C)的标记化合物(收率 88%)。

[0048] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.26-1.41 (2H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 1.88-2.05 (4H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.82-2.88 (4H, m), 7.64 (2H, s)

[0049] (4)5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺(フェナレニルアミン)

[0050] [化学式 5]

[0051]



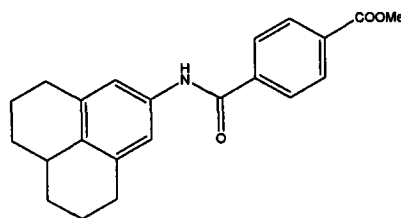
[0052] 向 0.320g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 2ml 无水苯溶液中加入 3ml 亚硫酸氯,加热回流 2 小时。减压浓缩,将所得残余物的 10ml 无水四氢呋喃溶液冷却至 0°C,加入 0.290g 叠氮化钠的 1ml 水溶液,在 0°C 下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二乙醚萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物溶于 7ml 乙酸和 3ml 水中,加热回流一夜。放置冷却后,向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液使之呈碱性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物溶于 10ml 甲醇中,加入 5ml 浓盐酸,加热回流 3 小时。放置冷却后,用二乙醚稀释,再用 2N 的盐酸水溶液萃取。将水层用 2N 的氢氧化钠水溶液调节至碱性,用二乙醚萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:乙酸乙酯:正己烷 = 1 : 50)进行纯化,得到 0.260g 标记化合物(收率 94%)。

[0053] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.22-1.34 (2H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 1.81-1.93 (4H, m), 2.40-2.54 (1H, m), 2.69-2.74 (4H, m), 3.43 (2H, br-s), 6.29 (2H, s)

[0054] (5)4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]苯甲酸甲酯

[0055] [化学式 6]

[0056]



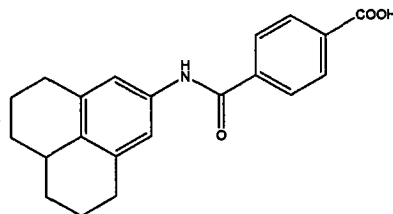
[0057] 向 0.260g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺的 10ml 无水苯和 3ml 吡啶溶液中加入 0.304g 氯化对苯二甲酸单甲酯(テレフタル酸モノメチルクロリド),在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用氯仿-正己烷进行重结晶,得到 0.460g 为无色针晶(熔点 217-218°C)的标记化合物(收率 95%)。

[0058] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.24-1.38 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 1.86-1.99 (4H, m), 2.49-2.59 (1H, m), 2.80-2.83 (4H, m), 3.96 (3H, s), 7.19 (2H, s), 7.77 (1H, br-s), 7.90 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

[0059] (6) 4-[(5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 氨基甲酰基] 苯甲酸

[0060] [化学式 7]

[0061]



[0062] 向 0.093g 4-[(5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 氨基甲酰基] 苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 3ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯 - 正己烷进行重结晶,得到 0.080g 为无色棱晶 (熔点 $283-284^\circ\text{C}$) 的标记化合物 (收率 90%)。

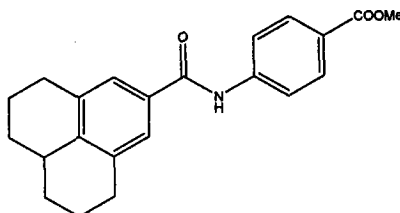
[0063] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 1.24-1.37 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 1.88-2.02 (4H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.78-2.83 (4H, m), 7.20 (2H, s), 7.98 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

[0064] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.21-1.30 (2H, m), 1.25-1.78 (2H, m), 1.81-1.94 (4H, m), 2.43-2.47 (1H, m), 2.73-2.76 (4H, m), 7.30 (2H, s), 8.01 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 10.15 (1H, s) 例 2

[0065] (1) 4-[(5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 甲酰胺] 苯甲酸甲酯

[0066] [化学式 8]

[0067]



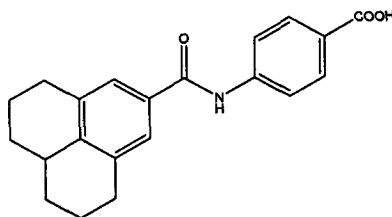
[0068] 向 0.338g 5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯甲酸的 7.5ml 无水苯悬浮液中加入 2.5ml 亚硫酸氯,加热回流 4 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 10ml 吡啶中,加入 0.259g 4- 氨基苯甲酸甲酯和 0.020g 4- 二甲基氨基吡啶,搅拌 15 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10% 碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析 (展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷 = 1 : 10) 进行纯化,得到 0.478g 标记化合物 (收率 88%)。再用氯仿 - 正己烷进行重结晶,得到无色针晶 (熔点 $187-189^\circ\text{C}$)。

[0069] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.26-1.41 (2H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 1.89-2.61 (4H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.83-2.88 (4H, m), 3.91 (3H, s), 7.39 (2H, s), 7.74 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.95 (1H, br-s), 8.04 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

[0070] (2) 4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0071] [化学式 9]

[0072]



[0073] 向 0.385g 4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 25ml 乙醇悬浮液中加入 7.5ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在 60℃ 下搅拌 1 小时。放置冷却后,将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.348g 为无色针晶(熔点 > 300℃)的标记化合物(收率 94%)。

[0074] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 1.28-1.41 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.91-2.07 (4H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 2.88-2.90 (4H, m), 7.47 (2H, s), 7.83 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.01 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

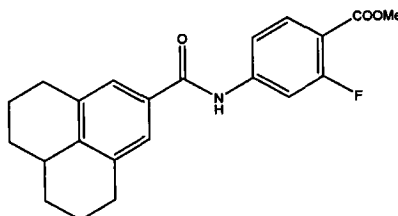
[0075] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.21-1.34 (2H, m), 1.73-1.99 (6H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 2.80-2.85 (4H, m), 7.49 (2H, s), 7.90 (4H, s), 10.33 (1H, s)

[0076] 例 3

[0077] (1) 2-氟-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0078] [化学式 10]

[0079]



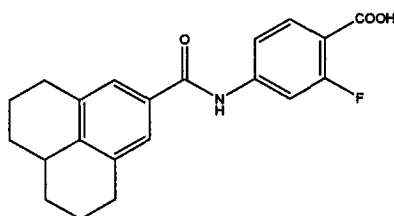
[0080] 向 0.150g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.129g 2-氟-4-氨基-苯甲酸甲酯和 1 片 4-二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:氯仿)进行纯化,再将氯仿溶出部分用氯仿-正己烷进行重结晶,得到 0.227g 为无色针晶(熔点 191-193℃)的标记化合物(收率 89%)。

[0081] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.25-1.40 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 1.89-2.04 (4H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.82-2.87 (4H, m), 3.92 (3H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 12.9, 1.8\text{Hz}$), 7.37 (2H, s), 7.77 (1H, dd, $J = 12.9, 1.8\text{Hz}$), 7.94 (1H, t, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.99 (1H, br-s)

[0082] (2) 2-氟-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0083] [化学式 11]

[0084]



[0085] 向 0.221g 2-氟-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 2 小时、在 60℃ 下搅拌 1 小时。放置冷却后,将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.190g 为无色针晶(熔点 > 300℃)的标记化合物(收率 90%)。

[0086] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 1.27-1.40 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.84-2.89 (4H, m), 7.46 (2H, s), 7.53 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 13.5, 2.1\text{Hz}$), 7.91 (1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$)

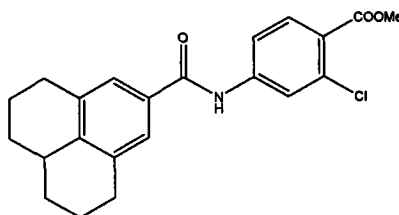
[0087] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.21-1.34 (2H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.80-2.85 (4H, m), 7.49 (2H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.81-7.91 (2H, m), 10.51 (1H, s)

[0088] 例 4

[0089] (1) 2-氯-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0090] [化学式 12]

[0091]



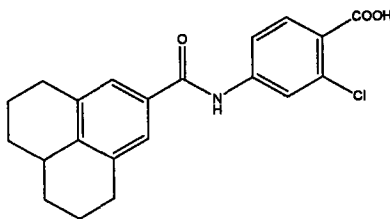
[0092] 向 0.150g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.142g 2-氯-4-氨基苯甲酸甲酯和 1 片 4-二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用氯仿-正己烷进行重结晶,得到 0.236g 为无色针晶(熔点 163.5-165℃)的标记化合物(收率 89%)。

[0093] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.27-1.41 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 1.89-2.04 (4H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 2.83-2.88 (4H, m), 3.92 (3H, s), 7.38 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, br-s)

[0094] (2) 2-氯-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0095] [化学式 13]

[0096]



[0097] 向 0.210g 2-氯-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时,之后在 60℃ 下搅拌 30 分钟。放置冷却后,将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.163g 为无色针晶(熔点 281-282℃)的标记化合物(收率 81%)。

[0098] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 1.27-1.41 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 2.85-2.90 (4H, m), 7.46 (2H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$)

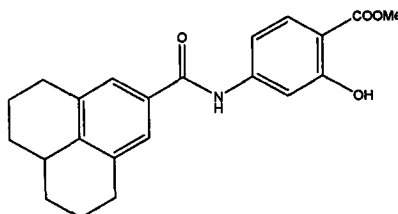
[0099] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.21-1.34 (2H, m), 1.73-1.80 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.80-2.85 (4H, m), 7.49 (2H, s), 7.80-7.87 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 10.43 (1H, s)

[0100] 例 5

[0101] (1) 2-羟基-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0102] [化学式 14]

[0103]



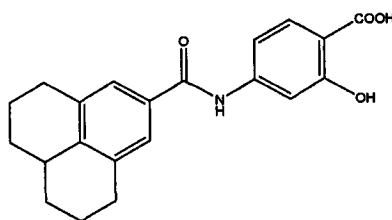
[0104] 向 0.150g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.128g 2-羟基-4-氨基-苯甲酸甲酯和 1 片 4-二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用氯仿-正己烷进行重结晶,得到 0.223g 为无色针晶(熔点 198-199℃)的标记化合物(收率 88%)。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.27-1.41 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 1.89-2.04 (4H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.83-2.88 (4H, m), 3.94 (3H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.37 (2H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.85 (1H, br-s), 10.87 (1H, s)

[0106] (2) 2-羟基-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0107] [化学式 15]

[0108]



[0109] 向 0.208g 2-羟基-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 3ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌一夜,之后在 60℃ 下搅拌 2 小时。放置冷却后,将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.179g 为无色棱晶(熔点 267-267.5℃)的标记化合物(收率 90%)。

