

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190072** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2021.10.15(22) Дата подачи заявки
2019.06.19

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

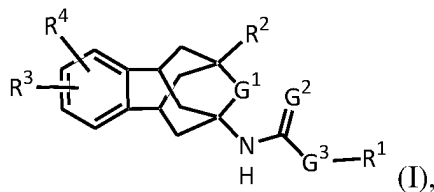
(54) **ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ**(31) **18382445.7**(32) **2018.06.20**(33) **EP**(86) **PCT/EP2019/066181**(87) **WO 2019/243414 2019.12.26**

(71) Заявитель:
УНИВЕРСИТАТ ДЕ БАРСЕЛОНА
(ES)

(72) Изобретатель:
Кодони И Гисберт Сандра, Галдеано
Кантадор Карлос, Леива Мартинез
Росана, Лариса Турсу Андрееа,
Валверде Мурилло Елена, Вазкез Круз
Сантьяго (ES)

(74) Представитель:
Маркин Д.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к ингибиторам растворимой эпоксидгидролазы (sEH) формулы (I)



для процессов их получения и к их терапевтическим показаниям.

A1**202190072****202190072****A1**

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ

Данное изобретение относится к области фармацевтических продуктов для медицины и ветеринарии, в частности, к ингибиторам растворимой эпоксидгидролазы (sEH), и к их терапевтическим показаниям.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ингибиторы sEH различных классов химических структур, такие как амиды, тиоамиды, мочевины, тиомочевины, карбаматы, ацилгидразоны и оксиды халконов, описаны, в целом, более чем в 100 патентных публикациях (см., например, H.C. Shen, "Soluble epoxide hydrolase inhibitors: a patent review", *Expert Opin Ther Patents* 2010, том 20, сс. 941-956, обзор с 149 ссылками).

Ингибирование sEH связано с различными преимущественными биологическими эффектами, которые можно транслировать в различные терапевтические средства лечения (см., например, H.C. Shen and B.D. Hammock, "Discovery of inhibitors of soluble epoxide hydrolase: A target with multiple potential therapeutic indications", *J Med Chem.* 2012, том 55, сс. 1789-1808, обзор с 117 ссылками; K.M. Wagner et al. "Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for pain, inflammatory and neurodegenerative diseases", *Pharmacol Ther.* 2017, том 180, сс. 62-76, обзор с 186 ссылками).

Более конкретно, цитированных ниже, описана применимость ингибирования sEH для лечения следующих заболеваний: гипертензия (*Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2006, янв.; 1(1):67-72), атеросклероз (*J Cardiovasc Pharmacol.* 2008, окт.; 52(4):314-23), легочные заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких, астма, саркоидоз и кистозный фиброз (*Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012, май; 46(5):614-22 / *Am J Respir Crit Care Med.* 2014, 15 окт.; 190(8):848-50 / *Resp. Res.*, 2018, 19:236 / *Free Rad. Biol. Med.*, 2012, 53, 160), болезни почек, такие как острое повреждение почек, диабетическая нефрология, хронические болезни почек, почечные нарушения, опосредованные гипертензией, и повреждение почек, опосредованное питанием с высоким содержанием жиров (*Bioorg Med Chem Lett.* 2014, 15 янв.; 24(2):565-70 / *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013, 15 янв.; 304(2):F168-76 / *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014, 15 окт.; 307(8):F971-80 / *Frontiers Pharmacol.* 2019, 9:1551 / *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019, 116:5154-5159), инсульт (*J Biol*

Chem. 2014, 26 дек.; 289(52):35826-38 / *PLoS One.* 2014, 13 мая; 9(5):e97529), боль (*J Agric Food Chem.* 2011, 13 апр.; 59(7):2816-24 / *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012, апр.; 11(2):143-58), невропатическая боль (*J Agric Food Chem.* 2011, 13 апр.; 59(7):2816-24 / *Drug Discov Today* 2015, нояб.; 20(11):1382-90 / *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015, 21 июля; 112(29):9082-7), воспаление (*Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012, апр.; 11(2):143-58 / *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005, 12 июля; 102(28):9772-7), панкреатит, в частности, острый панкреатит (*Mol Pharmacol.* 2015, авг.; 88(2):281-90), иммунологические расстройства (WO 00/23060 A2), нарушения нервно-психического развития, такие как шизофрения и расстройства аутистического спектра (*Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116:7083-7088), болезни глаз (WO 2007/009001 A1 / *Frontiers Pharmacol.* 2019, 10:95), в частности, диабетическая кератопатия (*Diabetes.* 2018, июнь; 67(6):1162-1172), влажная форма возрастной макулярной дегенерации (*ACS Chem Biol.* 2018, 19 янв.; 13:45-52) и ретинопатия (*Nature.* 2017, 14 дек.; 552(7684):248-252), такая как преждевременная ретинопатия и диабетическая ретинопатия, рак (*Prog Lipid Res.* 2014, янв.; 53:108-23), ожирение (*Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012, июль; 22(7):598-604), включая воспаление толстой кишки на фоне ожирения (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018, 15 мая; 115(20):5283-5288), диабет (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011, 31 мая; 108(22):9038-43), метаболический синдром (*Exp Diabetes Res.* 2012; 2012:758614), предэклампсия (*Med. Hypotheses*, 2017, окт.; 108:81-5), нервная анорексия ("Pharmacokinetic optimization of six soluble epoxide hydrolase inhibitors for the therapeutic use in a murine model of anorexia", сборник рефератов, 241-ая конференция ACS National Meeting & Exposition, Анахайм, штат Калифорния, США, 27-31 марта, 2011 (2011), MEDI-92), депрессия (*J Neurosci Res.* 2017, дек.; 95(12):2483-2492), мужская половая дисфункция (*Biomed. & Pharmacother.* 2019, 115: 108897), такая как эректильная дисфункция (*Phytother Res.* 2016, июль; 30(7):1119-27), заживление ран (*J Surg Res.* 2013, 15 июня; 182(2):362-7 / *BioRxiv.* 2019, 8 марта, doi:10.1101/571984), NSAID-индуцированные язвы (*J Pharmacol Exp Ther.* 2016, июнь; 357(3):529-36), эмфизема (*Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012, май; 46(5):614-22), почесуха (*Life Sci.* 2013, 21 июня; 92(23):1145-50), болезнь Паркинсона (*Mol Neurobiol.* 2015, авг.; 52(1):187-95 / *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2018, 115:E5815-E5823), артрит (*Drug Metab Dispos.* 2015, май; 43(5):788-802), аритмия (*Cardiovasc Ther.* 2011, апр.; 29(2):99-111), фиброз сердца (*Alcoholism.* 2018, 42, 1970), болезнь Альцгеймера (*Pharmacol Ther.* 2017, дек.; 180:62-76 / *BioRxiv.* 2019, 10 апр., doi:10.1101/605055), синдром Рейно (WO 2003/002555 A1), болезнь Ниманна-Пика типа C (*Experimental Molecular Medicine.* 2018, 50:149), кардиомиопатия (*Int J Cardiol.* 2012, 8 марта; 155(2):181-7), сосудистое когнитивное нарушение (*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2014, окт.; 113-115:30-7), умеренное когнитивное нарушение (*Pharmacol*

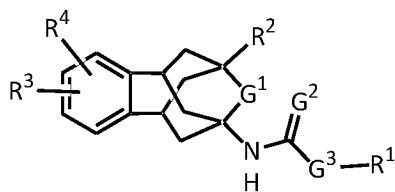
Ther. 2017, дек.; 180:62-76), воспалительная болезнь кишечника (*Dig Dis Sci.* 2012, окт.; 57(10):2580-91 / *PLoS One.* 2019, 19 апр., 14(4):e0215033), цирроз (*Toxicol Appl Pharmacol.* 2015, 15 июля; 286(2):102-11), неалкогольная жировая болезнь печени (*PLoS One.* 2014, 13 окт., 9(10):e110162), неалкогольный стеатогепатит (*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019, 316, G527-G538), фиброз печени (*Clinics Res Hepatol Gastroenterol* 2018, 42, 118-125), остеопороз (*FASEB J.* 2015, март; 29(3):1092-101), хронический периодонтит (*J Pharmacol Exp Ther.* 2017, июнь; 361(3):408-416), сепсис (*FASEB J.*, 22 марта, 2008 (Дополнение к сборнику рефератов конференции) 479.17), конвульсивные нарушения, такие как эпилепсия (*PLoS One.* 2013, 11 дек.; 8(12):e80922), деменция (*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2014, окт.; 113-115:30-7), эдема, такая как церебральная эдема (*Stroke.* 2015, июль; 46(7):1916-22.), расстройство гиперактивности с дефицитом внимания (WO 2017/120012 A1), шизофрения (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016, 29 марта; 113(13):E1944-52), наркотическая зависимость (WO 2017/120012 A1), социальная тревожность (WO 2017/120012 A1), колит (*Anticancer Res.* 2013, дек.; 33(12):5261-5271), амиотрофический боковой склероз (WO 2016/133788 A1), побочные эффекты химиотерапии (*Toxicology.* 2017, 15 авг.; 389:31-41), ламинит (*Equine Vet J.* 2017 May;49(3):345-351), воспалительная боль в суставах и синовит (*J Vet Pharmacol Ther.* 2018, апр.; 41(2):230-238), эндотелиальная дисфункция (*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017, июль; 131:67-74), субарахноидальное кровоизлияние (*Stroke.* 2015, июль; 46(7):1916-22), включая аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (*J Neurosurg Anesthesiol.* 2015, июль; 27(3):222-240), травматическое повреждение головного мозга (*Oncotarget.* 2017, 21 сент.; 8(61):103236-60), церебральная ишемия (*Scientific Reports.* 2018, 8:5279), и вызванные диабетом нарушения способности к обучению и памяти (*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018, май; 136:84-89).

Несмотря на высокую ингибирующую активность многих описанных соединений-ингибиторов sEH, в настоящее время в продаже отсутствуют ингибиторы sEH. Таким образом, существует потребность в разработке новых ингибиторов sEH.

Авторами данного изобретения обнаружено новое семейство полициклических соединений, обладающих высокой ингибирующей активностью в отношении растворимой эпоксидгидролазы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один аспект данного изобретения относится к обеспечению соединений формулы (I)



(I)

или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, где:

G^1 представляет собой атом кислорода или метиленовую группу, или одинарную связь;

G^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

G^3 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из $-NH-(CH_2)_m-$, $-O-(CH_2)_m-$ и $-(CH_2)_n-$;

m представляет собой целое число от 0 до 6;

n представляет собой целое число от 1 до 7;

R^1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из:

а) C_6-C_{10} арила, который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C_1-C_6 ацила, нитро (NO_2), циано ($C\equiv N$), трифторметила (CF_3), трифторметокси (OCF_3), пentaфторсульфанила (SF_5), сульфонила (SO_3H), фторсульфонила (SO_2F), карбоксильной группы ($COOH$), amino (NH_2), моно- C_1-C_6 алкиламино, ди- C_1-C_6 алкиламино, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксикарбонилметила и метиламинокарбонилпиридилокси;

б) гетероарила, содержащего от 2 до 11 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C_1-C_6 ацила, нитро (NO_2), циано ($C\equiv N$), трифторметила (CF_3), трифторметокси (OCF_3), пentaфторсульфанила (SF_5), сульфонила (SO_3H), фторсульфонила (SO_2F), карбоксильной группы ($COOH$), amino (NH_2), моно- C_1-C_6 алкиламино, ди- C_1-C_6 алкиламино, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкоксикарбонилметила;

в) насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического или бициклического гетероцикла, содержащего от 5 до 11 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C_1-C_6 ацила, C_3-C_6 циклоалкил- $C(=O)$, нитро (NO_2), циано ($C\equiv N$), трифторметила (CF_3), трифторметилкарбонила (CF_3CO), пentaфторсульфанила

(SF₅), сульфонил (SO₃H), карбоксильной группы (COOH), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкоксикарбонилметила, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₃-C₆ циклоалкилсульфонил, бензила, гетероарилметила, пиридинкарбонил, фенилкарбонил, тетрагидропиранкарбонил, C₆-C₁₀ арилсульфонил, который может быть необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, нитро (NO₂), циано (C≡N), трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), пентафторсульфонил (SF₅), сульфонил (SO₃H), карбоксильной группы (COOH), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкоксикарбонилметила, и фенила, который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁-C₆ ацила, нитро (NO₂), циано (C≡N), трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), пентафторсульфонил (SF₅), сульфонил (SO₃H), фторсульфонил (SO₂F), карбоксильной группы (COOH), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и C₁-C₆ алкоксикарбонилметила;

d) C₆-C₁₀ циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁-C₆ ацила, нитро (NO₂), циано (C≡N), трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), пентафторсульфонил (SF₅), сульфонил (SO₃H), карбоксильной группы (COOH), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкоксикарбонилметила, пиридинокси, который может быть незамещенным или замещенным группой, выбранной из COOH и CONHCH₃, и фенокси, который может быть незамещенным или замещенным группой COOH, COOR⁵, CONH₂, CN или OH;

R² представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из атомов водорода или дейтерия, атомов галогена, метила, гидроксид и C₁-C₆ алкокси;

R³ и R⁴ представляют собой радикалы, которые могут быть одинаковыми или различными, и которые независимо выбраны из группы, состоящей из атомов водорода, атомов галогена, C₁-C₆ ацила, нитро (NO₂), циано (C≡N), карбоксильной группы (COOH), гидроксид (OH), трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), пентафторсульфонил (SF₅), сульфонил (SO₃H), фторсульфонил (SO₂F), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкоксикарбонилметила;

или R³ и R⁴ вместе могут образовывать радикал -O-(CH₂)_p-O-, где p представляет собой целое число от 1 до 3;

R^5 представляет собой радикал, выбранный из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

В конкретном варианте реализации G^1 представляет собой метиленовую группу.

В конкретном варианте реализации G^1 представляет собой атом кислорода.

В конкретном варианте реализации G^1 представляет собой одинарную связь.

В конкретном варианте реализации G^2 представляет собой атом кислорода.

В конкретном варианте реализации G^3 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из $-NH-(CH_2)_m-$, где m представляет собой целое число от 0 до 6, и $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число от 1 до 7, более конкретно G^3 представляет собой радикал $-NH-(CH_2)_m-$, где m представляет собой целое число от 0 до 6.

В конкретном варианте реализации G^3 выбран из группы, состоящей из $-NH-(CH_2)_m-$ и $-O-(CH_2)_m-$, где m имеет значение 0.

В конкретном варианте реализации G^3 представляет собой $-(CH_2)_n-$, где n имеет значение 1.

В конкретном варианте реализации R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного циклогексила и замещенного или незамещенного пиперидинила. В более конкретном варианте реализации указанные заместители выбраны из группы, состоящей из метила, трифторметила, ацетила, 4-карбоксифенокси, изопропилсульфонила, бензила, трет-бутоксикарбонила, трифторфенила, пропионила, тетрагидропиран-4-карбонила, 2-фторбензоила, ацетилфенила и 8-бензила.