[0110] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 1.27-1.40 (2H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 2.84-2.89 (4H, m), 7.22 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.44 (2H, s), 7.47 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

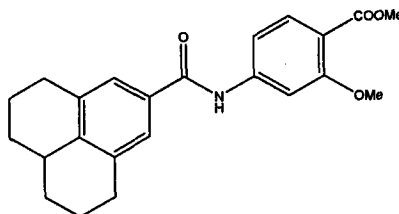
[0111] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.15-1.33 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 2.79-2.85 (4H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.47 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.29 (1H, s)

[0112] 例 6

[0113] (1) 2-甲氧基-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0114] [化学式 16]

[0115]



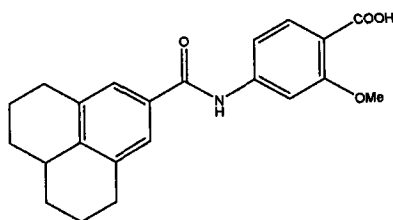
[0116] 向 0.100g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.092g 2-甲氧基-4-氨基-苯甲酸甲酯和 1 片 4-二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:5)进行纯化,得到 0.153g 标记化合物(收率 87%)。

[0117] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.26-1.41 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 1.89-2.05 (4H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 2.83-2.88 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.39 (2H, s), 7.83 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.99 (1H, br-s)

[0118] (2) 2-甲氧基-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0119] [化学式 17]

[0120]



[0121] 向 0.150g 2-羟基-4-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 2 小时,之后在 60℃ 下搅拌 2 小时。放置冷却后,将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.106g 为无色针晶(熔点 206-208℃)的标记化合物(收率 74%)。

[0122] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 1.26-1.41 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.85-2.90 (4H, m), 3.94 (3H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.47 (2H, s), 7.73 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

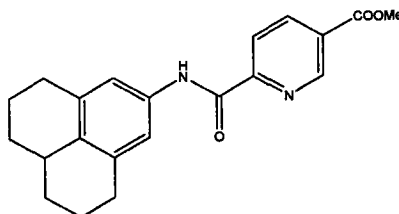
[0123] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.21-1.34 (2H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.52-2.56 (1H, m), 2.80-2.85 (4H, m), 3.78 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, s), 7.56-7.62 (2H, m), 10.22 (1H, s)

[0124] 例 7

[0125] (1) 6-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]烟酸甲酯

[0126] [化学式 18]

[0127]



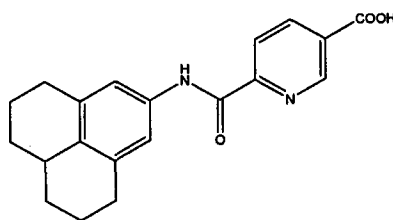
[0128] 向 0.120g 吡啶-2,5-二甲酸-5-甲酯的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 1ml 吡啶中,加入 0.118g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺的 2ml 无水苯溶液,在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:15)进行纯化,得到 0.209g 标记化合物(收率 95%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到淡黄色针晶(熔点 150-151℃)。

[0129] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.26-1.39 (2H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 1.88-1.99 (4H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 2.81-2.86 (4H, m), 4.00 (3H, s), 7.35 (2H, s), 8.36 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 9.18 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 9.85 (1H, br-s)

[0130] (2) 6-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]烟酸

[0131] [化学式 19]

[0132]



[0133] 向 0.194g 6-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]烟酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.161g 为淡黄色针晶(熔点 252-253℃)的标记化合物(收率 87%)。

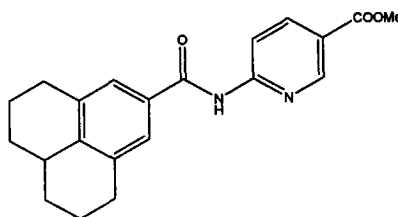
[0134] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.26-1.40 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 1.88-2.00 (4H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.82-2.87 (4H, m), 7.36 (2H, s), 8.42 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 9.26 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 9.88 (1H, s)

[0135] 例 8

[0136] (1)6-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]烟酸甲酯

[0137] [化学式 20]

[0138]



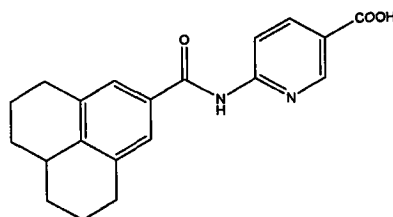
[0139] 向 0.150g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.116g 6-氨基-烟酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:15)进行纯化,得到 0.196g 标记化合物(收率 81%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到无色针晶(熔点 148-150℃)。

[0140] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.28-1.42 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.84-2.89 (4H, m), 3.94 (3H, s), 7.46 (2H, s), 8.35 (1H, dd, $J = 8.7, 2.2\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.76 (1H, br-s), 8.93 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$)

[0141] (2)6-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]烟酸

[0142] [化学式 21]

[0143]



[0144] 向 0.195g 6-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]烟酸甲酯的 8ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙醇-氯仿进行重结晶,得到 0.141g 为无色粉状晶体(熔点 $> 300^{\circ}\text{C}$) 的标记化合物(收率 75%)。

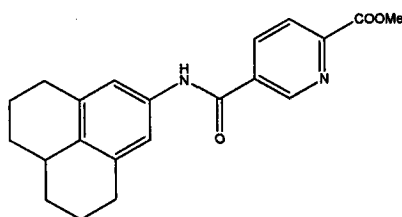
[0145] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_3): δ 1.20-1.34 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 1.82-1.99 (4H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 2.78-2.83 (4H, m), 7.58 (2H, s), 8.30 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 10.93 (1H, s)

[0146] 例 9

[0147] (1) 5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-非那烯基)氨基甲酰基]吡啶-2-甲酸甲酯

[0148] [化学式 22]

[0149]



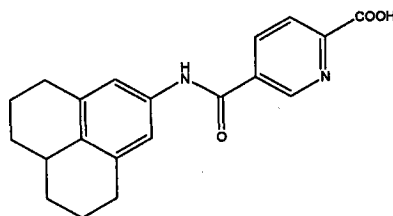
[0150] 向 0.132g 吡啶-2,5-二甲酸-2-甲酯的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 2ml 吡啶中,再加入 0.130g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺的 2ml 无水苯溶液,搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷 = 1:2)进行纯化,得到 0.224g 标记化合物(收率 92%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到淡黄色针晶($178-180^{\circ}\text{C}$)。

[0151] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.38 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 1.86-1.99 (4H, m), 2.50-2.57 (1H, m), 2.79-2.82 (4H, m), 4.04 (3H, s), 7.17 (2H, s), 7.86 (1H, br-s), 8.22 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.32 (1H, dd, $J = 8.0\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 9.15 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$)

[0152] (2) 5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]吡啶-2-甲酸

[0153] [化学式 23]

[0154]



[0155] 向 0.222g 5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]吡啶-2-甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.206g 为淡黄色针晶(熔点 $239-240^{\circ}\text{C}$) 的标记化合物(收率 97%)。

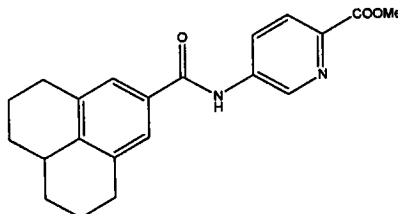
[0156] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_3) : δ 1.14-1.28 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.40-2.42 (1H, m), 2.71-2.74 (4H, m), 7.27 (2H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 9.13 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 10.32 (1H, s)

[0157] 例 10

[0158] (1) 5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]吡啶-2-甲酸甲酯

[0159] [化学式 24]

[0160]



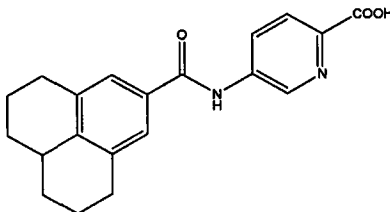
[0161] 向 0.120g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯, 加热回流 3 小时。减压浓缩, 将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 5ml 吡啶中, 加入 0.093g 5-氨基-吡啶-2-甲酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶, 搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10% 碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (展开溶剂: 乙酸乙酯: 正己烷 = 1:2) 进行纯化, 得到 0.162g 标记化合物 (收率 84%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶, 得到无色针晶 (熔点 208-209°C)。

[0162] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.23-1.41 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 1.89-2.04 (4H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 2.81-2.91 (4H, m), 4.00 (3H, s), 7.42 (2H, s), 8.09 (1H, br-s), 8.17 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.57 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.73 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$)

[0163] (2) 5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]吡啶-2-甲酸

[0164] [化学式 25]

[0165]



[0166] 向 0.158g 5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]吡啶-2-甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液, 在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性, 之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 将所得残余物用乙醇进行重结晶, 得到 0.125g 为淡黄色粉状晶体 (熔点 219-220°C) 的标记化合物 (收率 82%)。

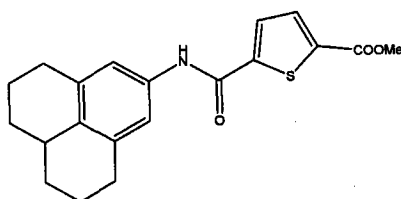
[0167] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_3) : δ 1.19-1.32 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.78-2.83 (4H, m), 7.50 (2H, s), 8.04 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.37 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$), 9.01 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.55 (1H, s)

[0168] 例 11

[0169] (1) 5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]噻吩-2-甲酸甲酯

[0170] [化学式 26]

[0171]



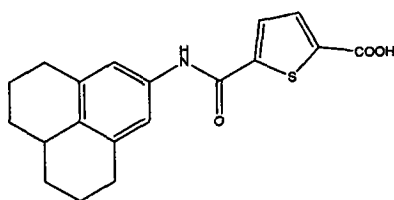
[0172] 向 0.083g 噻吩-2,5-二甲酸-2-甲酯的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯, 加热回流 3 小时。减压浓缩, 将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 2ml 吡啶中, 加入 0.080g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺的 2ml 无水苯溶液, 搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性, 之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10% 碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 将所得残余物用氯仿-正己烷进行重结晶, 得到 0.111g 为无色针晶 (熔点 221-222°C) 的标记化合物 (收率 73%)。

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.38 (2H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 1.88-1.99 (4H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.78-2.83 (4H, m), 3.92 (3H, s), 7.14 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.58 (1H, br-s), 7.76 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$)

[0174] (2)-5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]噻吩-2-甲酸

[0175] [化学式 27]

[0176]



[0177] 向 0.110g 5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]噻吩-2-甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液, 在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性, 之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶, 得到 0.093g 为淡黄色粉状晶体 (熔点 281-283°C) 的标记化合物 (收率 89%)。