В конкретном варианте реализации R^2 выбран из группы, состоящей из атомов водорода, атомов фтора, атомов хлора, метила, гидроксила и C_1 - C_3 алкокси. Если G^1 представляет собой атом кислорода, то R^2 предпочтительно выбран из группы, состоящей из атомов водорода и дейтерия и метила.

В другом конкретном варианте реализации R^2 предпочтительно выбран из группы, состоящей из водорода, метила, гидроксид, метокси, фтора и хлора, более конкретно метила.

В конкретном варианте реализации R^3 и R^4 представляют собой радикалы, которые могут быть одинаковыми или различными, и которые независимо выбраны из группы, состоящей из атомов водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 ацила, трифторметила (CF_3), трифторметокси (OCF_3), нитро (NO_2), амино (NH_2) и C_1 - C_6 алкокси. В конкретном варианте реализации R^3 и R^4 могут быть выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, ацетила, нитро, амино и метокси.

В конкретном варианте реализации R^3 представляет собой водород, и R^4 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из атомов водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 ацила, трифторметила (CF_3), трифторметокси (OCF_3), нитро (NO_2), амино (NH_2) и C_1 - C_6 алкокси.

В конкретном варианте реализации предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из:

- i. п-толил-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)карбамата
- ii. 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)тиомочевины
- iii. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)мочевины
- iv. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)мочевины
- v. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- vi. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-гидроксид-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- vii. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- viii. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-фтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины

- ix. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-хлор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- x. 4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойной кислоты
- xi. 4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойной кислоты
- xii. 1-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xiii. 1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xiv. 1-(2-ацетил-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)мочевины
- xv. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xvi. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-амино-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xvii. *трет*-бутил-4-(2-((9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата
- xviii. *N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамида
- xix. 2-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]-*N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида
- xx. 2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-*N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида
- xxi. 1-(9-метил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(2,3,4-трифторфенил)мочевины
- xxii. 1-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)-3-(2,3,4-трифторфенил)мочевины
- xxiii. 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-*N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида
- xxiv. 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-пропионилпиперидин-4-ил)мочевины
- xxv. 1-(1-(4-ацетилфенил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины

- xxvi. 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил)мочевины
- xxvii. 1-(1-(2-фторбензоил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxviii. 1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxix. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxx. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxi. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxii. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxiii. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6*H*)-ил)мочевины
- xxxiv. 1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxv. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxvi. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил-5-*d*)мочевины

Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтическим или ветеринарным композициям, содержащим терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей и предпочтительно достаточное количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтика в контексте данного изобретения относится как к медицине, так и к ветеринарии.

Другой аспект данного изобретения относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям, а также к композициям, содержащим терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, для применения в качестве лекарственного средства.

В конкретном варианте реализации данное изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям, а также к композициям, содержащим терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, для применения для лечения или предупреждения у животного, включая человека, заболевания или расстройства, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы.

Другой аспект данного изобретения относится к применению соединений формулы (I) или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, а также композиций, содержащих терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, в производстве лекарственного средства.

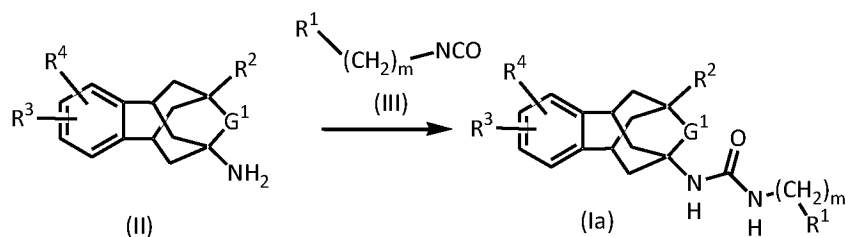
В конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению соединений формулы (I) или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, а также композиций, содержащих терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей, для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения у животного, включая человека, заболевания или расстройства, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы.

В конкретных вариантах реализации заболевание или расстройство, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы, выбрано из группы, состоящей из гипертензии, атеросклероза, легочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, астма, саркоидоз и кистозный фиброз, болезней почек, таких как острое повреждение почек, диабетическая нефрология, хронические болезни почек, почечные расстройства, опосредованные гипертензией, и повреждение почек, опосредованное питанием с высоким содержанием жиров, инсульта, боли, невропатической боли, воспаления, панкреатита, в частности, острого панкреатита, иммунологических расстройств, нарушений нервно-психического развития, таких как шизофрения и расстройства аутистического спектра, болезней глаз и, в частности, диабетической кератопатии, влажной формы возрастной макулярной дегенерации и ретинопатии, такой как преждевременная ретинопатия и диабетическая ретинопатия, рака,

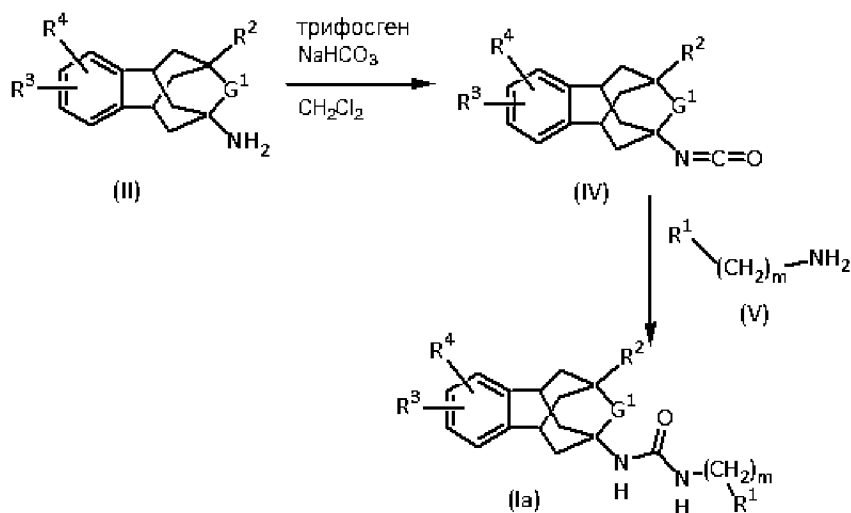
ожирения, включая воспаление толстой кишки на фоне ожирения, диабета, метаболического синдрома, преэклампсии, нервной анорексии, депрессии, мужской половой дисфункции, такой как эректильная дисфункция, заживления ран, NSAID-индуцированных язв, эмфиземы, почесухи, болезни Паркинсона, артрита, аритмии, фиброза сердца, болезни Альцгеймера, синдрома Рейно, болезни Ниманна-Пика типа С, кардиомиопатии, сосудистого когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения, воспалительной болезни кишечника, цирроза, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени, остеопороза, хронического периодонтита, сепсиса, конвульсивных расстройств, таких как эпилепсия, деменции, эдемы, такой как церебральная эдема, расстройства гиперактивности с дефицитом внимания, шизофрении, наркотической зависимости, социальной тревожности, колита, амиотрофического бокового склероза, побочных эффектов химиотерапии, ламинита, воспалительной боли в суставах и синовита, эндотелиальной дисфункции, субарахноидального кровоизлияния, включая аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, травматического повреждения головного мозга, церебральной ишемии и вызванного диабетом нарушения способности к обучению и памяти.

В другом аспекте данное изобретение относится к способам лечения или предупреждения у животного, включая человека, заболеваний или расстройств, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы, посредством введения фармацевтических или ветеринарных композиций, содержащих соединения формулы (I). Способы лечения вышеупомянутых конкретных заболеваний и расстройств представляют собой конкретные варианты реализации данного изобретения.

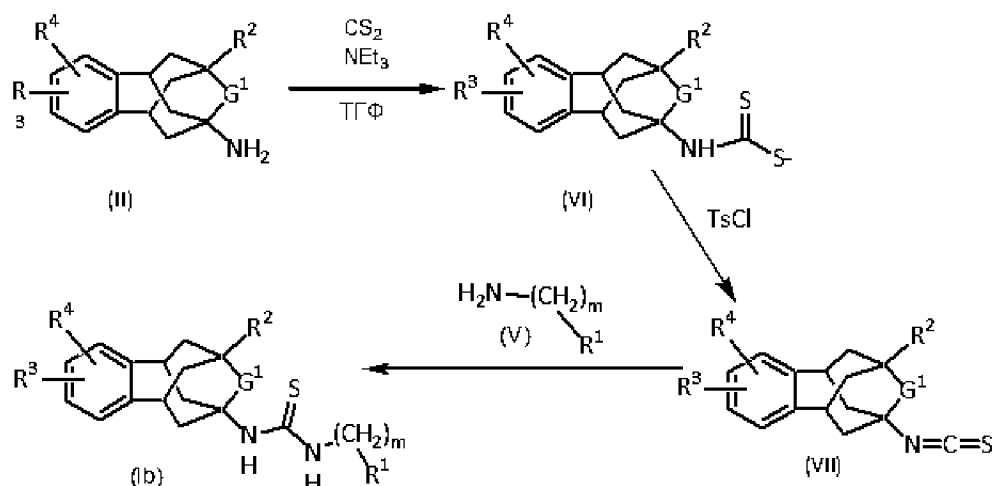
В соответствии с другим аспектом данного изобретения, соединения формулы (Ia), где G^2 представляет собой кислород, G^3 представляет собой $-NH-(CH_2)_m-$, могут быть получены посредством взаимодействия амина формулы (II), предпочтительно в форме соли, такой как гидрохлорид, с изоцианатом формулы (III) в инертном растворителе, таком как дихлорметан (ДХМ), и в присутствии основания, такого как триэтиламин.



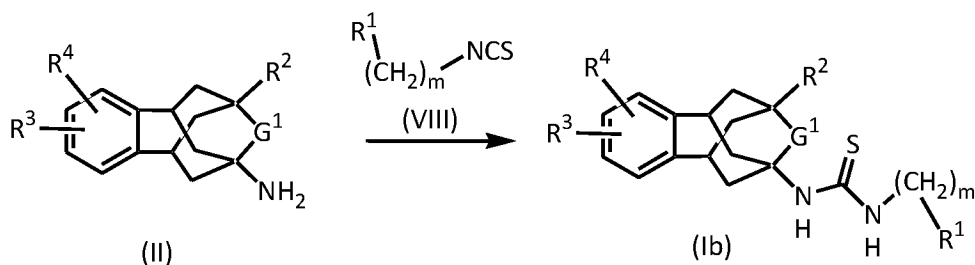
В соответствии с другим аспектом данного изобретения, соединения формулы (Ia), где G^2 представляет собой кислород, G^3 представляет собой $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, также могут быть получены посредством превращения на первой стадии амина формулы (II), предпочтительно в форме соли, в изоцианат формулы (IV) по реакции с $(\text{NH}_2 \rightarrow \text{NCO})$ -превращающим реагентом, таким как трифосген, в инертном растворителе, таком как ДХМ. На второй стадии амин формулы (V) приводят во взаимодействие с изоцианатом формулы (IV) с получением соединения формулы (Ia). Реакцию связывания можно проводить без катализатора, и реакция обычно протекает при комнатной температуре в присутствии органического растворителя, обычно ДХМ, тетрагидрофурана (ТГФ) или N,N-диметилформамида (ДМФА).



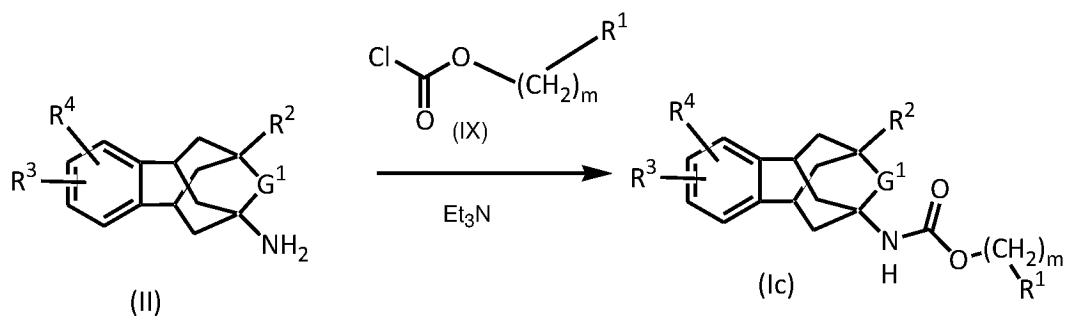
В соответствии с другим аспектом данного изобретения, соединения формулы (Ib), где G^2 представляет собой серу, G^3 представляет собой $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$, могут быть получены посредством превращения на первой стадии амина формулы (II), предпочтительно в форме соли, в дитиокарбаматную соль формулы (VI) по реакции с дисульфидом углерода в инертном растворителе, таком как ТГФ, в присутствии основания, такого как триэтиламин. На второй стадии дитиокарбаматную соль разлагают в присутствии тозилхлорида с получением изотиоцианата формулы (VII), который затем приводят во взаимодействие с амином формулы $\text{R}^1-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}_2$ формулы (V) с получением соединения формулы (Ib).



В соответствии с другим аспектом данного изобретения, соединения формулы (Ib), где G^2 представляет собой серу, и G^3 представляет собой $-NH-(CH_2)_m-$, также могут быть получены посредством взаимодействия амина формулы (II), предпочтительно в форме соли, такой как гидрохлорид, с тиоизоцианатом формулы $SCN-(CH_2)_m-R^1$ (VIII) в инертном растворителе, таком как ДХМ, и в присутствии основания, такого как триэтиламин.

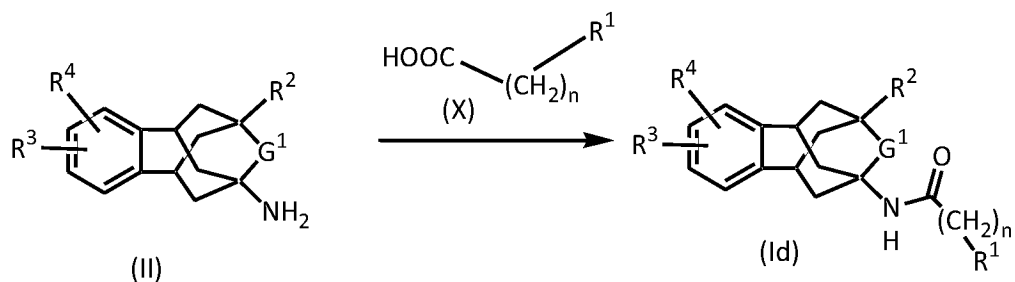


В соответствии с другим аспектом данного изобретения, соединения формулы (Ic), где оба G^2 и G^3 представляют собой кислород, могут быть получены посредством приведения во взаимодействие амина формулы (II) с хлорформиатом формулы (IX) в присутствии основания, такого как триэтиламин.



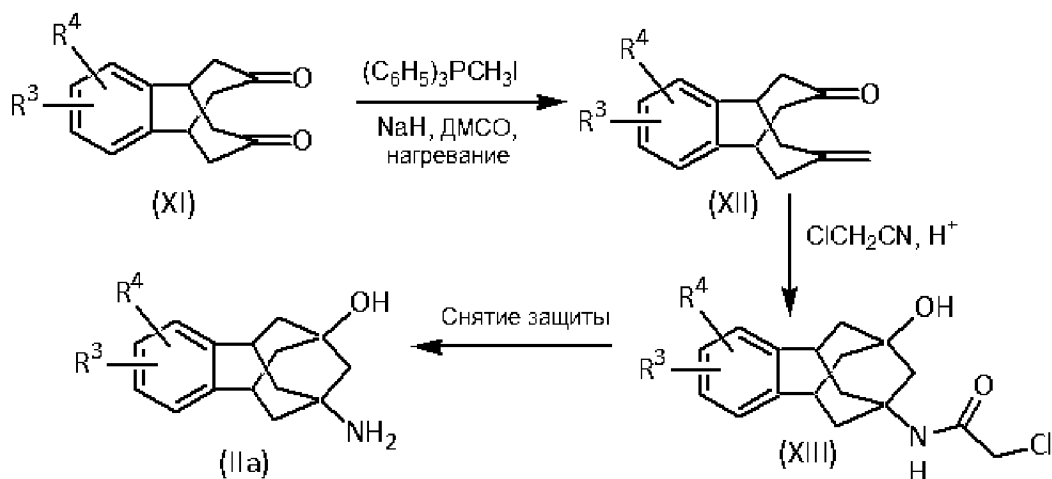
В соответствии с другим аспектом данного изобретения, соединения формулы (Id), где G^2 представляет собой кислород, и G^3 представляет собой $-(CH_2)_n-$, могут быть получены

посредством приведения во взаимодействие амина формулы (II), предпочтительно в форме соли, такой как гидрохлорид, с карбоновой кислотой формулы (X) в присутствии связывающего агента, такого как EDCI или HOBt, или с использованием ацилхлорида в присутствии основания, такого как триэтиламин, в органическом растворителе, таком как этилацетат.



Амины формулы (II) могут быть получены с применением ряда различных реакций, в зависимости от природы заместителей G^1 , R^2 , R^3 и R^4 , и некоторые амины формулы (II) описаны в данной области техники (см., например, Bioorg Med Chem. 2010, 18, 46; Bioorg Med Chem. 2012, 20, 942; Bioorg Med Chem. 2014, 22, 2678; Bioorg Med Chem. 2015, 23, 290).

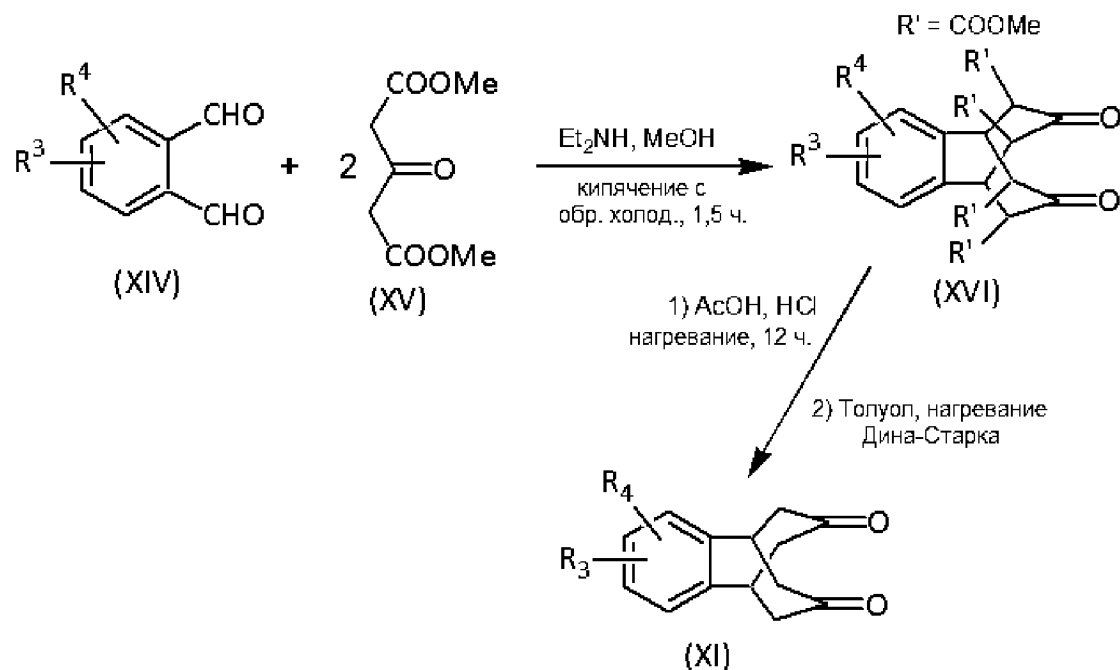
Если G^1 представляет собой CH_2 , и R^2 представляет собой OH , то амины формулы (IIa) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



Стадию снятия защиты с хлорацетамида с получением конечного амина (IIa) можно проводить посредством кипячения с обратным холодильником соединения (XIII) в присутствии тиомочевины и уксусной кислоты в этаноле в течение ночи.

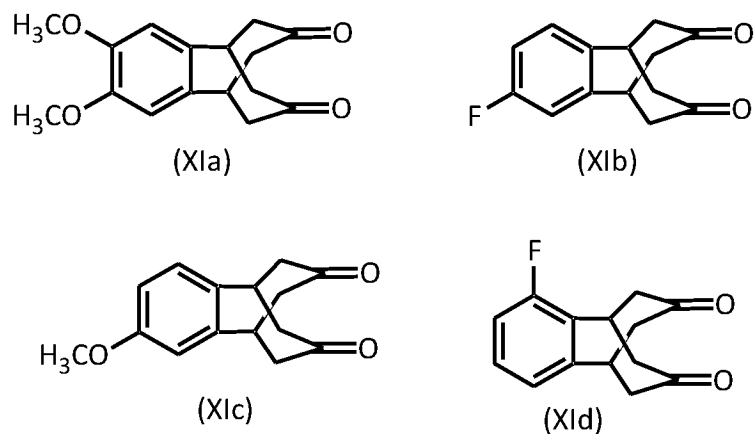
Дикетон (XI) является известным соединением, если $R^3 = R^4 = \text{H}$ (Liebigs Ann Chem. 1973;

1839-1850). В целом, замещенные дикетоны формулы (XI) могут быть получены из замещенных о-фталальдегидов (XIV) по схеме реакции, представленной ниже.

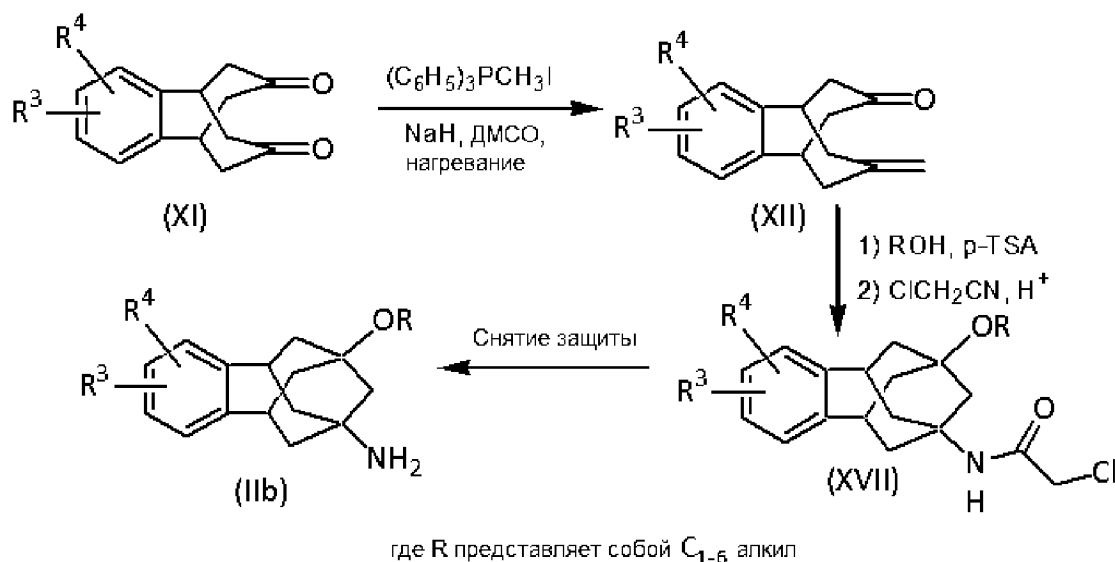


ИсхоИс

ходя из соответствующим образом замещенных производных о-фталальдегида формулы (XIV) и используя схему реакции, представленную выше, можно также получать дикетоны (XI) с различными заместителями, такие как показаны ниже:

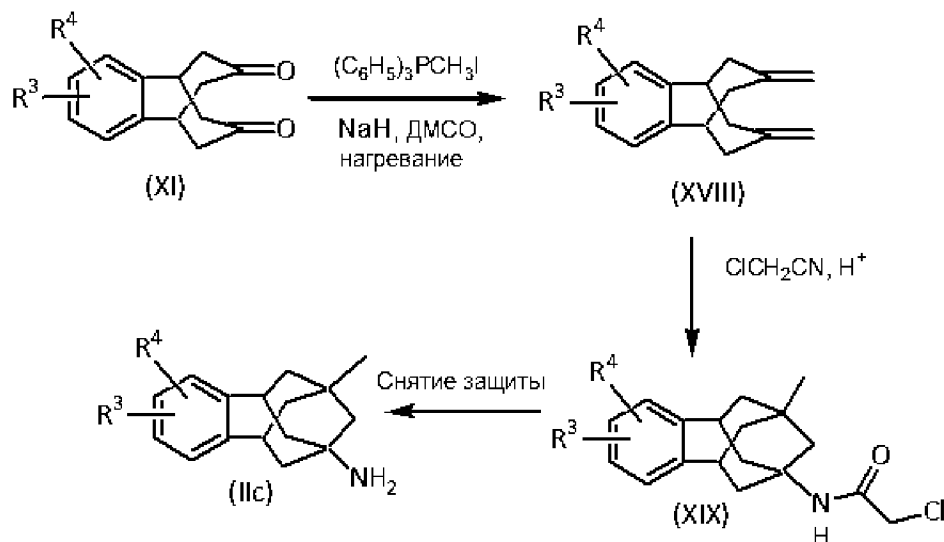


Если G^1 представляет собой CH_2 , и R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, то амины формулы (IIb) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



Стадию снятия защиты с хлорацетамида с получением конечного амина (IIb) можно проводить посредством кипячения с обратным холодильником соединения (XVII) в присутствии тиомочевины и уксусной кислоты в этаноле в течение ночи.

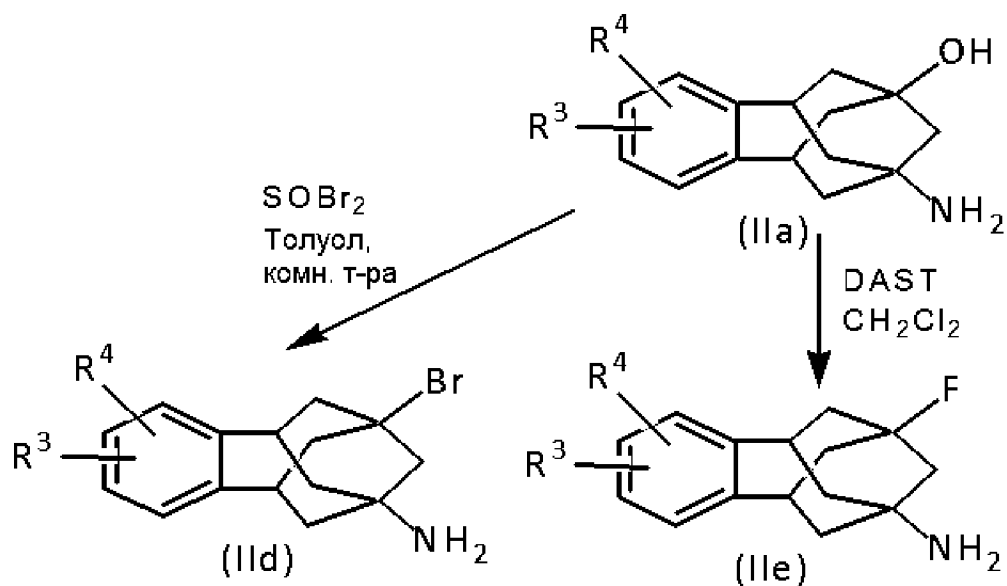
Если G^1 представляет собой CH_2 , и R^2 представляет собой метил, то амины формулы (IIc) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



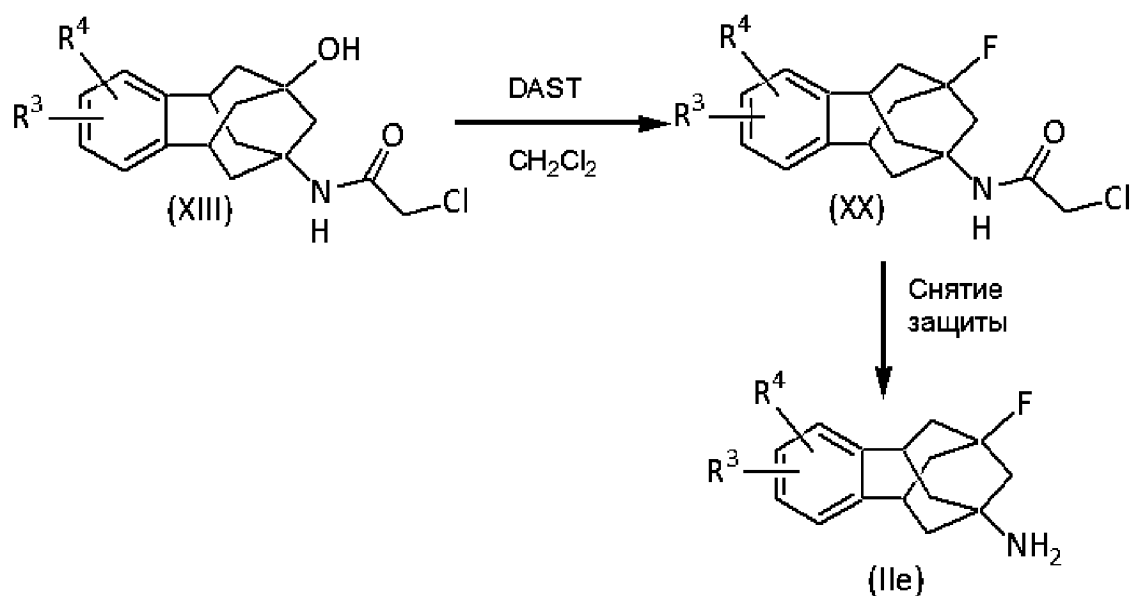
Стадию снятия защиты с хлорацетамида с получением конечного амина (IIc) можно проводить посредством кипячения с обратным холодильником соединения (XIX) в присутствии тиомочевины и уксусной кислоты в этаноле в течение ночи.