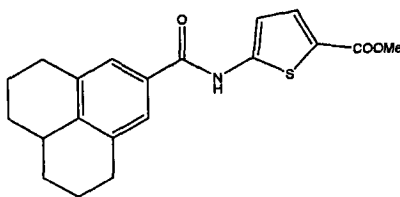
[0178] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.18-1.27 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 2.44-2.45 (1H, m), 2.71-2.73 (4H, m), 7.22 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 10.17 (1H, s)

[0179] 例 12

[0180] (1)-5-[(5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]噻吩-2-甲酸甲酯

[0181] [化学式 28]

[0182]



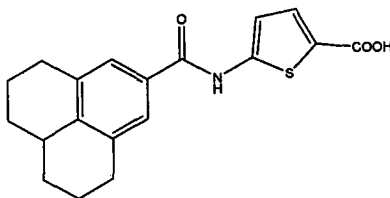
[0183] 向 0.100g 5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 2ml 吡啶中,加入 0.076g 5- 氨基 - 噻吩 -2- 甲酸甲酯和一片 4- 二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:15)进行纯化,得到 0.094g 标记化合物(收率 57%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到无色针晶(熔点 188-189℃)。

[0184] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.34 (2H, td, $J = 12.0, 3.9\text{Hz}$), 1.72-1.85 (2H, m), 1.87-2.04 (4H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.80-2.85 (4H, m), 3.87 (3H, s), 6.75 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.41 (2H, s), 7.64 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 8.94 (1H, br-s)

[0185] (2)-5-[(5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 甲酰胺] 噻吩 -2- 甲酸

[0186] [化学式 29]

[0187]



[0188] 向 0.071g 5-[(5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 甲酰胺] 噻吩 -2- 甲酸甲酯的 5ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在 60℃下搅拌 2 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.043g 为无色粉状晶体(熔点 259-261℃)的标记化合物(收率 63%)。

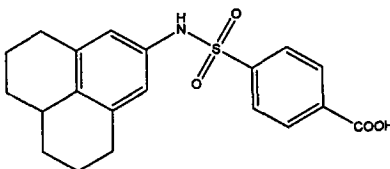
[0189] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.20-1.32 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 2.78-2.83 (4H, m), 6.90 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.52 (2H, s), 7.54 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$) 11.74 (1H, s)

[0190] 例 13

[0191] 4-[(5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 氨磺酰基] 苯甲酸

[0192] [化学式 30]

[0193]



[0194] 将 0.130g 5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基胺溶于 5ml 吡啶和 2ml 无水苯中,加入 0.161g 4- 氯磺酰基苯甲酸和 1 片 4- 二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。升温至 60℃后搅拌 3 小时,放置冷却后,向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.194g 为茶色针晶(熔点 266-268℃)的标记化合物(收率 75%)。

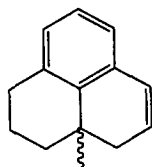
[0195] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_3) : δ 1.06-1.18 (2H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 1.70-1.74 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.55-2.59 (4H, m), 6.58 (2H, s), 7.84 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 10.14 (1H, s)

[0196] 例 14

[0197] (1) (±)-3a-甲基-2,3,3a,4-四氢-1H-非那烯

[0198] [化学式 31]

[0199]



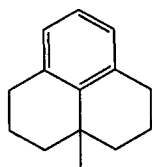
[0200] 将 2.14g (±)-3a-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯酮 (フェナレノン) 的 70ml 无水四氢呋喃溶液冷却至 0℃, 缓慢加入 1.62g 硼氢化钠和 2.85g 氯化铝。将反应混合物加热回流 3 小时, 之后冷却至 0℃, 用乙酸乙酯稀释。缓慢加入冰直至不再起泡, 之后升至室温, 搅拌一夜。用乙酸乙酯萃取, 有机层用水、饱和食盐水依次清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (展开溶剂: 正己烷) 进行纯化, 得到 1.83g 标记化合物 (收率 97%)。

[0201] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.16 (3H, s), 1.64 (1H, td, $J = 13.1, 3.4\text{Hz}$), 1.74 (1H, dt, $J = 12.8, 3.4\text{Hz}$), 1.79-1.89 (1H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 2.10 (1H, dd, $J = 17.1, 6.3\text{Hz}$), 2.27 (1H, dt, $J = 17.1, 2.7\text{Hz}$), 2.77-2.83 (2H, m), 5.89-5.95 (1H, m), 6.45 (1H, dd, $J = 9.6, 3.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)

[0202] (2) 3a-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯

[0203] [化学式 32]

[0204]



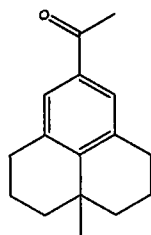
[0205] 将 1.83g 3a-甲基-2,3,3a,4-四氢-1H-非那烯溶于 12ml 乙醇中, 加入 0.183g 10% 的钯碳, 在氢气流下搅拌 6 小时。将反应混合物通过硅藻土 (セライト) 进行过滤, 之后将滤液的溶剂减压浓缩, 所得残余物通过使用少量硅胶的硅胶柱层析 (展开溶剂: 正己烷) 进行纯化, 得到 1.74g 标记化合物 (收率 94%)。

[0206] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.17 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 13.1, 5.1\text{Hz}$), 1.66 (2H, dt, $J = 13.1, 4.1\text{Hz}$), 1.74-1.86 (2H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 2.79 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 2.91 (2H, ddd, $J = 17.1, 8.1, 3.5\text{Hz}$), 6.88 (2H, dd, $J = 7.5, 0.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J = 8.1, 6.6\text{Hz}$)

[0207] (3) 1-(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基) 乙酮

[0208] [化学式 33]

[0209]



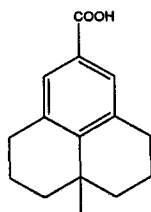
[0210] 在 -10°C 下向 1.62g 氯化铝的 25ml 二硫化碳悬浮液中加入 1.00ml 乙酰氯。在 -10°C 下搅拌 20 分钟,之后缓慢加入 1.74g 溶于 15ml 二硫化碳中的 3a-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯,缓慢升至室温。在室温下搅拌 30 分钟,之后将反应混合物注入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:乙酸乙酯:正己烷 = 1 : 500)进行纯化,得到 1.63g(±)-1-(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-1-非那烯基)乙酮(收率 77%) 和 0.465g 标记化合物(收率 22%)。再用正己烷进行重结晶,得到无色棱晶(熔点 $100-101.5^{\circ}\text{C}$)。

[0211] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 13.0, 4.8\text{Hz}$), 1.70 (2H, dt, $J = 13.0, 4.1\text{Hz}$), 1.78-1.89 (2H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.82 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 2.97 (2H, ddd, $J = 17.3, 7.9, 3.3\text{Hz}$), 7.48 (2H, s)

[0212] (4)6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸

[0213] [化学式 34]

[0214]



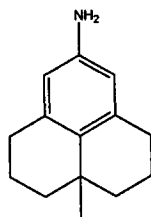
[0215] 将 9.3ml 2.5N 的氢氧化钠水溶液冷却至 0°C , 缓慢加入 0.30ml 溴, 之后用 10ml 1,4-二噁烷稀释, 得到黄色溶液。将 0.409g 1-(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)乙酮的 5ml 水和 10ml 1,4-二噁烷溶液冷却至 0°C , 缓慢加入之前制备的黄色溶液, 在 0°C 下搅拌 30 分钟, 之后在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0°C , 加入 10% 的亚硫酸钠水溶液后用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性, 之后用氯仿萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶, 得到 0.333g 为无色针晶(熔点 $213-215^{\circ}\text{C}$) 的标记化合物(收率 81%)。

[0216] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, s), 1.52 (2H, td, $J = 13.1, 5.1\text{Hz}$), 1.70 (2H, dt, $J = 13.1, 4.1\text{Hz}$), 1.78-1.89 (2H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.84 (2H, dt, $J = 17.3, 8.6\text{Hz}$), 2.97 (2H, ddd, $J = 17.3, 8.1, 3.6\text{Hz}$), 7.62 (2H, s)

[0217] (5)6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺

[0218] [化学式 35]

[0219]



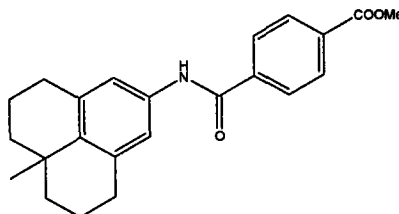
[0220] 向 0.165g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯溶液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 2 小时。减压浓缩,将所得残余物的 5ml 无水四氢呋喃溶液冷却至 0℃,加入 0.140g 叠氮化钠的 0.5ml 水溶液,在 0℃下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二乙醚萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物溶于 5ml 乙酸和 2ml 水中,加热回流一夜。放置冷却后,向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液使之呈碱性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物溶于 5ml 甲醇中,加入 3ml 浓盐酸,加热回流 3 小时。放置冷却后,用 10%的碳酸钠水溶液调节至碱性,用二乙醚萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:乙酸乙酯:正己烷=1:50)进行纯化,得到 0.138g 标记化合物(收率 96%)。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.13 (3H, s), 1.46 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.62 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.71-1.82 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 2.81 (2H, ddd, $J = 17.4, 8.0, 3.5\text{Hz}$), 3.40 (2H, br-s), 6.27 (2H, s)

[0222] (6)-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]苯甲酸甲酯

[0223] [化学式 36]

[0224]



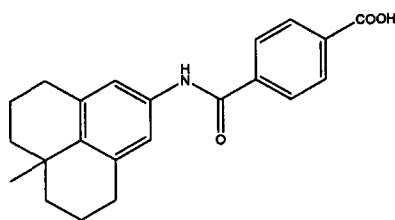
[0225] 向 0.138g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺的 5ml 无水苯和 2ml 吡啶溶液中加入 0.177g 氯化对苯二甲酸单甲酯,在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用氯仿-正己烷进行重结晶,得到 0.205g 为无色针晶(熔点 217-218℃)的标记化合物(收率 82%)。

[0226] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.16 (3H, s), 1.50 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.68 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.15 (2H, m), 2.79 (2H, dt, $J = 17.4, 8.7\text{Hz}$), 2.92 (2H, ddd, $J = 17.3, 7.9, 3.4\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 7.18 (2H, s), 7.69 (1H, br-s), 7.89 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.13 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0227] (7)-4-[(6a-甲基)-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]苯甲酸

[0228] [化学式 37]

[0229]



[0230] 向 0.200g 4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 3ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙醇-水进行重结晶,得到 0.167g 为无色针晶(熔点 282-283℃)的标记化合物(收率 87%)。