Если G^1 представляет собой CH_2 , и R^2 представляет собой бром или фтор, то амины формулы (IId) и (IIf) могут быть получены в соответствии со схемой реакции,

представленной ниже:

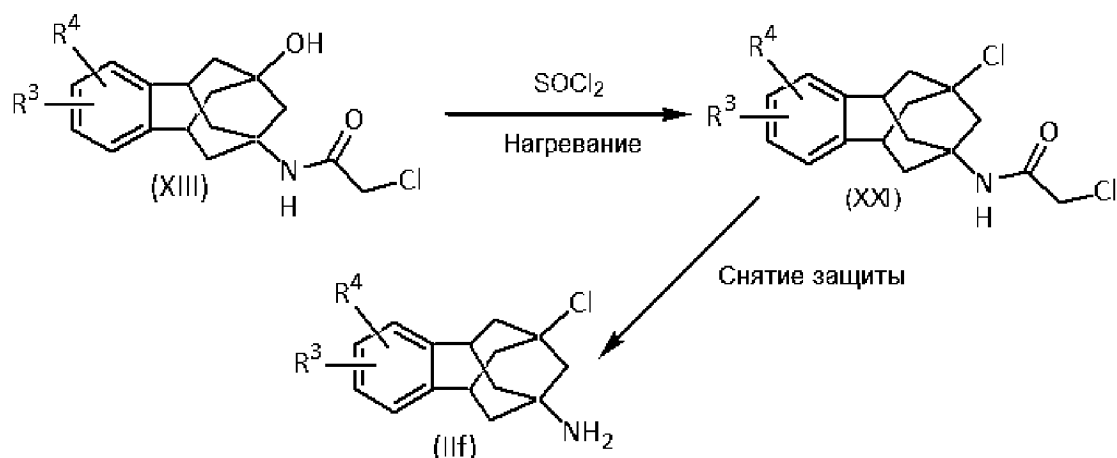


Альтернативно, амин (IIe) может быть получен, исходя из соединения (XIII), в соответствии со схемой, представленной ниже:



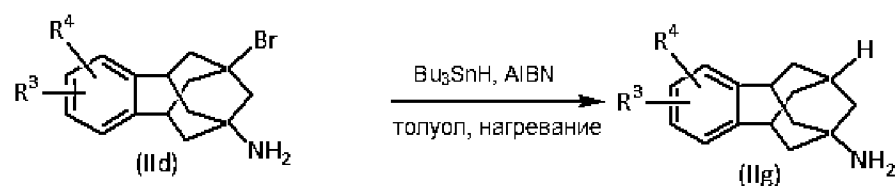
Стадию снятия защиты с хлорацетамида с получением конечного амина (IIe) можно проводить посредством кипячения с обратным холодильником соединения (XX) в присутствии тиомочевины и уксусной кислоты в этаноле в течение ночи.

Если G¹ представляет собой CH₂, и R² представляет собой хлор, то амины формулы (IIIf) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:

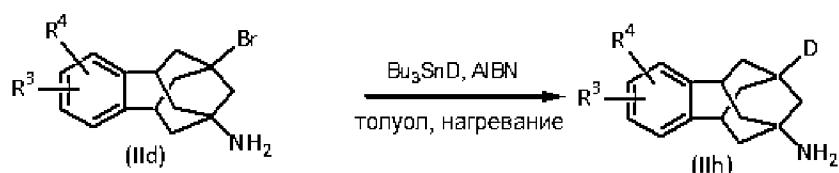


Стадию снятия защиты с хлорацетамида с получением конечного амина (IIf) можно проводить посредством кипячения с обратным холодильником соединения (XXI) в присутствии тиомочевины и уксусной кислоты в этаноле в течение ночи.

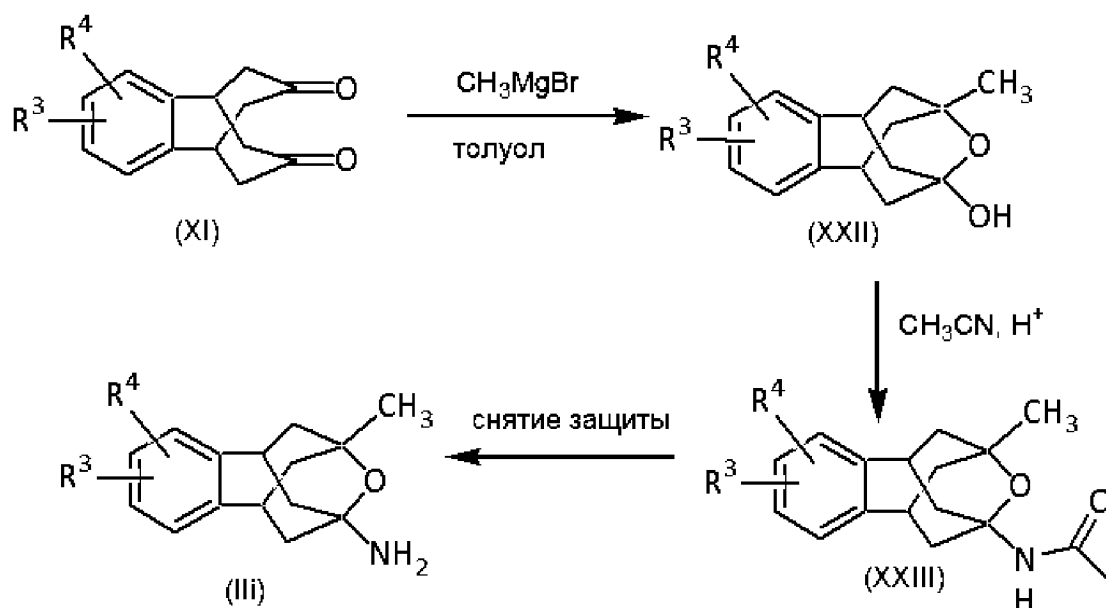
Если G^1 представляет собой CH_2 , и R^2 представляет собой водород, то амины формулы (IIg) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



Если G^1 представляет собой CH_2 , и R^2 представляет собой дейтерий, то амины формулы (IIh) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



Если G^1 представляет собой O , и R^2 представляет собой метил, то амины формулы (IIi) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:

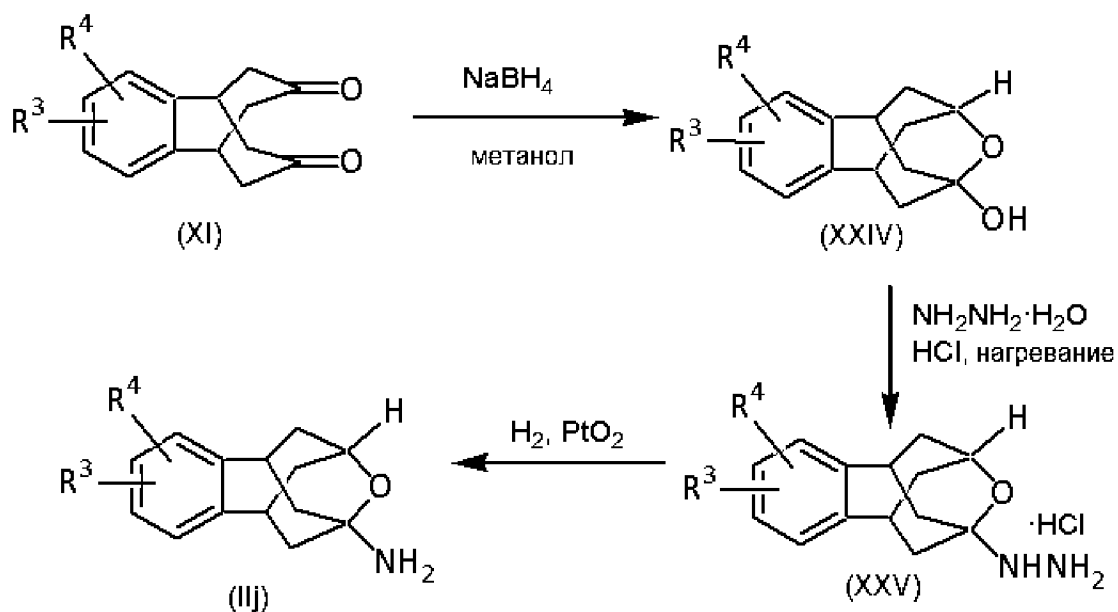


Стадию снятия защиты с ацетамида с получением конечного амина (III) можно осуществлять посредством кипячения с обратным холодильником в течение ночи соединения (XXIII) в присутствии конц. HCl , как описано для $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ в публикации *Bioorg Med Chem* 2010, 18, 46-57.

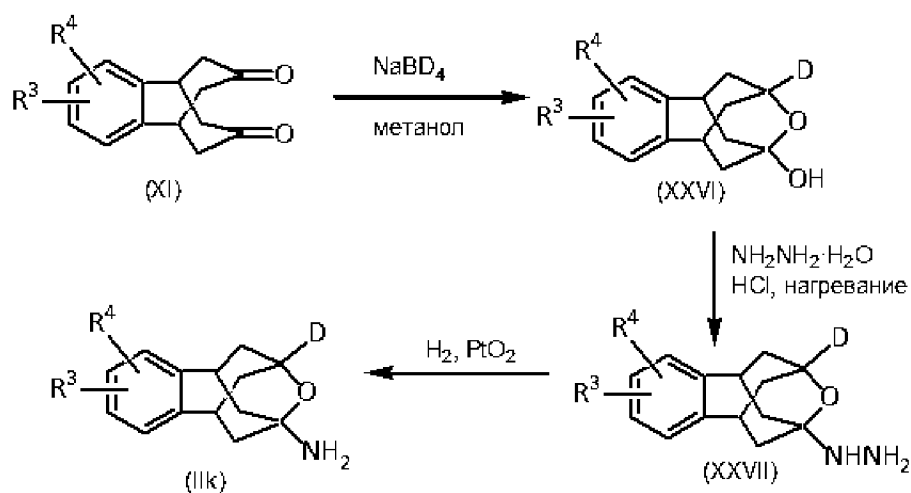
Альтернативно, если G^1 представляет собой O , и R^2 представляет собой метил, то амины формулы (II) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



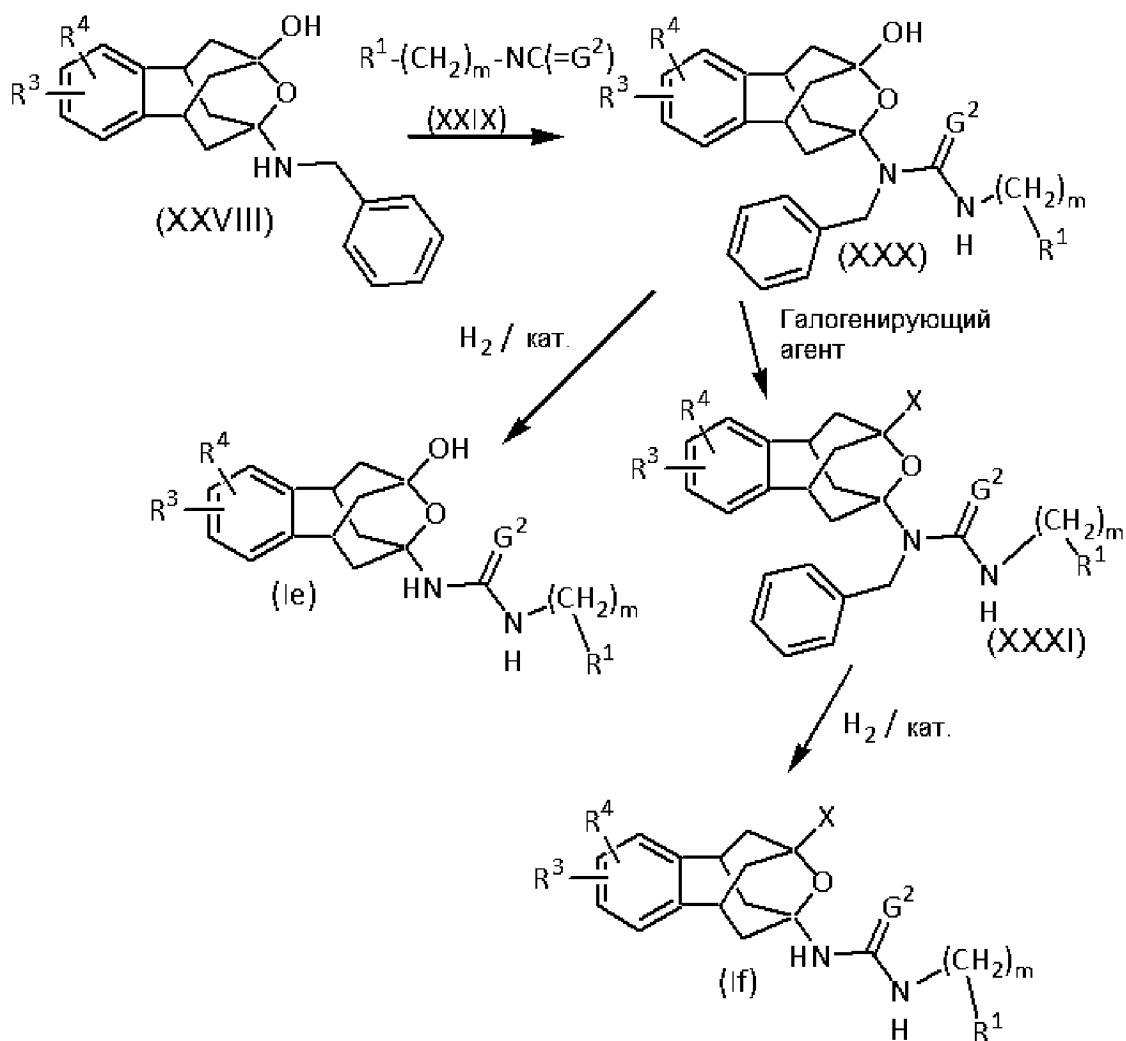
Если G^1 представляет собой O , и R^2 представляет собой водород, то амины формулы (II) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



Если G^1 представляет собой O, и R^2 представляет собой дейтерий, то амины формулы (IIk) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



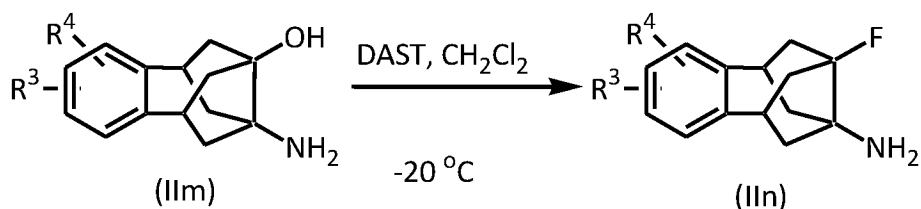
Если G^1 представляет собой O, и R^2 представляет собой галоген или гидроксильную группу, то соединения формулы (Ie) и (If) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:



Если X представляет собой фтор, то на второй стадии соединение (XXX) превращают в соединение (XXXI) с помощью трифторида (диэтиламино)серы (DAST) в качестве галогенирующего агента, если X представляет собой хлор, то галогенирующим агентом является $SOCl_2$, и если X представляет собой бром, то галогенирующим агентом является $SOBr_2$.