[0231] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 1.17 (3H, s), 1.49 (2H, td, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.70 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.76-1.87 (2H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.78 (2H, dt, $J = 17.3, 8.6\text{Hz}$), 2.88 (2H, ddd, $J = 17.1, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 7.18 (2H, s), 7.97 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

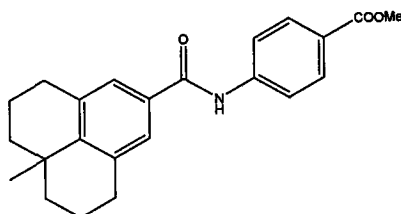
[0232] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.11 (3H, s), 1.42 (2H, td, $J = 12.8, 4.9\text{Hz}$), 1.64 (2H, dt, $J = 12.8, 4.0\text{Hz}$), 1.71-1.80 (2H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 2.72 (2H, dt, $J = 17.4, 8.7\text{Hz}$), 2.85 (2H, ddd, $J = 17.1, 7.8, 3.0\text{Hz}$), 7.28 (2H, s), 8.01 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.13 (1H, s)

[0233] 例 15

[0234] (1) 4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0235] [化学式 38]

[0236]



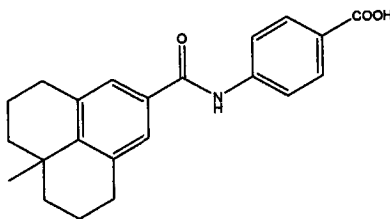
[0237] 向 0.160g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 5ml 无水苯悬浮液中加入 2ml 亚硫酸氯,加热回流 4 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 4ml 无水苯和 2ml 吡啶中,加入 0.126g 4-氨基-苯甲酸甲酯和 0.010g 4-二甲基氨基吡啶,搅拌 16 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:乙酸乙酯:正己烷 = 1:15)进行纯化,得到 0.160g 标记化合物(收率 63%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到无色针晶(熔点 176-178℃)。

[0238] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, s), 1.52 (2H, td, $J = 12.9, 4.8\text{Hz}$), 1.71 (2H, dt, $J = 12.9, 4.2\text{Hz}$), 1.78-1.90 (2H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.87 (2H, dt, $J = 17.4, 8.7\text{Hz}$), 2.98 (2H, ddd, $J = 17.4, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.73 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.94 (1H, br-s), 8.04 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$)

[0239] (2) 4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0240] [化学式 39]

[0241]



[0242] 向 0.158g 4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 3ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.134g 为无色棱晶(熔点 283.5-285°C)的标记化合物(收率 88%)。

[0243] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 1.20 (3H, s), 1.53 (2H, td, $J = 13.0, 5.0\text{Hz}$), 1.74 (2H, dt, $J = 13.0, 4.1\text{Hz}$), 1.80-1.91 (2H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.86 (2H, dt, $J = 17.3, 8.6\text{Hz}$), 3.00 (2H, ddd, $J = 17.4, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 7.45 (2H, s), 7.82 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)

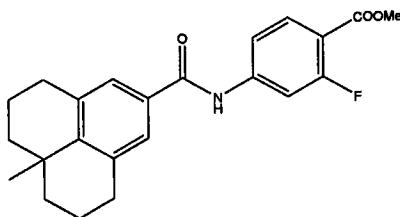
[0244] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.14 (3H, s), 1.45 (2H, td, $J = 12.8, 4.8\text{Hz}$), 1.69 (2H, dt, $J = 12.8, 3.8\text{Hz}$), 1.74-1.83 (2H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.81 (2H, dt, $J = 17.4, 8.7\text{Hz}$), 2.96 (2H, ddd, $J = 17.0, 7.8, 2.9\text{Hz}$), 7.45 (2H, s), 7.87 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 10.34 (1H, s)

[0245] 例 16

[0246] (1) 2-氟-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0247] [化学式 40]

[0248]



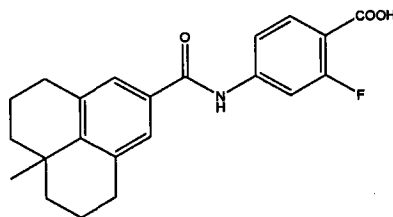
[0249] 向 0.150g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.121g 2-氟-4-氨基-苯甲酸甲酯和 1 片 4-二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:15)进行纯化,得到 0.226g 标记化合物(收率 91%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到无色针晶(熔点 178-180°C)。

[0250] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.72 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.80-1.91 (2H, m), 2.01-2.17 (2H, m), 2.85 (2H, dt, $J = 17.3, 8.6\text{Hz}$), 2.99 (2H, ddd, $J = 17.6, 7.8, 3.5\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.36 (2H, s), 7.77 (1H, dd, $J = 13.1, 2.1\text{Hz}$), 7.91 (1H, br-s), 7.95 (1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0251] (2)-2-氟-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0252] [化学式 41]

[0253]



[0254] 向 0.222g 2-氟-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 2 小时,之后在 60℃下搅拌 30 分钟。放置冷却后,将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.173g 为无色棱晶(熔点 276-278℃)的标记化合物(收率 81%)。

[0255] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 1.19 (3H, s), 1.52 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.73 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.79-1.91 (2H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 2.86 (2H, dt, $J = 17.3, 8.7\text{Hz}$), 3.00 (2H, ddd, $J = 17.4, 8.0, 3.5\text{Hz}$), 7.45 (2H, s), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 13.7, 2.1\text{Hz}$), 7.91 (1H, t, $J = 8.7\text{Hz}$)

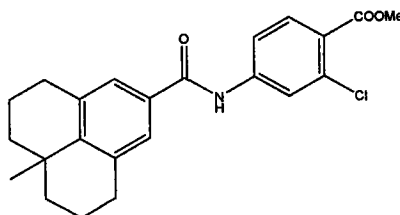
[0256] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.14 (3H, s), 1.45 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.67 (2H, dt, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 1.74-1.85 (2H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.82 (2H, dt, $J = 17.3, 8.7\text{Hz}$), 2.96 (2H, ddd, $J = 17.3, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 7.45 (2H, s), 7.63 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.79-7.91 (2H, m), 10.50 (1H, s)

[0257] 例 17

[0258] (1)-2-氯-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0259] [化学式 42]

[0260]



[0261] 向 0.150g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.133g 2-氯-4-氨基苯甲酸甲酯和 1 片 4-二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷 = 1 : 15)进行纯化,得到 0.249g 标记化合物(收率 96%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到无色针晶(熔点 157-158℃)。

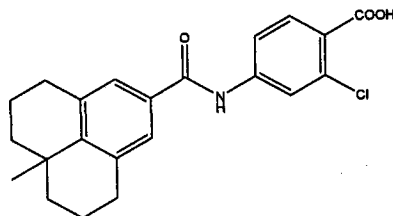
[0262] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.16 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 12.9, 4.8\text{Hz}$), 1.71 (2H,

dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.78-1.89 (2H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.82 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 2.96 (2H, ddd, $J = 17.3, 7.8, 3.2\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 7.36 (2H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.98 (1H, br-s)

[0263] (2)-氯-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0264] [化学式 43]

[0265]



[0266] 向 0.244g 2-氯-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 2 小时,之后在 60℃ 下搅拌 1 小时。放置冷却后,将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.192g 为无色棱晶(熔点 244-246℃)的标记化合物(收率 82%)。

[0267] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 1.19 (3H, s), 1.52 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.73 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.79-1.90 (2H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.85 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 3.00 (2H, ddd, $J = 17.3, 7.7, 3.3\text{Hz}$), 7.44 (2H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$)

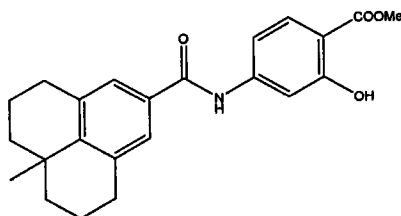
[0268] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.13 (3H, s), 1.45 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.68 (2H, dt, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 1.75-1.83 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.81 (2H, dt, $J = 17.3, 8.7\text{Hz}$), 2.96 (2H, ddd, $J = 17.1, 7.6, 3.0\text{Hz}$), 7.46 (2H, s), 7.81 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 10.43 (1H, s)

[0269] 例 18

[0270] (1)-2-羟基-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0271] [化学式 44]

[0272]



[0273] 向 0.150g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.120g 2-羟基-4-氨基-苯甲酸甲酯和 1 片 4-二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残

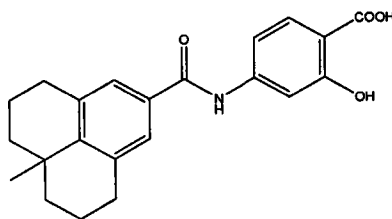
余物用硅胶柱层析（展开溶剂：乙酸乙酯：正己烷 = 1 : 15）进行纯化，得到 0.240g 标记化合物（收率 97%）。再用氯仿 - 正己烷进行重结晶，得到无色针晶（熔点 179-181℃）。

[0274] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.16 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 12.9, 4.8\text{Hz}$), 1.71 (2H, dt, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 1.78-1.89 (2H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.83 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 2.97 (2H, ddd, $J = 17.7, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.35 (2H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.88 (1H, br-s), 10.87 (1H, s)

[0275] (2)-羟基-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0276] [化学式 45]

[0277]



[0278] 向 0.234g 2-羟基-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液，在室温下搅拌 2 小时，之后在 60℃ 下搅拌一夜。放置冷却后，将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性，之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗，之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩，将所得残余物用乙酸乙酯 - 正己烷进行重结晶，得到 0.203g 为无色棱晶（熔点 244-245℃）的标记化合物（收率 90%）。

[0279] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 1.19 (3H, s), 1.52 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.73 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.79-1.90 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.86 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 3.00 (2H, ddd, $J = 17.4, 7.9, 2.9\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.43 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

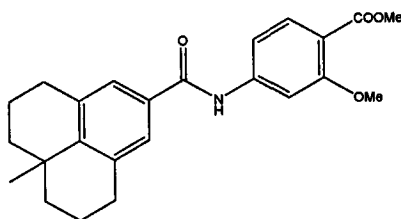
[0280] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.13 (3H, s), 1.45 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.68 (2H, dt, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 1.74-1.84 (2H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.81 (2H, dt, $J = 17.3, 8.4\text{Hz}$), 2.96 (2H, ddd, $J = 17.4, 7.8, 3.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.43 (2H, s), 7.51 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.29 (1H, s)

[0281] 例 19

[0282] (1)-2-甲氧基-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0283] [化学式 46]

[0284]