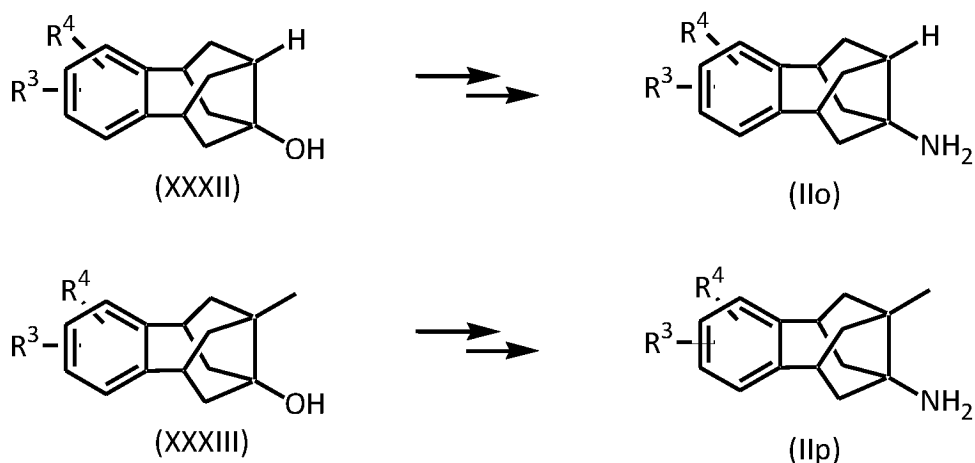
Получение соединения (XXVIII) из соединения (XI) (для $R^3=R^4=H$) описано в патентной заявке DE 2 210 799 A1. Синтетический способ, описанный в указанном документе, также можно использовать для получения соединений, где R^3 и/или R^4 отличны от водорода.

Если G^1 представляет собой связь, и R^2 представляет собой фтор, то соединения формулы (In) могут быть получены в соответствии со схемой реакции, представленной ниже:

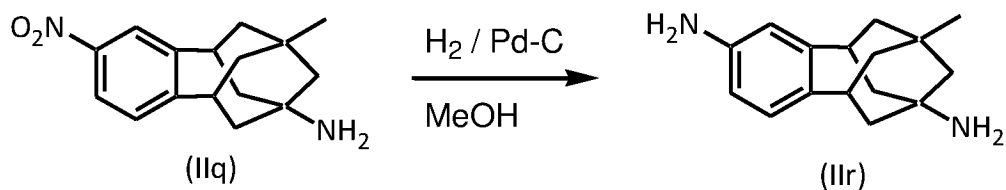


Получение соединения (IIIm) (для $R^3=R^4=H$) описано в публикации *Liebigs Ann.* 1995, 523-535. Синтетический способ, описанный в указанном документе, также можно использовать для получения соединений, в которых R^3 и/или R^4 отличны от водорода.

Соединения формулы (IIo) и (IIp) могут быть получены, соответственно, из соединений (XXXII) и (XXXIII) одной или более известными реакциями. Соединения (XXXII) и (XXXIII) синтезируют из соединений формулы (XI) способами, описанными в литературных источниках для $R^3=R^4=H$ (*Liebigs Ann Chem.* 1973; 1839-1850 и *Aust J Chem.* 1983, 36, 2465-2472), и указанные способы также можно использовать для получения соединений, в которых R^3 и/или R^4 отличны от водорода.



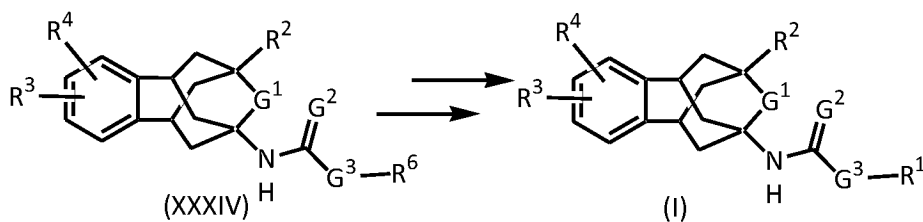
Также можно превращать некоторые соединения формулы (II) в другие соединения формулы (II) посредством модификации природы групп R^3 и R^4 обычными способами, известными специалистам в данной области техники. Например, соединение формулы (IIq) можно превращать в соединение формулы (IIr) каталитическим гидрированием.



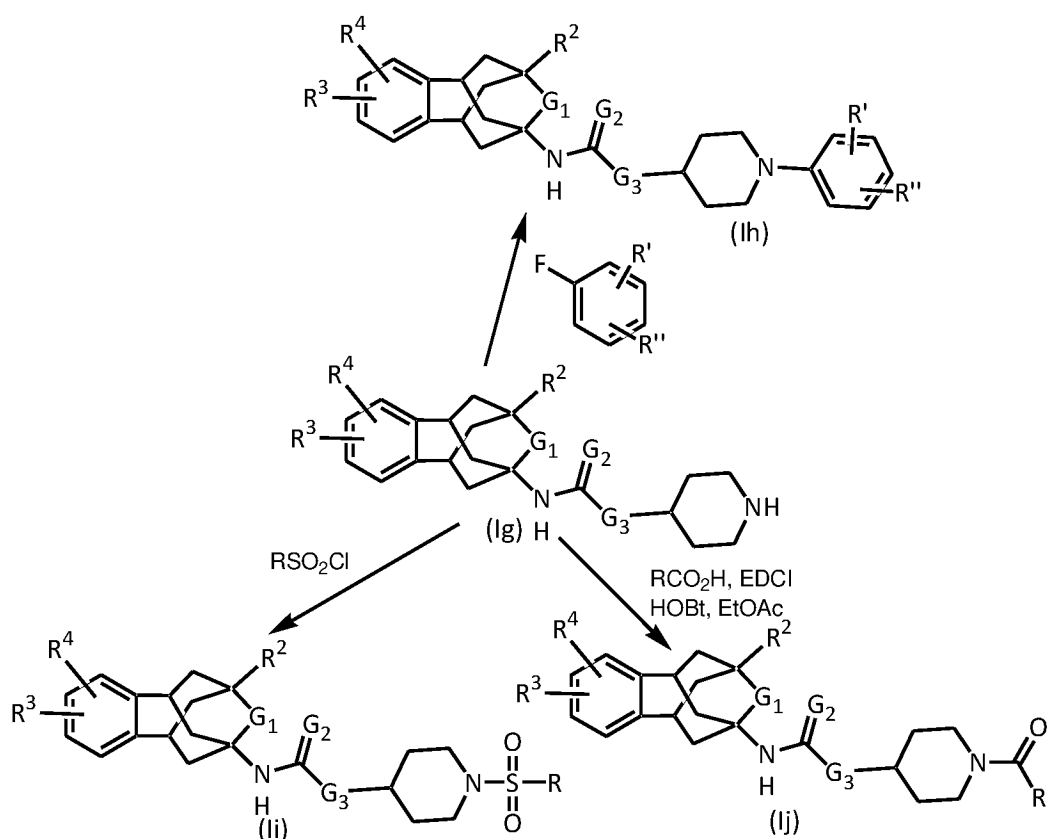
Следует упомянуть, что можно превращать некоторые соединения формулы (I) по данному изобретению в другие соединения формулы (I) посредством модификации природы групп R^3 и R^4 обычными способами, известными специалистам в данной области

техники. Например, соединения формулы (I), где R^3 и R^4 представляют собой атомы водорода, можно превращать в соединения, в которых один из R^3 и R^4 представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-6} ацильную группу, по реакции Фриделя-Крафтса. В качестве другого примера, соединения формулы (I), в которых R^3 и/или R^4 представляют собой нитрогруппу, можно превращать в соединения, в которых указанный R^3 и/или R^4 представляет собой аминогруппу, посредством каталитического гидрирования.

Наконец, следует упомянуть, что соединения по данному изобретению также можно получать способами, описанными выше, из предшественников формулы (XXXIV), где остаток R^6 является предшественником остатка R^1 , который превращают в указанный остаток R^1 посредством одной или более известных реакций. Также возможно, что остаток R^6 уже представляет собой группу R^1 , которую превращают в другую группу R^1 посредством одной или более известных реакций.



Примеры указанной синтетической стратегии представлены ниже, где группа R^6 представляет собой незамещенный пиперидинильный остаток, и R^1 представляет собой пиперидинильный остаток, содержащий заместители, определение которых приведено в формуле изобретения:



Реакцию соединения (Ig) с получением соединения (Ih) проводят с использованием K_2CO_3 и безводного ДМСО при нагревании. Реакцию соединения (Ig) с получением соединения (Ij) проводят так, как показано (RCO_2H , EDCI, HOBt, EtOAc), или с использованием $RCOCl$ и Et_3N в ДХМ.

Помимо указанных трех видов производных, представленных на изображенной выше схеме, можно из незамещенного пиперидина в (Ig) получать бензилпиперидины. Такой способ включает взаимодействие пиперидина (Ig) с бензальдегидами и цианоборгидридом натрия в уксусной кислоте/метаноле.

В данном контексте термин «метилен» означает радикал $-(CH_2)-$.

В данном контексте термин «арил» означает ароматическое карбоциклическое кольцо, которое может быть незамещенным или замещенным. Неограничивающие примеры незамещенных арильных групп представляют собой фенил и антраил.

В данном контексте термин «атомы галогена» означает атомы, выбранные из группы, состоящей из атомов хлора, фтора, брома и йода, предпочтительно атомов фтора, хлора или брома. Термин «гало», используемый в качестве приставки, имеет такое же значение.

В данном контексте термин «C_p ацил» означает алкильную группу, содержащую p-1 атомов углерода, связанную с карбонильной группой (CH₃-(CH₂)_{p-2}-CO-). Неограничивающие примеры ацильных групп представляют собой ацетил, пропионил, бутирил, валерил и капроил.

В данном контексте термин «C_q алкил» означает линейные или разветвленные углеводородные радикалы (C_qH_{2q+1}-). Неограничивающие примеры алкильных групп представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил и н-гексил.

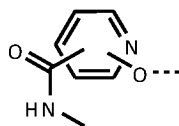
В данном контексте термин «моно-C_r-алкиламино» означает C_r-алкил, связанный с группой NH (C_r-алкил-NH-). Неограничивающие примеры моноалкиламино-групп представляют собой метиламино (CH₃-NH-), этиламино (CH₃-CH₂-NH-) и н-пропиламино (CH₃-CH₂-CH₂-NH-).

В данном контексте термин «ди-C_s-алкиламино» означает два алкильных остатка, связанных с группой N ((C_s-алкил)₂-N-), где два алкильных остатка могут иметь одинаковое или различное количество атомов углерода. Неограничивающие примеры диалкиламино-групп представляют собой диметиламино ((CH₃)₂NH-), диэтиламино ((CH₃-CH₂)₂N-), этилметиламино ((CH₃)(CH₃-CH₂)N-) и ди-н-пропиламино ((CH₃-CH₂-CH₂)₂N-).

В данном контексте термин «C_t алкокси» означает линейную или разветвленную алкильную группу, связанную с атомом кислорода (CH₃-(CH₂)_{t-1}-O-). Неограничивающие примеры алкокси-групп представляют собой метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, изо-пентокси и н-гексокси.

В данном контексте термин «C_u алкоксикарбонилметил» означает остаток C_u алкокси, связанный с группой -CO-CH₂- ((CH₃-(CH₂)_{u-1})-O-CO-CH₂-). Неограничивающие примеры алкоксикарбонилметильных групп представляют собой метоксикарбонилметил и этоксикарбонилметил.

В данном контексте термин «метиламинокарбонилпиридилокси» использован для обозначения группы:



В данном контексте термин «гетероарил» означает гетероароматическое кольцо, содержащее атомы углерода, водорода и один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, в составе кольца. Такие радикалы могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями. Неограничивающие примеры гетероарильных групп представляют собой пиридил, пиримидинил, фурил, тиенил, пиазолил, оксазолил и тиазолил.

В данном контексте термин «насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил» использован для обозначения неароматического кольца, содержащего атомы углерода, водорода и один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, в составе кольца. В частности, гетероциклильная группа может быть моноциклической или бициклической. Неограничивающие примеры насыщенных гетероциклильных групп представляют собой пиперидинил, морфолинил, тетрагидропиранил и пиперазинил.

В данном контексте термин «циклоалкил» означает углеводородные циклические группы. Указанные циклоалкильные группы могут иметь одно циклическое кольцо или полициклическое кольцо. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В данном контексте термин «алкилсульфонил» означает линейную или разветвленную алкильную группу, связанную с сульфонильной группой ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{v-1}\text{-SO}_2\text{-}$). Неограничивающие примеры алкилсульфонильных групп представляют собой метилсульфонил ($\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$), этилсульфонил ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$) и н-пропилсульфонил ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$).

В данном контексте термин «циклоалкилсульфонил» означает циклоалкильную группу, связанную с сульфонильной группой. Неограничивающие примеры циклоалкилсульфонильных групп представляют собой циклопропилсульфонил, циклобутилсульфонил, циклопентилсульфонил и циклогексилсульфонил.

В данном контексте термин «арилсульфонил» означает арильную группу, связанную с сульфонильной группой. Неограничивающие примеры алкилсульфонильных групп

представляют собой фенилсульфонил и нафталинсульфонил.

В данном контексте термин «пиридинкарбонил» означает пиридинильную группу, связанную с карбонильной группой (C_5H_4N-CO-).

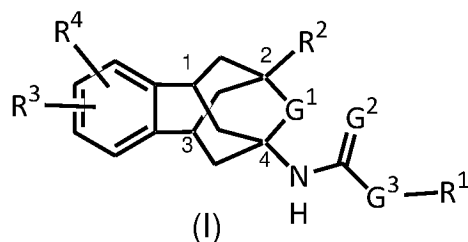
В данном контексте термин «фенилкарбонил» означает фенильную группу, связанную с карбонильной группой (C_6H_5-CO-).

В данном контексте термин «тетрагидропиранкарбонил» означает тетрагидропиранильную группу, связанную с карбонильной группой (C_5H_9O-CO-).

В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» означает любую соль, которая при введении пациенту может обеспечивать (прямо или косвенно) соединение, описанное в данном документе. Например, фармацевтически приемлемые соли соединений, предложенных в данном документе, синтезируют из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли получают, например, взаимодействием форм свободной кислоты или основания указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, 2-пропанол или ацетонитрил. Примеры солей присоединения кислот включают соли присоединения неорганических кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат, фосфат, и соли присоединения органических кислот, такие как, например, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат и *p*-толуолсульфонат. Примеры солей присоединения щелочей включают неорганические соли, такие как, например, соли натрия, калия, кальция и аммония, и соли с органическими основаниями, такие как, например, соли этилендиамина, этаноламина, *N,N*-диалкилэтанолamina, триэтанолamina и основных аминокислот.

В данном контексте термин «стереоизомеры» означает молекулы, которые имеют одинаковую молекулярную формулу и последовательность связанных атомов (состав), но разные трехмерные ориентации атомов в пространстве. Соединения формулы (I) имеют по меньшей мере два хиральных атома углерода (отмеченных как 1 и 3 на формуле, изображенной ниже) и, следовательно, могут существовать несколько стереоизомеров

указанных соединений. Указанные стереоизомеры предусмотрены формулой (I).



В тексте данного описания и формулы изобретения термин «включает» и его варианты не предназначены для исключения других технических признаков, добавок, компонентов или стадий. Кроме того, слово «включает» предусматривает случай «состоит из». Дополнительные объекты, преимущества и признаки данного изобретения станут понятны специалистам в данной области техники при изучении данного описания или могут быть изучены при практическом осуществлении изобретения. Следующие примеры приведены с целью иллюстрации, и они не предназначены для ограничения данного изобретения. Кроме того, данное изобретение включает все возможные комбинации конкретных и предпочтительных вариантов реализации, описанных в данном документе.

Сокращения:

В тексте данной заявки использованы следующие сокращения:

безв.:	безводный
AcOH:	уксусная кислота
AcCl:	ацетилхлорид
AIBN:	азобисизобутиронитрил
Bis/Tris:	2-бис(2-гидроксиэтил)амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол
BSA:	альбумин бычьей сыворотки
Bu ₃ SnD:	трибутил(дейтерио)станнан
Расч.:	расчетный
д:	дублет
DAST:	трифторид диэтиламиносеры
разл.:	разлагается
ДХМ:	дихлорметан
ДМФА:	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО:	диметилсульфоксид
дк	дублет квартетов

дт	дублет триплетов
EDCI:	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ИЭР:	электрораспылительная ионизация
Et ₂ O:	диэтиловый эфир
Et ₃ N:	триэтиламин
EtOAc:	этилацетат
EtOH:	этанол
HOBT:	гидроксibenзотриазол
ч.:	часы
Гц	Герц
ВРМС:	масс-спектрометрия высокого разрешения
ИК:	инфракрасный
м:	мультиплет
MeOH:	метанол
Т.пл.:	температура плавления
<i>n</i> -Bu:	<i>n</i> -бутил
ЯМР:	ядерный магнитный резонанс
NSAID:	нестероидный противовоспалительный препарат
<i>p</i> -TSA:	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота
PHOME:	циано(6-метоксинафталин-2-ил)метил-2-(3-фенилоксиран-2-ил)ацетат
с:	синглет
sEH:	растворимая эпоксидгидролаза
t:	триплет
ТГФ:	тетрагидрофуран
TRPU:	<i>N</i> -[1-(1-оксопропил)-4-пиперидинил]- <i>N'</i> -[4-(трифторметокси)фенил]мочевина
УФ:	ультрафиолет

ПРИМЕРЫ

Аналитические методы

- Температуры плавления определяли в открытых капиллярных трубках на приборе для измерения температуры плавления MFB 595010 М производства компании Gallenkamp.
- Инфракрасные (ИК) спектры записывали на спектрофотометре Perkin-Elmer Spectrum RX I (по технологии ослабленного полного внутреннего отражения) или на спектрофотометре Nicolet Avatar 320 FT-IR. Значения абсорбции выражали в волновых

числах (см^{-1}); приведены только существенные полосы абсорбции.

- Элементный анализ проводили на приборе Microanalysis Service PQAB (CSIC, Барселона, Испания) с анализатором Carlo Erba модели 1106.
- Препаративную нормально-фазовую хроматографию проводили на системе CombiFlash Rf 150 (Teledyne Isco) с предварительно упакованными силикагелевыми картриджами RediSep Rf. Тонкослойную хроматографию проводили на алюминизированных листах с силикагелем 60 F254 (Merck, № 1.05554 или Sigma-Aldrich, № 60805), и визуализировали пятна УФ светом, используя 1% водный раствор KMnO_4 и/или йода.
- Анализы масс-спектрометрии высокого разрешения (ВРМС) проводили на спектрометре TOF Agilent Technologies с ЖХ/МСД.
- Для кристаллизации использовали растворители аналитической марки, а для реакций, экстракции и колоночной хроматографии использовали чистые для синтеза растворители.
- Аналитические образцы всех новых соединений, которые подвергали фармакологической оценке, имели чистоту $\geq 95\%$, по результатам элементного анализа.

Эталонный пример 1: 2-фтор-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион.

В круглодонной колбе, оснащенной конденсатором и магнитной мешалкой, получали раствор 4-фторфталальдегида (3,08 г, 20 ммоль) и диметил-3-оксопентандиоата (6,98 г, 40 ммоль) в MeOH (60 мл). Добавляли четыре капли диэтиламина и нагревали реакционную смесь при кипении в течение 1,5 часа, реакционную смесь охлаждали и добавляли еще 7 капель диэтиламина, и выдерживали реакционную смесь при 4 °C в течение ночи. Осадок отфильтровывали под вакуумом и промывали холодным MeOH (4 мл) с получением тетраметил-2-фтор-7,11-диоксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-6,8,10,12-тетракарбоксилата в виде игольчатых кристаллов белого цвета (3,05 г). Раствор полученного твердого вещества в ледяной уксусной кислоте (18 мл) и конц. HCl (5 мл) нагревали при кипении в течение 12 часов. Растворитель удаляли под вакуумом с получением твердого вещества. Раствор полученного твердого вещества в толуоле (50 мл) нагревали при кипении в течение 16 часов в приборе Дина-Старка. Толуол удаляли под вакуумом с получением чистого 2-фтор-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-диона (1,53 г, общий выход 33%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Тпл. 105-107 °C. ИК (NaCl диск): 2923, 2848, 1710, 1607, 1593, 1490, 1428, 1380, 1346, 1253, 1208, 1119, 1074, 985, 944, 865, 806 см^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_2+\text{H}]^+$: 233,0972, найдено: 233,0967.

Эталонный пример 2: 2-метокси-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион:

Из 4-метоксифталальдегида (10,2 г, 61,9 ммоль), диметил-3-оксопентандиоата (21,5 г, 124 ммоль) и диэтиламина (28 капель) в MeOH (380 мл) способом, описанным в эталонном примере 1, получали тетраметил-2-метокси-7,11-диоксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-6,8,10,12-тетракарбоксилат (19,4 г, выход 66%). Из вышеуказанного тетракарбоксилата (250 мг, 0,5 ммоль), конц. HCl (0,4 мл) и ледяной уксусной кислоты (1,4 мл) способом, описанным в эталонном примере 1, получали 2-метокси-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион (125 мг, выход 98%).

Тпл. 157-158 °С. ИК (NaCl диск): 2941, 2910, 2837, 1701, 1610, 1585, 1504, 1431, 1414, 1370, 1321, 1300, 1266, 1166, 1094, 1033, 989 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{15}H_{16}O_3+H]^+$: 245,1172, найдено: 245,1180.

Эталонный пример 3: 2,3-диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион:

Из 4,5-метоксифталальдегида (6,54 г, 33,7 ммоль), диметил-3-оксопентандиоата (11,7 г, 67,4 ммоль) и диэтиламина (19 капель) в MeOH (130 мл) способом, описанным в эталонном примере 1, получали тетраметил-2,3-диметокси-7,11-диоксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-6,8,10,12-тетракарбоксилат (6,84 г, выход 40%). Из вышеуказанного тетракарбоксилата (6,84 г, 13,5 ммоль), конц. HCl (10 мл) и ледяной уксусной кислоты (35 мл) способом, описанным в эталонном примере 1, получали 2,3-диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион (2,8 г, выход 76%).

Тпл. 236-237 °С. ИК (NaCl диск): 2952, 2840, 1698, 1605, 1516, 1467, 1451, 1416, 1355, 1336, 1254, 1221, 1192, 1162, 1025, 1002, 880, 811 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{16}H_{18}O_4+H]^+$: 275,1278, найдено: 275,1279.

Эталонный пример 4: 1-фтор-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион.

Из 3-фторфталальдегида (11,2 г, 73,6 ммоль), диметил-3-оксопентандиоата (25,6 г, 147 ммоль) и диэтиламина (33 капли) в MeOH (220 мл) способом, описанным в эталонном примере 1, получали тетраметил-1-фтор-7,11-диоксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-6,8,10,12-тетракарбоксилат (18,5 г, выход 54%). Из

вышеуказанного тетракарбоксилата (18,5 г, 39,9 ммоль), конц. HCl (31 мл) и ледяной уксусной кислоты (103 мл) способом, описанным в эталонном примере 1, получали 1-фтор-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион (8,73 г, выход 94%).

Тпл. > 150 °C (разлож.). ИК (NaCl диск): 2940, 2908, 1701, 1619, 1585, 1468, 1421, 1370, 1303, 1245, 1222, 1203, 1072, 1052, 988, 931, 897, 789, 746 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. Для [C₁₄H₁₃FO₂+H]⁺: 233,0972, найдено: 233,0976.

Эталонный пример 5: 2-фтор-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен.

В 3-горлой круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, в атмосфере азота нагревали суспензию NaN (1,08 г, чистота 60%, 27,0 ммоль) в безводном ДМСО (13,3 мл) при 75 °C в течение 45 минут. Зеленую суспензию охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли йодид метилтрифенилфосфония (10,92 г, 27,0 ммоль), разбавленный в безводном ДМСО (22 мл), и 2-фтор-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион (1,53 г, 6,59 ммоль), разбавленный в безводном ДМСО (50 мл). Полученную смесь нагревали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду (80 мл). Водный слой экстрагировали гексаном (4 x 80 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате колоночной хроматографии (SiO₂, смесь гексан/этилацетат) получали 2-фтор-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен в виде бесцветного воскообразного вещества (1,09, выход 73%). Тпл. 108-109 °C. ИК (NaCl диск): 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 см⁻¹.

Эталонный пример 6: 2-метокси-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен.

Из 2-метокси-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-диона (4 г, 16,4 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 5, получали 2-метокси-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен (1,5 г, выход 38%).

Тпл. 68-69 °C. ИК (NaCl диск): 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 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₇H₂₀O+H]⁺: 241,1587, найдено: 241,1588.

Эталонный пример 7: 2,3-диметокси-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен.

Из 2,3-диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-диона (2,8 г, 10,2 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 5, получали 2,3-диметокси-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен (633 мг, выход 23%).

Тпл. 74-75 °С. ИК (NaCl диск): 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 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₈H₂₂O₂+H]⁺: 271,1693, найдено: 271,1688.

Эталонный пример 8: 1-фтор-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен.

Из 1-фтор-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-диона (4 г, 17,2 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 5, получали 1-фтор-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен в виде бесцветного маслянистого вещества (2,69 г, выход 69%).

ИК (NaCl диск): 3071, 2981, 2921, 2838, 1639, 1614, 1583, 1464, 1446, 1429, 1365, 1248, 1046, 991, 935, 919, 895 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₆H₁₇F+H]⁺: 229,1387, найдено: 229,1392.

Эталонный пример 9: 1-фтор-7-метилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-11-он

В 3-горлой круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, в атмосфере аргона нагревали суспензию NaN (1,01 г, чистота 60%, 25,2 ммоль) в безводном ДМСО (50 мл) при 75 °С в течение 45 минут. Зеленую суспензию охлаждали до комнатной температуре и последовательно добавляли йодид метилтрифенилфосфония (10,61 г, 25,33 ммоль), разбавленный в безводном ДМСО (58 мл), и 1-фтор-5,6,8,9-тетрагидро-7H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-дион (4,72 г, 20,3 ммоль, из эталонного примера 4), разбавленный в безводном ДМСО (50 мл). Полученную смесь нагревали при 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду (80 мл). Водный слой экстрагировали гексаном (5 x 80 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате колоночной хроматографии (SiO₂, смесь гексан/этилацетат) получали 1-фтор-7-метилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулен-11-он (2,16, выход 55%).

Тпл. 96 °С. ИК (НПВО): 2927, 2913, 2895, 1688, 1613, 1583, 1432, 1406, 1366, 1247, 1196, 1104, 1049, 1034, 1002, 970, 921, 911, 883, 819, 789, 749, 715, 657 см^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{15}H_{15}FO+H]^+$: 231,1180, найдено: 231,1180.

Эталонный пример 10: 2-хлор-N-(2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

Суспензию 2-фтор-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулена (1,09 г, 4,77 ммоль), хлорацетонитрила (1,2 мл, 19,1 ммоль) и уксусной кислоты (3,5 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли концентрированную H_2SO_4 (1,53 мл, 28,6 ммоль) ($T < 10$ °С). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Суспензию добавляли в лед (20 г) и через 10 минут перемешивания экстрагировали полученную суспензию ДХМ (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали 10 н. NaOH (1 x 25 мл) и сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-хлор-N-(2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (1,2 г, выход 78%).

Тпл. 141-144 °С. ИК (NaCl диск): 3399, 3313, 3067, 2944, 2920, 2851, 1657, 1607, 1591, 1518, 1498, 1451, 1361, 1345, 1252, 1179, 1145, 966, 963, 863, 820 см^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{18}H_{21}ClFNO+H]^+$: 322,1368, найдено: 322,1370.

Эталонный пример 11: 2-хлор-N-(2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

Из 2-метокси-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулена (1,5 г, 6,24 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 10, получали 2-хлор-N-(2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (1,18 г, выход 57%).

Тпл. 144-145 °С. ИК (NaCl диск): 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, 873 см^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{19}H_{24}ClNO_2+H]^+$: 334,1568, найдено: 334,1569.

Эталонный пример 12: 2-хлор-N-(2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

Из 2,3-диметокси-7,11-диметилен-6,7,8,9-тетрагидро-5H-5,9-пропанобензо[7]аннулена (498 мг, 1,84 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 10, получали 2-хлор-N-

(2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (501 мг, выход 75%).

Тпл. 204-205 °С. ИК (NaCl диск): 3306, 2941, 2907, 2861, 2838, 1666, 1605, 1516, 1467, 1452, 1415, 1381, 1361, 1345, 1293, 1252, 1231, 1191, 1168, 1092, 1021, 948, 861, 802 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₂₀H₂₆ClNO₃+H]⁺: 364,1674, найдено: 364,1674.

Эталонный пример 13: 2-хлор-*N*-(1-фтор-9-гидрокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

Раствор 1-фтор-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен-11-она (2,06 г, 8,94 ммоль), хлорацетонитрила (0,6 мл, 9,83 ммоль) в ДХМ (21 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли концентрированную H₂SO₄ (0,75 мл) (Т < 10 °С). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Суспензию добавляли в лед (20 г) и через 10 минут перемешивания полученную суспензию экстрагировали ДХМ (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали 10 н. NaOH (1 x 25 мл) и сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате колоночной хроматографии (SiO₂, смесь гексан/этилацетат) получали 2-хлор-*N*-(1-фтор-9-гидрокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид в виде белого твердого вещества (921 мг, выход 32%).

Тпл. 150 °С. ИК (НПВО): 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, 625 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₇H₁₉ClFNO₂+H]⁺: 324,1161, найдено: 324,1162.

Эталонный пример 14: 2-хлор-*N*-(1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

Из 1-фтор-7,11-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулена (2,36 г, 10,36 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 10, получали 2-хлор-*N*-(1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (2,28 г, выход 68%). Аналитический образец получали кристаллизацией из ДХМ.

Тпл. 154-155 °С. ИК (NaCl диск): 3402, 3308, 3073, 2947, 2911, 2863, 2840, 1660, 1613, 1583, 1529, 1463, 1363, 1348, 1312, 1242, 1186, 1155, 979, 798, 748 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₈H₂₁ClFNO+H]⁺: 322,1368, найдено: 322,1374.