[0285] 向 0.100g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮

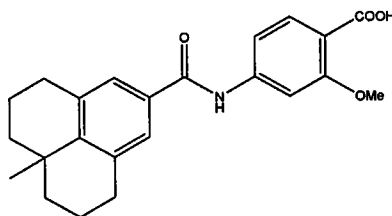
液中加入 1ml 亚硫酸氯, 加热回流 3 小时。减压浓缩, 将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中, 加入 0.087g 2-甲氧基-4-氨基-苯甲酸甲酯和 1 片 4-二甲基氨基吡啶, 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性, 之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10% 碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (展开溶剂: 乙酸乙酯: 正己烷 = 1 : 5) 进行纯化, 得到 0.145g 标记化合物 (收率 85%)。

[0286] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.17 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.71 (2H, dt, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 1.78-1.89 (2H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.82 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 2.96 (2H, ddd, $J = 17.1, 7.8, 3.0\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.38 (2H, s), 7.82 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, br-s)

[0287] (2)-2-甲氧基-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0288] [化学式 47]

[0289]



[0290] 向 0.143g 2-甲氧基-4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液, 在室温下搅拌 2 小时, 之后在 60℃ 下搅拌 2 小时。放置冷却后, 将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性, 用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶, 得到 0.110g 为无色针晶 (熔点 184-186℃) 的标记化合物 (收率 80%)。

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 1.23 (3H, s), 1.53 (2H, td, $J = 12.9, 4.9\text{Hz}$), 1.74 (2H, dt, $J = 13.1, 4.0\text{Hz}$), 1.80-1.91 (2H, m), 2.05-2.21 (2H, m), 2.87 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 3.01 (2H, ddd, $J = 17.4, 7.9, 3.5\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.46 (2H, s), 7.73 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

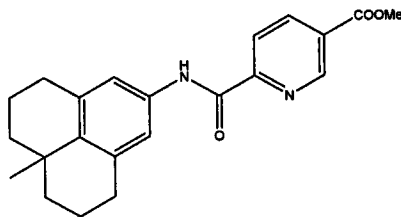
[0292] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.14 (3H, s), 1.46 (2H, td, $J = 12.9, 5.4\text{Hz}$), 1.69 (2H, dt, $J = 12.5, 3.8\text{Hz}$), 1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.82 (2H, dt, $J = 17.4, 8.7\text{Hz}$), 2.96 (2H, ddd, $J = 17.3, 7.7, 3.3\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1\text{Hz}$), 7.46 (2H, s), 7.55-7.57 (2H, m), 10.19 (1H, s)

[0293] 例 20

[0294] (1)-6-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]烟酸甲酯

[0295] [化学式 48]

[0296]



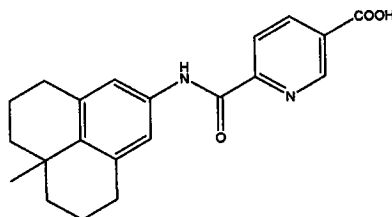
[0297] 向 0.118g 吡啶 -2,5- 二甲酸 -5- 甲酯的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 2ml 吡啶中,加入 0.125g 6a- 甲基 -5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基胺的 2ml 无水苯溶液,在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:20)进行纯化,得到 0.180g 标记化合物(收率 80%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到淡黄色针晶(熔点 141.5-142.5℃)。

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 12.9, 4.8\text{Hz}$), 1.68 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.76-1.88 (2H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 2.82 (2H, dt, $J = 17.3, 8.7\text{Hz}$), 2.95 (2H, ddd, $J = 17.4, 8.1, 3.3\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 7.33 (2H, s), 8.35 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 9.18 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 9.83 (1H, br-s)

[0299] (2)-6-[(6a- 甲基 -5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 氨基甲酰基] 烟酸

[0300] [化学式 49]

[0301]



[0302] 向 0.176g 6-[(6a- 甲基 -5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 氨基甲酰基] 烟酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.153g 为淡黄色针晶(熔点 212-213℃)的标记化合物(收率 91%)。

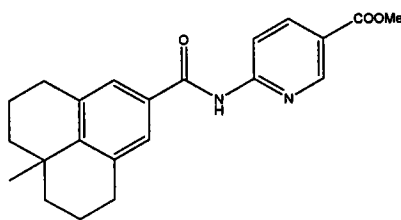
[0303] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.69 (2H, dt, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 1.77-1.88 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.83 (2H, dt, $J = 17.4, 8.7\text{Hz}$), 2.96 (2H, ddd, $J = 17.3, 8.1, 3.2\text{Hz}$), 7.31 (2H, s), 8.42 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.57 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 9.26 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 9.87 (1H, s)

[0304] 例 21

[0305] (1)-6-[(6a- 甲基 -5,6,6a,7,8,9- 六氢 -4H-2- 非那烯基) 甲酰胺] 烟酸甲酯

[0306] [化学式 50]

[0307]



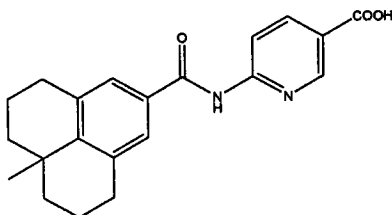
[0308] 向 0.150g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.109g 6-氨基-烟酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:15)进行纯化,得到 0.194g 标记化合物(收率 82%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到无色针晶(熔点 140-141℃)。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.18 (3H, s), 1.52 (2H, td, $J = 13.1, 5.1\text{Hz}$), 1.71 (2H, dt, $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$), 1.79-1.90 (2H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.84 (2H, dt, $J = 17.1, 8.6\text{Hz}$), 2.98 (2H, ddd, $J = 17.4, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 7.44 (2H, s), 8.34 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.73 (1H, br-s), 8.92 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$)

[0310] (2)-6-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]烟酸

[0311] [化学式 51]

[0312]



[0313] 向 0.190g 6-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]烟酸甲酯的 10ml 乙醇悬浮液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙醇-氯仿进行重结晶,得到 0.183g 为无色粉状晶体(熔点 $> 300^\circ\text{C}$) 的标记化合物(收率 84%)。

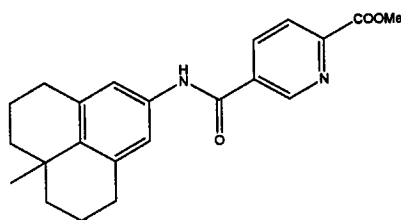
[0314] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.14 (3H, s), 1.48 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.68 (2H, dt, $J = 12.9, 4.4\text{Hz}$), 1.75-1.84 (2H, m), 1.94-2.11 (2H, m), 2.80 (2H, dt, $J = 17.3, 8.6\text{Hz}$), 2.95 (2H, ddd, $J = 17.4, 7.7, 3.2\text{Hz}$), 7.57 (2H, s), 8.29-8.32 (2H, m), 8.87 (1H, s), 10.88 (1H, s)

[0315] 例 22

[0316] (1)-5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-非那烯基)氨基甲酰基]吡啶-2-甲酸甲酯

[0317] [化学式 52]

[0318]



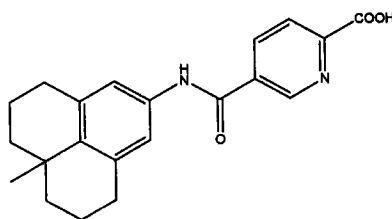
[0319] 向 0.095g 吡啶-2,5-二甲酸-2-甲酯的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酰氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 2ml 吡啶中,加入 0.100g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺的 2ml 无水苯溶液,在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:乙酸乙酯:正己烷=1:2)进行纯化,得到 0.162g 标记化合物(收率 90%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到淡黄色针晶(熔点 173-175℃)。

[0320] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.14 (3H, s), 1.47 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.66 (2H, dt, $J = 12.9, 4.2\text{Hz}$), 1.73-1.84 (2H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.73 (2H, dt, $J = 17.1, 8.4\text{Hz}$), 2.86 (2H, ddd, $J = 17.1, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 7.14 (2H, s), 8.16 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.25 (1H, br-s), 8.30 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 9.13 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$)

[0321] (2)-5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-非那烯基)氨基甲酰基]吡啶-2-甲酸

[0322] [化学式 53]

[0323]



[0324] 向 0.161g 5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-非那烯基)氨基甲酰基]吡啶-2-甲酸甲酯的 10ml 乙醇溶液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙醇-氯仿进行重结晶,得到 0.149g 为淡黄色粉状晶体(熔点 199-200℃)的标记化合物(收率 96%)。

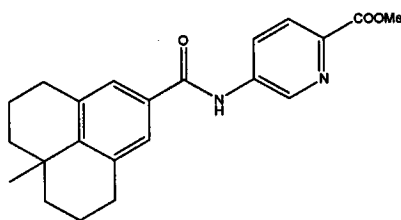
[0325] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.09 (3H, s), 1.39 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.62 (2H, dt, $J = 12.6, 3.6\text{Hz}$), 1.68-1.78 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.70 (2H, dt, $J = 17.1, 8.7\text{Hz}$), 2.79-2.88 (2H, m), 7.25 (2H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 9.12 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 10.30 (1H, s)

[0326] 例 23

[0327] (1)-5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]吡啶-2-甲酸甲酯

[0328] [化学式 54]

[0329]



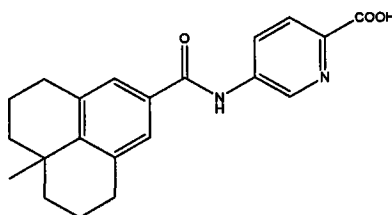
[0330] 向 0.100g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.065g 5-氨基-吡啶-2-甲酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10% 碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:2)进行纯化,得到 0.090g 标记化合物(收率 57%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到无色针晶(熔点 221-222℃)。

[0331] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, s), 1.51 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.68-1.75 (2H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.84 (2H, dt, $J = 17.4, 8.4\text{Hz}$), 2.97 (2H, ddd, $J = 17.4, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 7.40 (2H, s), 8.14 (1H, br-s), 8.16 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.56 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)

[0332] (2)-5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]吡啶-2-甲酸

[0333] [化学式 55]

[0334]



[0335] 向 0.090g 5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]吡啶-2-甲酸甲酯的 10ml 乙醇溶液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙醇进行重结晶,得到 0.082g 为无色针晶(熔点 222-223℃)的标记化合物(收率 94%)。

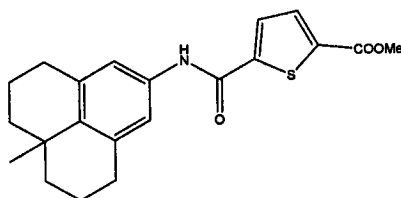
[0336] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (3H, s), 1.43 (2H, td, $J = 12.9, 4.8\text{Hz}$), 1.66 (2H, dt, $J = 12.9, 3.6\text{Hz}$), 1.71-1.81 (2H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 2.80 (2H, dt, $J = 17.4, 8.7\text{Hz}$), 2.94 (2H, ddd, $J = 17.4, 8.1, 3.3\text{Hz}$), 7.47 (2H, s), 8.04 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 9.00 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.54 (1H, s)

[0337] 例 24

[0338] (1)-5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]噻吩-2-甲酸甲酯

[0339] [化学式 56]

[0340]



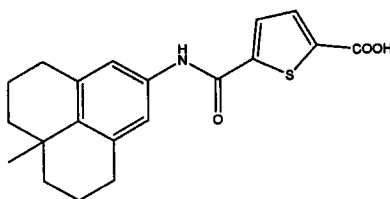
[0341] 向 0.087g 噻吩-2,5-二甲酸-2-甲酯的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯, 加热回流 3 小时。减压浓缩, 将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 2ml 吡啶中, 加入 0.090g 5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺的 2ml 无水苯溶液, 搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性, 之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10% 碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 将所得残余物用氯仿-正己烷进行重结晶, 得到 0.125g 为无色针晶 (熔点 211.5-212.5°C) 的标记化合物 (收率 76%)。

[0342] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.15 (3H, s), 1.49 (2H, td, $J = 12.9, 5.4\text{Hz}$), 1.67 (2H, dt, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 2.78 (2H, dt, $J = 17.3, 8.7\text{Hz}$), 2.91 (2H, ddd, $J = 17.3, 7.8, 3.3\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 7.13 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.56 (1H, br-s), 7.76 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$)

[0343] (2)5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]噻吩-2-甲酸

[0344] [化学式 57]

[0345]



[0346] 向 0.123g 5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨基甲酰基]噻吩-2-甲酸甲酯的 10ml 乙醇溶液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液, 在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性, 之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 将所得残余物用乙醇进行重结晶, 得到 0.107g 为淡黄色粉状晶体 (熔点 271-272°C) 的标记化合物 (收率 91%)。

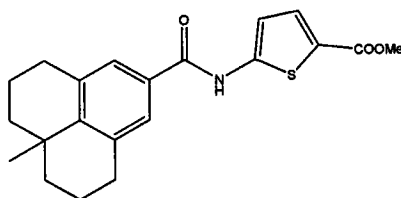
[0347] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.08 (3H, s), 1.38 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.61 (2H, dt, $J = 12.6, 3.9\text{Hz}$), 1.68-1.79 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.68 (2H, dt, $J = 17.4, 8.7\text{Hz}$), 2.82 (2H, ddd, $J = 17.7, 8.1, 3.3\text{Hz}$), 7.20 (2H, s), 7.72 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), 10.16 (1H, s)

[0348] 例 25

[0349] (1)5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]噻吩-2-甲酸甲酯

[0350] [化学式 58]

[0351]



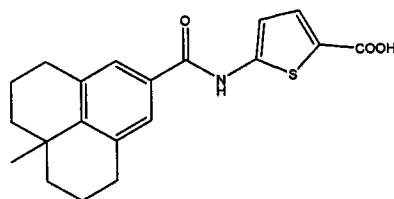
[0352] 向 0.110g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 2ml 吡啶中,加入 0.079g 5-氨基-噻吩-2-甲酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10% 碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:15)进行纯化,得到 0.109g 标记化合物(收率 62%)。再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到无色针晶(熔点 179-180℃)。

[0353] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.15 (3H, s), 1.49 (2H, td, $J = 12.9, 5.1\text{Hz}$), 1.69 (2H, dt, $J = 12.9, 3.9\text{Hz}$), 1.76-1.87 (2H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 2.73-2.84 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.39 (2H, s), 7.63 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 9.09 (1H, br-s)

[0354] (2)-5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]噻吩-2-甲酸

[0355] [化学式 59]

[0356]



[0357] 向 0.075g 5-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)甲酰胺]噻吩-2-甲酸甲酯的 5ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在 60℃ 下搅拌 2 小时。放置冷却后,将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.051g 为无色粉状晶体(熔点 259-260℃)的标记化合物(收率 71%)。

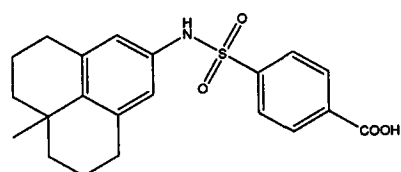
[0358] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.11 (3H, s), 1.42 (2H, td, $J = 12.9, 4.5\text{Hz}$), 1.62-1.69 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.79 (2H, dt, $J = 17.3, 8.7\text{Hz}$), 2.94 (2H, ddd, $J = 17.7, 8.1, 3.3\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 11.80 (1H, s)

[0359] 例 26

[0360] 4-[(6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基)氨磺酰基]苯甲酸

[0361] [化学式 60]

[0362]



[0363] 将 0.100g 6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氢-4H-2-非那烯基胺溶于 5ml 吡啶和 2ml 无水苯中,加入 0.115g 4-氯磺酰基苯甲酸和 1 片 4-二甲基氨基吡啶,在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.110g 为无色针晶(熔点 215-217°C)的标记化合物(收率 57%)。

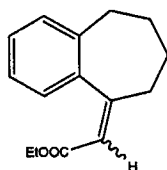
[0364] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_3): δ 0.99 (3H, s), 1.29 (2H, td, $J = 12.9, 4.5\text{Hz}$), 1.50-1.57 (2H, m), 1.61-1.69 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.64-2.74 (4H, m), 6.56 (2H, s), 7.85 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 10.14 (1H, s)

[0365] 例 27

[0366] (1) (6,7,8,9-四氢-5-苯并亚环庚烯基) 乙酸乙酯

[0367] [化学式 61]

[0368]

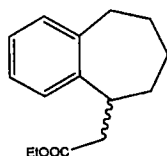


[0369] 在 0°C 下向 2.25g 60% 氢化钠的 100ml 无水苯悬浮液缓慢加入 14.0g 磷酸二乙酯的 20ml 无水苯溶液,在 0°C 下搅拌 15 分钟。加入 5.00g 1-苯并环庚酮的 30ml 无水苯溶液,在 0°C 下搅拌 15 分钟,之后加热回流一夜。放置冷却后,向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:200)进行纯化,定量得到标记化合物。

[0370] (2) (6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基) 乙酸乙酯

[0371] [化学式 62]

[0372]



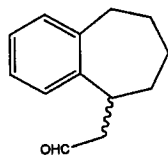
[0373] 向 0.550g (6,7,8,9-四氢-5-苯并亚环庚烯基) 乙酸乙酯的 10ml 乙酸乙酯溶液中加入 0.055g 10% 的钨碳,在氢气流下搅拌 3 小时。将反应混合物通过硅藻土进行过滤,之后将滤液的溶剂减压浓缩,得到 0.551g 标记化合物(收率 99%)。

[0374] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.47-1.64 (2H, m), 1.72-1.95 (4H, m), 2.65-2.79 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.43-3.52 (1H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.07-7.15 (4H, m)

[0375] (3) (6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基) 乙醛

[0376] [化学式 63]

[0377]



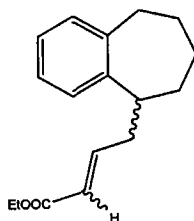
[0378] 将 0.550g (6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基) 乙酸乙酯溶于 10ml 无水甲苯中,在氩气流下、-78℃下缓慢加入 2.8ml 氢化二异丁基铝的 0.93M 正己烷溶液。将反应混合物在 -78℃下搅拌 1 小时,之后缓慢加入 3ml 甲醇和 2N 的盐酸水溶液,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:300)进行纯化,得到 0.432g 标记化合物(收率 97%)。

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.48-1.65 (2H, m), 1.73-1.90 (4H, m), 2.75-2.98 (4H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 7.05-7.16 (4H, m), 9.80 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$)

[0380] (4)-(6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基)-2-丁烯酸乙酯

[0381] [化学式 64]

[0382]

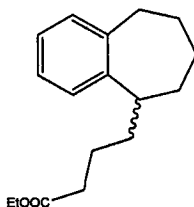


[0383] 在 0℃下向 0.130g 60%氢化钠的 5ml 无水苯悬浮液中缓慢加入 0.750g 磷酸二乙酯,在 0℃下搅拌 10 分钟。加入 0.419g (6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基) 乙醛的 5ml 无水苯溶液,在 0℃下搅拌 5 分钟,之后加热回流一夜。放置冷却后,向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:300)进行纯化,得到 0.544g 标记化合物(收率 94%)。

[0384] (5)-(6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基) 丁酸乙酯

[0385] [化学式 65]

[0386]



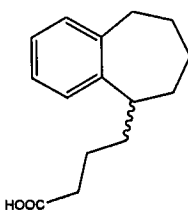
[0387] 向 0.544g 4-(6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基)-2-丁烯酸乙酯的 10ml 乙酸乙酯溶液中加入 0.054g 10%的钯碳,在氢气流下搅拌 3 小时。将反应混合物通过硅藻土进行过滤,之后将滤液的溶剂减压浓缩,得到 0.534g 标记化合物(收率 97%)。

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.58-1.89 (10H, m), 2.32 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.83 (3H, dd, $J = 11.4, 4.8\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.06-7.09 (2H, m), 7.10-7.12 (2H, m)

[0389] (6)-(6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基) 丁酸

[0390] [化学式 66]

[0391]



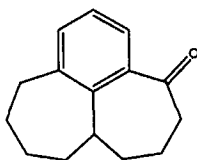
[0392] 向 0.534g 4-(6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基)丁酸乙酯的 10ml 甲醇溶液中加入 2ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用氯仿萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,定量得到标记化合物。

[0393] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.51-1.92 (10H, m), 2.38 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.80-2.85 (3H, m), 7.07-7.12 (4H, m)

[0394] (7)5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4-苯并[ef]庚搭烯酮 (ヘプタレノン)

[0395] [化学式 67]

[0396]



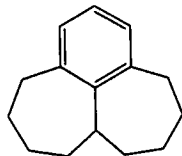
[0397] 向 0.478g 4-(6,7,8,9-四氢-5H-5-苯并环庚烯基)丁酸中加入 4.80g 多磷酸,在 110℃下搅拌 4 小时。将反应混合物注入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:乙酸乙酯:正己烷=1:100)进行纯化,得到 0.326g 标记化合物(收率 74%)。

[0398] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.45-1.54 (1H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.92-1.99 (7H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.81-2.97 (3H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 7.13 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$)

[0399] (8)5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-苯并[ef]庚搭烯 (ヘプタレン)

[0400] [化学式 68]

[0401]