Эталонный пример 15: 2-хлор-*N*-(1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

Раствор 2-хлор-*N*-(1-фтор-9-гидрокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (611 мг, 1,89 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до -30 °С сухим льдом на ацетоновой бане. Затем добавляли DAST (2,8 мл, 1 М в ДХМ, 2,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь на ацетоновой бане с сухим льдом в течение ночи. К полученному раствору добавляли воду (10 мл) и доводили pH до ~12 с помощью 1 н. NaOH. Разделяли два слоя, водную фазу экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (2 x 8 мл) и сушили объединенные органические фазы над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате кристаллизации из смеси ДХМ/пентан получали 2-хлор-*N*-(1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (420 мг, выход 68%).

Тпл. 180 °С. ИК (НПВО): 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, 662 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ *m/z* [M+H]⁺ расч. для [C₁₇H₁₈ClF₂NO+H]⁺: 326,1118, найдено: 326,1116.

Эталонный пример 16: 2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид.

Тиомочевину (25 мг, 0,32 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (200 мкл) добавляли к раствору 2-хлор-*N*-(2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (87 мг, 0,27 ммоль) в абсолютном этаноле (5 мл) и нагревали смесь при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Затем полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (5 мл) и доводили pH до 12 с помощью 5 н. раствора NaOH. Добавляли EtOAc (5 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу дополнительным количеством EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением светло-коричневого маслянистого вещества. Гидрохлорид получали посредством добавления избытка Et₂O/HCl к раствору полученного амина в этилацетате, с последующим фильтрованием полученного бежевого остатка с получением 2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (18 мг, выход 24%).

Тпл. >300 °С (разлож.). ИК (KBr диск): 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, 814 см⁻¹. Аналит. расч. для C₁₆H₂₀FN· 2.6 HCl: C 56,50, H 6,70, N 4,12. Найдено: C 56,18, H 6,40, N 4,01.

Эталонный пример 17: 2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид.

Из 2-хлор-*N*-(2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (1,10 г, 3,95 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 16, получали 2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид. Аналитический образец получали кристаллизацией из смеси ДХМ/пентан (779 мг, выход 81%).

Тпл. >250 °С (разлож.). ИК (KBr диск): 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, 692 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₇H₂₃NO+H]⁺: 258,1852, найдено: 258,1862.

Эталонный пример 18: 2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид.

Из 2-хлор-*N*-(2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (436 мг, 1,2 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 16, получали 2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид (285 мг, выход 73%).

Тпл. >200 °С (разлож.). ИК (KBr диск): 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, 543 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₈H₂₅NO₂+H]⁺: 288,1958, найдено: 288,1954.

Эталонный пример 19: 1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид.

Из 2-хлор-*N*-(1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (1 г, 3,11 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 16, получали 1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид. Аналитический образец получали кристаллизацией из метанола (521 мг, выход 59%).

Тпл. >200 °С (разлож.). ИК (KBr диск): 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, 623 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₆H₂₀FN+H]⁺: 246,1653, найдено: 246,1649.

Эталонный пример 20: 2-хлор-N-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

К холодному (0 °C) раствору известного 2-хлор-N-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (*Bioorg Med Chem.* 2012, 20, 942) (3 г, 9,87 ммоль) в уксусном ангидриде (10,5 мл) осторожно добавляли ледяную уксусную кислоту (1,6 мл) и дымящую азотную кислоту (1,85 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Затем полученный желтый раствор выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали 2 н. водным раствором NaOH (1 x 40 мл), водой (1 x 40 мл) и насыщенным солевым раствором (1 x 40 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого остатка. В результате очистки колоночной хроматографией (SiO₂, смесь гексан/этилацетат) получали 2-хлор-N-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (2,92 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 174 °C. ИК (KBr диск): 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, 666 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₈H₂₁ClN₂O₃+H]⁺: 349,1313, найдено: 349,1313.

Эталонный пример 21: 9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид.

Из 2-хлор-N-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (677 мг, 1,94 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 16, получали 9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид (443 мг, выход 74%).

Тпл. >225 °C (разлож.). ИК (KBr диск): 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, 766 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₆H₂₀N₂O₂+H]⁺: 273,1598, найдено: 273,1604.

Эталонный пример 22: 1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид.

Из 2-хлор-N-(1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (382 мг, 1.17 ммоль), способом, описанным в эталонном примере 16,

получали 1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид (218 мг, выход 65%). Аналитический образец получали кристаллизацией из метанола.

Тпл. >200 °С (разлож.). ИК (НПВО): 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, 673 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ *m/z* [M+H]⁺ расч. для [C₁₅H₁₇F₂N+H]⁺: 250,1402, найдено: 250,1401.

Эталонный пример 23: 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-2,7-диамина дигидрохлорид.

К раствору амина, 9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин (201 мг, 0,738 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли Pd на древесном угле (68,6 мг, кат. 10% Pd) и гидрировали полученную суспензию при 1 атм. H₂ при комнатной температуре в течение 48 часов. Черную суспензию отфильтровывали и удаляли растворитель концентрированием под вакуумом с получением 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-2,7-диамина в виде коричневого твердого вещества (130 мг, выход 89%). Его дигидрохлорид получали посредством добавления избытка Et₂O/HCl к раствору полученного диамина в метаноле с последующим фильтрованием полученного коричневого осадка.

Тпл. 294-295 °С. ИК (KBr диск): 3200-2500 (3024, 2912, 2847, 2588), 1994, 1598, 1502, 1454, 1381, 1365, 1303, 1261, 1173, 1131, 1021, 957, 877, 827, 576, 473 см⁻¹. Аналит. расч. для C₁₆H₂₂N₂·3,4 HCl: C 52,46, H 6,99, N 7,65. Найдено C 52,64, H 7,18, N 7,43.

Эталонный пример 24: 2-хлор-*N*-(2-гидрокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

К раствору *N*-(2-амино-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-хлорацетамида (999 мг, 3,10 ммоль) в H₂O (5 мл) и конц. HCl (5 мл) при 0 °С по каплям добавляли раствор нитрита натрия (427 мг, 6,21 ммоль) в H₂O (2 мл). К полученному раствору добавляли CuCl (652 мг, 6,56 ммоль) в конц. HCl (3 мл) и в течение 10 минут наблюдали выделение газа. Полученный раствор нагревали до 60 °С в течение 90 минут, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли в H₂O (60 мл) и экстрагировали ДХМ (4 x 90 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-зеленого твердого вещества. В результате очистки колоночной

хроматографией (SiO_2 , смесь гексан/этилацетат) получали 2-хлор-*N*-(2-гидрокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (78 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 98-100 °С. ИК (NaCl диск): 3300-2700 (3266, 3186, 3118, 2966, 2942, 2916, 2861), 2175, 1590, 1568, 1504, 1451, 1426, 1376, 1356, 1309, 1267, 1161, 1130, 1081, 1058, 827, 804 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР- m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ расч. для $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2-\text{H}]^-$: 318,1266, найдено: 318,1272.

Эталонный пример 25: 2-гидрокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид.

Из 2-хлор-*N*-(2-гидрокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (72 мг, 0,23 ммоль) способом, описанным в эталонном примере 16, получали 2-гидрокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид (42 мг, выход 67%). Аналитический образец получали кристаллизацией из смеси метанол/диэтиловый эфир.

Тпл. 183-185 °С. Аналит. расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot 1,7\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: С 59,43, Н 7,70, N 4,33. Найдено С 59,63, Н 7,44, N 4,77.

Эталонный пример 26: *N*-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

К холодному (0 °С) раствору известного (*Tempahedron Lett.* 1987, 28, 1585-1588) *N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (2,68 г, 9,93 ммоль) в уксусной ангидриде (10,6 мл) осторожно добавляли ледяную уксусную кислоту (1,6 мл) и дымящую азотную кислоту (1,86 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Затем полученный желтый раствор выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали 2 н. водным раствором NaOH (1 x 40 мл), водой (1 x 40 мл) и насыщенным солевым раствором (1 x 40 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого остатка. В результате очистки колоночной хроматографией (SiO_2 , смесь гексан/этилацетат) получали *N*-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (1,88 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 174-176 °С. ИК (NaCl диск): 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, 701 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{18}H_{22}N_2O_3+H]^+$: 315,1703, найдено: 315,1714.

Эталонный пример 27: *N*-(2-амино-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

Из *N*-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (2,64 г, 8,41 ммоль), PtO_2 (258 мг) в абсолютном EtOH, способом, описанным в эталонном примере 23, получали *N*-(2-амино-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (1,9 г, выход 80%) после очистки колоночной хроматографией (SiO_2 , смесь гексан/этилацетат).

Тпл. 112-113 °C. ИК (NaCl диск): 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 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{18}H_{24}N_2O+H]^+$: 285,1961, найдено: 285,1972.

Эталонный пример 28: *N*-(2-хлор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

Из гидрохлорида *N*-(2-амино-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (1,04 г, 3,25 ммоль) в H_2O (6 мл) и конц. HCl (6 мл), нитрита натрия (448 мг, 6,5 ммоль) в H_2O (2 мл), CuCl (691 мг, 6,99 ммоль), растворенного в конц. растворе HCl (3 мл), способом, описанным в эталонном примере 24, получали *N*-(2-хлор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид (210 мг, выход 21%).

Тпл. 190-191 °C. ИК (NaCl диск): 3301, 3196, 3071, 2921, 2855, 1651, 1594, 1549, 1487, 1454, 1414, 1364, 1343, 1308, 1281, 1263, 1211, 1139, 1109, 1012, 950, 875, 820 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{18}H_{22}ClNO+H]^+$: 304,1463, найдено: 304,1460.

Эталонный пример 29: 2-хлор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорид.

Смесь *N*-(2-хлор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (190 мг, 0,63 ммоль), конц. HCl (4 мл), H_2O (8 мл) и изопропанола (6 мл) перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 4 дней. Раствор охлаждали и выпаривали изопропанол под вакуумом. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 8 мл) и затем подщелачивали 5 н. раствором NaOH. Щелочной водный раствор экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (3 x 10 мл), сушили над безводным

Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого маслянистого вещества. В результате очистки колоночной хроматографией (SiO_2 , смесь гексан/этилацетат) получали 2-хлор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин. Его гидрохлорид получали посредством добавления избытка $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ к раствору полученного амина в EtOAc (10 мг, выход 5,5%).

Тпл. > 250 °C. ИК (KBr диск): 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 cm^{-1} . Аналит. расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}\cdot 1,35 \text{ HCl}$: C 61,79, H 6,95, N 4,50. Найдено C 61,70, H 6,78, N 4,93.

Эталонный пример 30: 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6*H*)-илметансульфонат.

К раствору 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6*H*)-ола (1,19 г, 5,97 ммоль) в пиридине (9 мл) (получение описано в публикации *Liebigs Ann Chem.* 1973; 1839-1850), медленно добавляли мезилхлорид (2,32 мл, 29,28 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Затем смесь нагревали при 120 °C в течение 5 часов. После охлаждения добавляли дробленый лед (100 г) и экстрагировали смесь ДХМ (5 x 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали 2 н. раствором HCl (2 x 40 мл), H_2O (2 x 40 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 x 40 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования и удаления растворителя при пониженном давлении выделяли 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6*H*)-илметансульфонат (1,32 г, выход 80%) в виде темного маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ИК (NaCl диск): 3060, 3010, 2934, 2857, 1488, 1451, 1341, 1232, 1175, 1145, 1102, 1046, 1012, 992, 966, 923, 853, 800, 753 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}+\text{NH}_4]^+$: 296,1315, найдено: 296,1318.

Эталонный пример 31: 7-йод-5,6,7,8,9,10-гексагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен.

Смесь H_3PO_4 (99%, 135 г), 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6*H*)-илметансульфоната (1,32 г, 4,75 ммоль) и NaI (63 г, 420 ммоль) перемешивали при 150 °C в течение 6 часов. После охлаждения к смеси медленно добавляли H_2O (150 мл). Полученный пурпурный раствор экстрагировали ДХМ (4 x 80 мл) и промывали объединенную органическую фазу 10% водным раствором тиосульфата натрия (1 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и удаляли растворитель под вакуумом с получением 7-

йод-5,6,7,8,9,10-гексагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулена в виде белого твердого вещества (1,39 г, 95%).

Тпл. 132-133 °С. ИК (NaCl диск) 3052, 3013, 2950, 2892, 2852, 1490, 1447, 1304, 1278, 1232, 1215, 1095, 1046, 1032, 967, 830, 778, 755 cm^{-1} . ГХ-МС (ИЭ): 310 $[(M)^+]$, 2], 183 $[(M-I)^+]$, 100], 141 (73), 129 (23), 128 (15).

Эталонный пример 32: 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-карбоновая кислота.

К раствору 7-йод-5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулена (2,03 г, 6,5 ммоль) в сухом и дегазированном толуоле (20 мл) добавляли метилоксалилхлорид (2,39 г, 19,5 ммоль) и бис(трибутилолово) (4,5 г, 7,8 ммоль). Смесь облучали в кварцевом реакторе в атмосфере аргона излучением от Hg лампы мощностью 125 Вт в течение 20 часов. Затем к реакционной смеси последовательно добавляли ДХМ (15 мл), метанол (0,6 мл) и триэтиламин (1,2 мл) при 0 °С и концентрировали под вакуумом с получением темного маслянистого вещества (3,99 г). Раствор полученного маслянистого вещества в 40% метанольном растворе КОН (50 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Добавляли воду (50 мл) и кипятили реакционную смесь в течение 3 часов. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и удаляли метанол под вакуумом. К остатку добавляли воду (40 мл) и промывали водный слой ДХМ (4 x 50 мл). После этого подкисляли водную фазу конц. HCl до pH=1 и экстрагировали ДХМ (4 x 50 мл). Органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (555 мг, общий выход 37%). Аналитический образец кислоты получали кристаллизацией из смеси ДХМ/пентан.

Тпл. 188-189 °С. ИК (NaCl диск): 3300-2800 (3065, 3011, 2946, 2858), 1690, 1488, 1450, 1410, 1318, 1290, 1231, 1218, 1092, 1052, 1038, 941 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР- m/z $[M-H]^-$ расч. для $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2-H]^-$: 227,1078, найдено: 227,1078.

Эталонный пример 33: 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-амина гидрохлорид.

К раствору 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-карбоновой кислоты (90 мг, 0,39 ммоль) в толуоле (1,2 мл) добавляли Et_3N (73 мкл, 0,53 ммоль) и дифенилфосфорилиазид (159 мг, 0,58 ммоль) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь охлаждали и промывали 1 н. раствором HCl (10

Х 2 мл). Затем к органическому слою добавляли 6 н. HCl (1,6 мл) и нагревали суспензию при кипении с обратным холодильником в течение 24 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли две фазы. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 х 3 мл). Объединенные органические фазы промывали 5 н. раствором NaOH (3 х 10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-амина. Его гидрохлорид получали добавлением избытка HCl в метаноле к раствору полученного амина в метаноле. Метанол удаляли при пониженном давлении с получением 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-амина гидрохлорида в виде коричневого твердого вещества (35 мг, выход 45%). Аналитический образец получали кристаллизацией из смеси метанол/диэтиловый эфир.