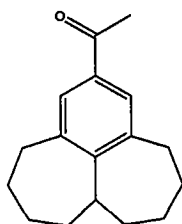
[0402] 向 0.280g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4-苯并[ef]庚搭烯酮的 2ml 三氟乙酸溶液中加入 0.42ml 三乙基硅烷,在 60℃下搅拌一夜。将反应混合物减压浓缩,所得残余物注入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:正己烷)进行纯化,得到 0.195g 标记化合物(收率 74%)。

[0403] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.47-1.66 (6H, m), 1.78-1.96 (6H, m), 2.81-2.86 (4H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 6.90-6.99 (3H, m)

[0404] (9) 1-(5,6,7,7a,8,9,10,11- 八氢 -4H-2- 苯并 [ef] 庚搭烯基 (ヘプタレニル)) 乙酮

[0405] [化学式 69]

[0406]

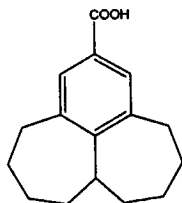


[0407] 向 0.155g 氯化铝的 3ml 二硫化碳悬浮液中加入 0.090ml 乙酰氯,在室温下搅拌 15 分钟。将反应混合物冷却至 0℃,缓慢加入 0.194g 溶于 2ml 二硫化碳中的 5,6,7,7a,8,9,10,11- 八氢 -4H- 苯并 [ef] 庚搭烯,在 0.℃下搅拌 30 分钟,之后在室温下搅拌一夜。将反应混合物注入冰水中,用乙酸乙酯萃取,有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:300)进行纯化,得到 0.042g 1-(5,6,7,7a,8,9,10,11- 八氢 -4H-1- 苯并 [ef] 庚搭烯基)乙酮(收率 18%)和 0.180g 标记化合物(收率 77%)。

[0408] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.47-1.70 (6H, m), 1.78-1.98 (6H, m), 2.56 (3H, s), 2.90 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.24-3.31 (1H, m), 7.52 (2H, s) (10) 5,6,7,7a,8,9,10,11- 八氢 -4H-2- 苯并 [ef] 庚搭烯甲酸 (ヘプタレンカルボン酸)

[0409] [化学式 70]

[0410]

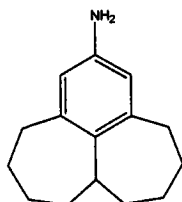


[0411] 将 4ml 2.5N 的氢氧化钠水溶液冷却至 0℃,缓慢加入 0.13ml 溴,之后用 3ml 1,4- 二噁烷稀释,得到黄色溶液。将 0.180g 1-(5,6,7,7a,8,9,10,11- 八氢 -4H-2- 苯并 [ef] 庚搭烯基)乙酮的 2ml 水和 5ml 1,4- 二噁烷溶液冷却至 0℃,缓慢加入之前制备的黄色溶液,在 0℃下搅拌 30 分钟,之后在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至 0℃,加入 10% 的亚硫酸钠水溶液,之后用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,用氯仿萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.161g 为无色针晶(熔点 178.5-179.5℃)的标记化合物(收率 88%)。

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.48-1.71 (6H, m), 1.78-1.96 (6H, m), 2.91 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.26-3.33 (1H, m), 7.67 (2H, s) (11) 5,6,7,7a,8,9,10,11- 八氢 -4H-2- 苯并 [ef] 庚搭烯基胺 (ヘプタレニルアミン)

[0413] [化学式 71]

[0414]



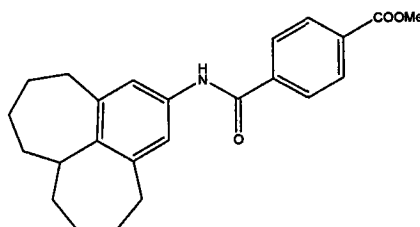
[0415] 向 0.250g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯甲酸的 2ml 无水苯溶液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物的 10ml 无水四氢呋喃溶液冷却至 0℃,加入 0.199g 叠氮化钠的 1ml 水溶液,在 0℃下搅拌 10 分钟,之后在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二乙醚萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物溶于 5ml 乙酸和 2ml 水中,加热回流 1 小时。放置冷却后,向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液使之呈碱性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物溶于 5ml 甲醇中,加入 5ml 浓盐酸,加热回流 3 小时。放置冷却后,用 2N 的氢氧化钠水溶液调节至碱性,用二乙醚萃取。有机层用水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:乙酸乙酯:正己烷 = 1 : 50)进行纯化,得到 0.134g 标记化合物(收率 61%)。

[0416] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.44-1.64 (6H, m), 1.76-1.92 (6H, m), 2.70-2.76 (4H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.43 (2H, br-s), 6.31 (2H, s)

[0417] (12)4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)氨基甲酰基]苯甲酸甲酯

[0418] [化学式 72]

[0419]



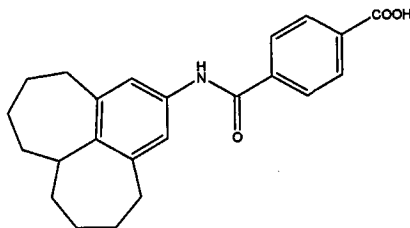
[0420] 向 0.053g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基胺的 3ml 无水苯和 1ml 吡啶溶液中加入 0.064g 氯化对苯二甲酸单甲酯,在室温下搅拌 4 小时。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用氯仿-正己烷进行重结晶,得到 0.068g 为无色针晶(熔点 199-200℃)的标记化合物(收率 73%)。

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.51-1.69 (6H, m), 1.79-1.95 (6H, m), 2.84 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.18-3.25 (1H, m), 3.96 (3H, s), 7.23 (2H, s), 7.69 (1H, br-s), 7.90 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

[0422] (13)4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)氨基甲酰基]苯甲酸

[0423] [化学式 73]

[0424]



[0425] 向 0.066g 4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)氨基甲酰基]苯甲酸甲酯的 5ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.059g 为无色针晶(熔点 280-281℃)的标记化合物(收率 92%)。

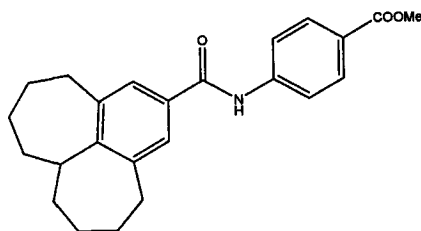
[0426] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.34-1.59(6H, m), 1.69-1.88(6H, m), 2.71-2.80(4H, m), 3.10-3.21(1H, m), 7.27(2H, s), 7.95(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.05(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 10.17(1H, s)

[0427] 例 28

[0428] (1) 4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯

[0429] [化学式 74]

[0430]



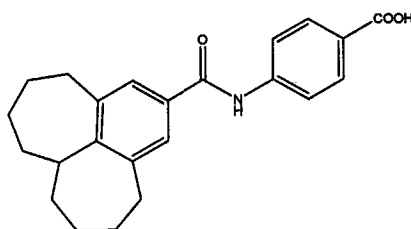
[0431] 向 0.062g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 2ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 3ml 无水苯和 2ml 吡啶中,加入 0.046g 4-氨基苯甲酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:20)进行纯化,得到 0.064g 标记化合物(收率 67%)。

[0432] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.51-1.71(6H, m), 1.79-1.97(6H, m), 2.92(4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.26-3.33(1H, m), 3.91(3H, s), 7.42(2H, s), 7.74(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.94(1H, br-s), 8.05(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

[0433] (2) 4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0434] [化学式 75]

[0435]



[0436] 向 0.064g 4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯的 5ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.054g 为无色针晶(熔点 275-276℃)的标记化合物(收率 87%)。

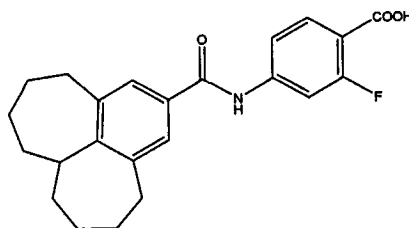
[0437] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.37-1.60 (6H, s), 1.70-1.90 (6H, m), 2.84-2.87 (4H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 7.48 (2H, s), 7.83 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.32 (1H, s)

[0438] 例 29

[0439] 2-氟-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0440] [化学式 76]

[0441]



[0442] 向 0.090g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酰氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.075g 2-氟-4-氨基-苯甲酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:10)进行纯化,得到 0.052g 2-氟-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯(收率 36%)。

[0443] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.51-1.71 (6H, m), 1.79-1.95 (6H, m), 2.91 (4H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.26-3.32 (1H, m), 3.92 (3H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.41 (2H, s), 7.77 (1H, dd, $J = 12.9, 2.1\text{Hz}$), 7.94 (1H, br-s), 7.95 (1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0444] 向 0.050g 上述酯的 5ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在 60℃ 下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.031g 为无色针晶(熔点 266-267℃)的标记化合物(收率 65%)。

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.43-1.56 (6H, m), 1.74-1.91 (6H, m), 2.88 (4H, t, J

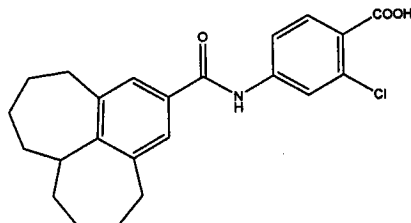
= 5.7Hz), 3.11-3.19 (1H, m), 7.50 (2H, s), 7.62 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 7.78-7.89 (2H, m), 10.47 (1H, s)

[0446] 例 30

[0447] 2-氯-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0448] [化学式 77]

[0449]



[0450] 向 0.090g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.082g 2-氯-4-氨基苯甲酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:10)进行纯化,得到 0.080g 2-氯-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯(收率 53%)。

[0451] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.51-1.71 (6H, m), 1.79-1.98 (6H, m), 2.91 (4H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.25-3.32 (1H, m), 3.92 (3H, s), 7.41 (2H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.93 (1H, br-s)

[0452] 向 0.075g 上述酯的 5ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在 60℃ 下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.058g 为无色针晶(熔点 243-244℃)的标记化合物(收率 81%)。

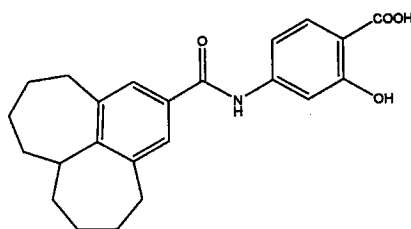
[0453] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.43-1.59 (6H, m), 1.72-1.90 (6H, m), 2.87 (4H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.12-3.18 (1H, m), 7.50 (2H, s), 7.79 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.38 (1H, s)

[0454] 例 31

[0455] 2-羟基-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0456] [化学式 78]

[0457]



[0458] 向 0.090g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.074g 2-羟基-4-氨基苯甲酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:10)进行纯化,得到 0.041g 2-羟基-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯(收率 28%)。

[0459] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.48-1.70 (6H, m), 1.78-1.96 (6H, m), 2.90 (4H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.24-3.31 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.40 (2H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.89 (1H, br-s), 10.86 (1H, s)

[0460] 向 0.040g 上述酯的 5ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在 60℃ 下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到 0.024g 为无色针晶(熔点 242-243℃)的标记化合物(收率 62%)。

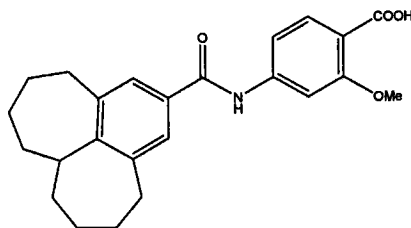
[0461] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.43-1.59 (6H, m), 1.71-1.91 (6H, m), 2.87 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.06-3.13 (1H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.25 (1H, s)

[0462] 例 32

[0463] 2-甲氧基-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0464] [化学式 79]

[0465]



[0466] 向 0.090g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 1ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 5ml 吡啶中,加入 0.080g 2-甲氧基-4-氨基苯甲酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:5)进行纯化,得到 0.072g 2-甲

氧基-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸甲酯(收率48%)。

[0467] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.51-1.70(6H, m), 1.79-1.97(6H, m), 2.94(4H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.25-3.32(1H, m), 3.88(3H, s), 3.95(3H, s), 6.96(1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.42(2H, s), 7.82(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.96(1H, br-s)

[0468] 向上述酯的5ml乙醇悬浮液中加入1ml 2N的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌3小时。将反应混合物用2N的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到0.054g为无色针晶(熔点233-234°C)的标记化合物(收率86%)。

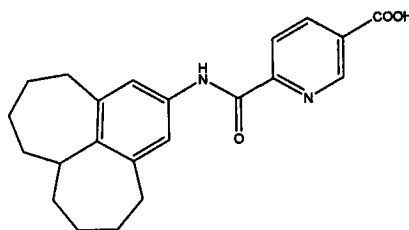
[0469] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.43-1.56(6H, m), 1.72-1.91(6H, m), 2.88(4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.06-3.15(1H, m), 3.78(3H, s), 7.43(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.50(2H, s), 7.56-7.63(2H, m), 10.21(1H, s)

[0470] 例 33

[0471] 6-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)氨基甲酰基]烟酸

[0472] [化学式 80]

[0473]



[0474] 向0.062g吡啶-2,5-二甲酸-5-甲酯的3ml无水苯悬浮液中加入1ml亚硫酸氯,加热回流3小时。减压浓缩,将所得残余物溶于2ml无水苯和1ml吡啶中,加入0.070g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基胺的1ml无水苯溶液,在室温下搅拌4小时。向反应混合物中加入2N的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:20)进行纯化,再用氯仿-正己烷进行重结晶,得到0.094g为淡黄色针晶(熔点139-140°C)的6-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)氨基甲酰基]烟酸甲酯(收率87%)。

[0475] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.51-1.89(6H, m), 1.79-1.94(6H, m), 2.87(4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.19-3.26(1H, m), 4.00(3H, s), 7.38(2H, s), 8.36(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.49(1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 9.18(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 9.86(1H, br-s)

[0476] 向0.090g上述酯的5ml乙醇悬浮液中加入1ml 2N的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌6小时。将反应混合物用2N的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到0.081g为淡黄色针晶(熔点239-240°C)的标记化合物(收率93%)。

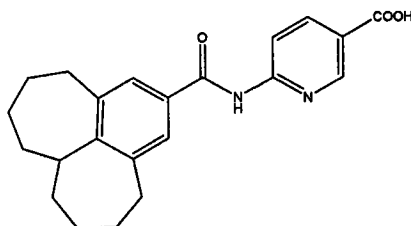
[0477] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.53-1.66(6H, m), 1.79-1.91(6H, m), 2.84-2.88(4H, m), 3.19-3.26(1H, m), 7.38(2H, s), 8.39(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.54(1H, d, $J = 8.1$), 9.24(1H, s), 9.86(1H, s)

[0478] 例 34

[0479] 6-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]烟酸

[0480] [化学式 81]

[0481]



[0482] 向 0.072g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯甲酸的 3ml 无水苯悬浮液中加入 2ml 亚硫酸氯,加热回流 3 小时。减压浓缩,将所得残余物溶于 2ml 无水苯和 2ml 吡啶中,加入 0.050g 6-氨基烟酸甲酯和一片 4-二甲基氨基吡啶,搅拌一夜。向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使之呈酸性,之后用乙酸乙酯萃取。有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂;乙酸乙酯:正己烷=1:20)进行纯化,得到 0.009g 6-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]烟酸甲酯(收率 8%)。

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.50-1.71 (6H, m), 1.79-1.99 (6H, m), 2.92 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.26-3.33 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.49 (2H, s), 8.34 (1H, dd, $J = 9.0, 2.1\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.74 (1H, br-s), 8.93 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$)

[0484] 向 0.016g 上述酯的 3ml 乙醇悬浮液中加入 1ml 2N 的氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2N 的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙醇-氯仿进行重结晶,得到 0.012g 为无色针晶(熔点 $> 300^\circ\text{C}$) 的标记化合物(收率 80%)。

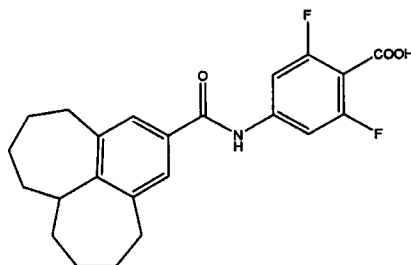
[0485] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.44-1.62 (6H, m), 1.73-1.93 (6H, m), 2.87-2.91 (4H, m), 3.25-3.68 (1H, m), 7.63 (2H, s), 8.28-8.91 (2H, m), 8.86 (1H, s), 10.87 (2H, s)

[0486] 例 35

[0487] 2,6-二氟-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸

[0488] [化学式 82]

[0489]



[0490] 将 0.053g 5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯甲酸和 0.060g 氰尿酰氯悬浮于 3ml 丙酮中,加入 0.091ml 三乙胺,在室温下搅拌 3 小时。加入 0.079g 2,6-二氟-4-氨基苯甲酸乙酯,搅拌 3 小时后馏去溶剂,向残余物中加入 5ml 吡啶和一片 4-二甲基氨基吡啶,在 60°C 下搅拌一夜。放置冷却后,向反应混合物中加入 2N 的盐酸水溶液使

之呈酸性,用乙酸乙酯萃取,有机层用水、10%碳酸钠水溶液、饱和食盐水依次清洗,之后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(展开溶剂:乙酸乙酯:正己烷=1:20)进行纯化,得到0.042g 2,6-二氟-4-[(5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢-4H-2-苯并[ef]庚搭烯基)甲酰胺]苯甲酸乙酯(收率45%)。

[0491] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.50-1.70 (6H, m), 1.79-1.97 (6H, m), 2.90 (4H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.22-3.32 (1H, m), 4.40 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 7.39 (2H, s), 7.98 (1H, br-s)

[0492] 向0.042g上述酯的5ml乙醇悬浮液中加入1ml 2N的氢氧化钠水溶液,在60℃下搅拌2小时。将反应混合物用2N的盐酸水溶液调节至酸性,之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,将所得残余物用乙酸乙酯-正己烷进行重结晶,得到0.030g为无色针晶(熔点263-264℃)的标记化合物(收率77%)。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.45-1.62 (6H, m), 1.73-1.94 (6H, m), 2.90 (4H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.26-3.34 (1H, m), 7.51 (2H, s), 7.61 (2H, d, $J = 10.8\text{Hz}$), 10.56 (1H, s)

[0494] 试验例1

[0495] 使用含5% FBS的RPMI培养基,在37℃、5% CO_2 的培养箱内培养人急性前骨髓细胞性白血病细胞株HL-60。通过以从前骨髓细胞向颗粒细胞分化的分化度为指标的氮蓝四唑(NBT)还原能,评价上述实施例中制备的本发明化合物(均为羧酸化合物)对HL-60细胞的分化诱导作用。将进入对数增殖期且达到融合程度的细胞以1000rpm的转速离心5分钟,除去培养上清。将细胞团块用新的含5% FBS的RPMI培养基悬浮制成 8.0×10^4 细胞/ml的密度,之后添加用DMSO溶解的受试化合物使达到目标浓度,培养4天后用于实验。各样品均配制成相同的DMSO浓度。

[0496] 已培养预定时间的细胞的数目通过使用血细胞计算板的细胞计数法进行计测。NBT还原能如下求得。将NBT用磷酸缓冲生理盐水(PBS(-))溶解使达到0.2%的浓度,之后加入等量的含5% FBS的RPMI培养基。向其中添加佛波醇-12-十四烷酸酯-13-乙酸酯(TPA)使达到 $0.2 \mu\text{M}$ (约200ng),制备试剂溶液。将回收的细胞以1000rpm的转速离心5分钟后除去上清,向剩余的细胞团块中添加试剂溶液。在水浴上、37℃下温育20分钟,之后使用血细胞计算板计测已着色的NBT还原阳性细胞,求出分化诱导率。结果见表1。本发明的化合物对HL-60细胞均具有强的分化诱导作用。

[0497] [表1]

化合物	[分化诱导率 (%)]			
	$1 \times 10^{-9} \text{ M}$	$1 \times 10^{-8} \text{ M}$	$1 \times 10^{-7} \text{ M}$	$1 \times 10^{-6} \text{ M}$
例 1	5.0	6.6	18.3	—
例 2	9.5	26.7	37.5	—
例 3	—	48.5	60.1	65.6

[0498]

[0499]

例 4	—	16.3	36.7	47.8
例 5	—	23.6	41.8	50.4
例 7	—	2.1	4.5	40.2
例 8	—	53.5	59.2	68.9
例 15	14.9	30.9	—	—
例 16	—	18.4	29.2	33.8
例 17	—	19	21.4	24.4
例 18	—	16.6	32.1	30.6
例 20	—	5.3	15.9	26.4
例 21	—	41.4	60.5	62.1
例 27	4.6	12.8	52.8	—
例 28	22.7	55.5	52.7	—

[0500] 产业实用性

[0501] 本发明的化合物、其盐或其酯具有类视黄醇作用,可以用作用于预防和 / 或治疗利用视黄酸等类视黄醇能够预防和 / 或治疗的各种疾病的药物。