Тпл. > 250 °C (разлож.). ИК (KBr диск): 3100-2500 (2943, 2881), 2043, 1622, 1598, 1501, 1448, 1336, 1246, 1089, 1057, 1028, 952, 769, 749, 614 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₁₄H₁₇N+H]⁺: 200,1434, найдено: 200,1432.

Пример 34: п-толил-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)карбамат.

К раствору 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амина гидрохлорида (250 мг, 0,95 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли п-толилхлорформиат (194 мг, 1,14 ммоль) и Et₃N (287 мг, 2,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем выпаривали растворитель под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и воде (20 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (2 х 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 300 мг желтого смолистого вещества. После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь гексан/этилацетат) получали п-толил-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)карбамат (46 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 114-115 °C. ИК (NaCl диск): 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 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₄H₂₇NO₂ · 0,3 C₅H₁₂ · 0,05 CH₂Cl₂: C 79,22, H 7,99, N 3,62. Найдено: C 79,23, H 7,88, N 3,45.

Пример 35: 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)тиомочевина.

К раствору 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (250 мг, 0,95 ммоль) в ДХМ (2 мл), добавляли 1-изотиоцианато-4-(трифторметил)бензол (193 мг, 0,95 ммоль) и Et₃N (287 мг, 2,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем выпаривали растворитель под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и воде (20 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 369 мг желтого твердого вещества. Продукт промывали Et₂O с получением 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)тиомочевины (188 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 158-159°C. ИК (NaCl диск): 3283, 2911, 2834, 1615, 1532, 1493, 1454, 1422, 1324, 120, 1166, 1124, 1067, 1015, 948, 909, 837, 759, 732, 697, 665 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₄H₂₅F₃N₂S: C 66,96, H 5,85, N 6,51. Найдено: C 66,79, H 5,95, N 6,37.

Пример 36: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2H)-ил)мочевина.

К раствору 5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2H)-амин гидрохлорида (180 мг, 0,69 ммоль) в ДХМ (3 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (2 мл) добавляли трифосген (102 мг, 0,34 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-она гидрохлорид (122 мг, 0,68 ммоль) и Et₃N (139 мг, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли дополнительным количеством ДХМ (10 мл) и промывали 2 н. раствором NaOH (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого остатка (206 мг). После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2H)-ил)мочевину в виде белого твердого вещества (135 мг, выход 49%). Аналитический образец получали кристаллизацией из горячего EtOAc (112 мг).

Тпл. 208-209 °С. ИК (NaCl диск): 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 см^{-1} . Аналит. расч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: С 69,49, Н 7,86, N 10,57. Найдено: С 69,47, Н 7,92, N 10,38.

Пример 37: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2H)-ил)мочевина.

К раствору 1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2H)-амина гидрохлорида (300 мг, 1,19 ммоль) в ДХМ (7 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (7 мл) добавляли трифосген (130 мг, 0,44 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органическую фазу насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-она гидрохлорид (203 мг, 1,43 ммоль) и Et_3N (292 мг, 2,88 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали 2 н. раствором NaOH (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого остатка (400 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2H)-ил)мочевину в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 49%).

Тпл. 200-202 °С. ИК (NaCl диск): 3347, 3065, 3016, 2922, 1645, 1624, 1548, 1492, 1451, 1436, 1362, 1323, 1268, 1230, 1211, 1196, 1109, 1073, 1022, 980, 967 см^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$: 384,2282, найдено: 384,2285.

Пример 38: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2H)-амина гидрохлорида (180 мг, 0,69 ммоль) в ДХМ (3 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (2 мл) добавляли трифосген (102 мг, 0,34 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-она гидрохлорид (122 мг, 0,68 ммоль) и Et_3N (138 мг, 1,36 ммоль). Смесь перемешивали

в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли дополнительным количеством ДХМ (10 мл) и промывали 2 н. раствором NaOH (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого маслянистого вещества (232 мг). После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину в виде белого твердого вещества (143 мг, выход 53%). Аналитический образец получали кристаллизацией из горячего EtOAc (113 мг).

Тпл. 206-207 °С. ИК (NaCl диск): 3359, 3065, 3016, 2938, 2906, 2860, 1644, 1620, 1555, 1493, 1452, 1360, 1344, 1319, 1267, 1228, 1212, 1136, 1090, 1049 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₄H₃₃N₃O₂·0,21 этилацетат: С 71,91, Н 8,45, N 10,06. Найдено: С 71,73, Н 8,43, N 10,27.

Пример 39: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-гидрокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-она (192 мг, 1,35 ммоль) в ДХМ (4 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (3 мл) добавляли трифосген (200 мг, 0,68 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 9-амино-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ола гидрохлорид (300 мг, 1,14 ммоль), затем Et₃N (228 мг, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом. После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (19 мг, выход 4,2%) в виде серого твердого вещества.

Тпл. 222-223 °С. ИК (NaCl диск): 3313, 2921, 2852, 1733, 1716, 1646, 1621, 1557, 1542, 1506, 1490, 1472, 1455, 1358, 1336, 1318, 1300, 1265, 1231, 1204, 1134, 1104, 1053 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₃H₃₁N₃O₃·0,2 C₅H₁₂ · 0,9 H₂O: С 67,33, Н 8,29, N 9,81. Найдено: С 67,25, Н 8,15, N 9,72

Пример 40: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амина (300 мг, 1,23 ммоль) в ДХМ (4,5 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (3 мл) добавляли трифосген (183 мг, 0,61 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органическую фазу насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (210 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением белого смолистого вещества (521 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (148 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. Аналитический образец получали кристаллизацией из горячего EtOAc (119 мг).

Тпл. 212-213 °С. ИК (NaCl диск): 3358, 2930, 2847, 1646, 1617, 1555, 1495, 1451, 1356, 1319, 1266, 1228, 1094, 1075, 972, 849, 755, 735 cm^{-1} . Аналит. расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,15 \text{ EtOAc}$: С 69,56, Н 8,12, N 9,89. Найдено: С 69,63, Н 8,28, N 8,86

Пример 41: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-фтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 9-фтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амина (143 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (4 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (2 мл) добавляли трифосген (78 мг, 0,26 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (90 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением желтого смолистого вещества (259 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-фтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (180 мг, выход 85%). Аналитический образец получали кристаллизацией из горячего ДХМ (57 мг).

Тпл. 228-229 °С. ИК (NaCl диск): 3357, 2927, 2856, 1643, 1618, 1553, 1494, 1451, 1358, 1340, 1316, 1267, 1227, 1207, 1134, 1097, 1042, 1004 cm^{-1} . Аналит. расч. для

$C_{23}H_{30}FN_3O_2 \cdot 0,15 C_5H_{12} \cdot 0,62 H_2O$: С 67,59, Н 7,91, N 9,96. Найдено: С 67,61, Н 7,93, N 8,94.

Пример 42: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-хлор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 9-хлор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амина гидрохлорида (150 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (3 мл) и трифосген (58 мг, 0,20 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (90 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением белого твердого вещества (204 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-хлор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (115 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 209-210 °С. ИК ($NaCl$ диск): 3358, 3019, 2926, 2855, 1644, 1619, 1556, 1494, 1452, 1358, 1319, 1301, 1268, 1228, 1206, 1135, 1090, 1050, 991, 969, 947, 802, 761, 735 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{23}H_{30}ClN_3O_2+H]^+$: 416,2099, найдено: 416,2100.

Пример 43: 4-(((1r,4r)-4-(3-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[e]оксонин-3(2H)-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота.

К раствору 5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[e]оксонин-3(2H)-амина гидрохлорида (200 мг, 0,76 ммоль) в ДХМ (3,5 мл) и насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (2,2 мл) добавляли трифосген (113 мг, 0,38 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли гидрохлорид 4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)бензойной кислоты (206 мг, 0,76 ммоль) и Et_3N (153 мг, 1,52 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную суспензию выпаривали с получением белого твердого вещества, которое суспендировали

в ДХМ (20 мл) и промывали 2 н. раствором HCl (2 x 10 мл). Полученную органическую суспензию фильтровали с получением белого твердого вещества (200 мг, выход 54%).

Тпл.: 220-222 °С. ИК (NaCl диск): 3352, 2626, 1678, 1601, 1558, 1506, 1454, 1373, 1343, 1312, 1288, 1247, 1221, 1161, 1104, 1029, 997, 953, 776 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₂₉H₃₄N₂O₅+H]⁺: 491,254, найдено: 491,254.

Пример 44: 4-(((1г,4г)-4-(3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота.

К раствору 5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2H)-амин гидрохлорида (180 мг, 0,69 ммоль) в ДХМ (3 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (2 мл) добавляли трифосген (102 мг, 0,34 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли гидрохлорид 4-(((1г,4г)-4-аминоциклогексил)окси)бензойной кислоты (206 мг, 0,76 ммоль) и Et₃N (153 мг, 1,52 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную суспензию выпаривали и суспендировали остаток в ДХМ (20 мл) и промывали 2 н. раствором HCl (2 x 10 мл). Полученную органическую суспензию фильтровали и сушили фильтрат над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением белого смолистого вещества. После кристаллизации из горячего EtOAc получали 4-(((1г,4г)-4-(3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойную кислоту в виде белого твердого вещества (55 мг, выход 16%).

Тпл. 182-183 °С. ИК (NaCl диск): 3335, 2921, 2855, 1692, 1681, 1642, 1632, 1602, 1564, 1537, 1504, 1494, 1469, 1453, 1419, 1360, 1307, 1248, 1163, 1122, 1096, 1969 см⁻¹. Аналит. расч. для C₃₀H₃₆N₂O₄·1,5 H₂O: C 69,88, H 7,62, N 5,43. Найдено: C 69,53, H 7,37, N 5,10.

Эталонный пример 45: трет-бутил-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]карбамат.

К раствору трет-бутил-(пиперидин-4-ил)карбамата (850 мг, 4,24 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли Et₃N (858 мг, 8,48 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С на ледяной бане и затем по каплям добавляли пропан-2-сульфонилхлорид (725 мг, 5,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию промывали 2 н. раствором NaOH (2 x 5 мл) и сушили органическую фазу над безводным Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]карбамата (1,15 г, выход 89%).

Эталонный пример 46: 1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-амин.

К раствору *трет*-бутил-(1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (1,15 г, 3,75 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4 М НСl в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и выпаривали растворители под вакуумом. Затем остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и промывали 5 н. раствором NaOH (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-амина (704 мг, выход 91%) в виде желтого маслянистого вещества.

Пример 47: 1-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2H)-амина гидрохлорида (300 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (6 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (4 мл) добавляли трифосген (169 мг, 0,57 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ.

К раствору 1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-амина (233 мг, 1,13 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона при -78 °С по каплям добавляли раствор *n*-бутиллития (2,5 М в гексанах, 0,59 мл, 1,47 ммоль) на протяжении 20 минут. После добавления смесь доводили до 0 °С на ледяной бане. Полученный раствор осторожно добавляли к раствору изоцианата из предыдущей стадии, охлажденному до 0 °С, в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли метанол (2 мл), чтобы погасить непрореагировавший *n*-бутиллитий. Растворители выпаривали под вакуумом с получением оранжевого смолистого вещества (506 мг). Полученный остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали 2 н. раствором НСl (2 x 5 мл), и сушили органический слой над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением белого смолистого вещества (241 мг). После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали белое твердое вещество. После кристаллизации из горячей смеси ДХМ/пентан получали чистую 1-(1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-

диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (66 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 218-219 °С. ИК (NaCl диск): 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 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₅H₃₇N₃O₃S: С 65,33, Н 8,11, N 9,14. Найдено: С 65,41, Н 8,31, N 8,93

Пример 48: 1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7Н-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[е]оксонин-3(2Н)-амина гидрохлорида (250 мг, 0,95 ммоль) в ДХМ (4,5 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (3 мл) добавляли трифосген (140 мг, 0,47 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (216 мг, 1,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и выпаривали растворитель под вакуумом с получением желтого смолистого вещества. После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (159 мг, выход 36%).

Тпл. 106-107 °С. ИК (NaCl диск): 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, 698 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₉H₃₇N₃O·0,5 метанол: С 77,09, Н 8,55, N 9,14. Найдено: С 77,19, Н 8,36, N 8,98.

Эталонный пример 49: N-(2-ацетил-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7Н-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-хлорацетамид.

К раствору 2-хлор-N-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7Н-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида (2,0 г, 6,58 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ацетилхлорид (5,16 г, 65,8 ммоль). Затем смесь обрабатывали AlCl₃ (4,38 г, 32,9 ммоль) и перемешивали полученную оранжевую смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Раствор выливали в лед (50 г) и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл). После перемешивания в течение 20 минут смесь экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл), и объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали

и концентрировали под вакуумом с получением зеленого смолистого вещества (1,85 г). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь гексан/этилацетат) получали *N*-(2-ацетил-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-хлорацетамид (1,27 г, выход 56%) в виде желтоватого твердого вещества.

Эталонный пример 50: 1-(7-амино-9-метил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-2-ил)этан-1-она гидрохлорид.

Смесь *N*-(2-ацетил-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-хлорацетамида (1,18 г, 3,43 ммоль), тиомочевины (313 мг, 4,12 ммоль), уксусной кислоты (1,3 мл) и этанола (6 мл) перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь доводили до комнатной температуры и добавляли воду (40 мл) и 10 н. раствор NaOH (14 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл), и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтоватого остатка (980 мг), который растворяли в EtOAc (5 мл), и добавляли избыток HCl/Et₂O. Полученную суспензию фильтровали с получением бежевого твердого вещества. Полученный продукт растворяли в ДХМ (50 мл) и промывали 5 н. раствором NaOH (40 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого остатка, который растворяли в EtOAc (5 мл), и добавляли избыток HCl/Et₂O. Полученную суспензию фильтровали с получением 1-(7-амино-9-метил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-2-ил)этан-1-она в форме его гидрохлорида (758 мг, выход 73%) в виде бежевого твердого вещества.

Пример 51: 1-(2-ацетил-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)мочевина.

К раствору 1-(7-амино-9-метил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-2-ил)этан-1-она гидрохлорида (300 мг, 0,98 ммоль) в ДХМ (5 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (3,52 мл) добавляли трифосген (145 мг, 0,49 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (167 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением желтого смолистого вещества (483 мг). После колоночной

хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали 1-(2-ацетил-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)мочевину (324 мг, выход 76%).

Тпл. 144-145 °С. ИК (NaCl диск): 3363, 3005, 2918, 2861, 2239, 1679, 1619, 1552, 1453, 1426, 1361, 1320, 1272, 1229, 1203, 1137, 1106, 1057, 973, 950, 917, 830, 731, 645 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₆H₃₅N₃O₃·0,15 C₅H₁₂ · 0,6 C₃H₆O: С 70,96, Н 8,43, N 8,70. Найдено: С 70,83, Н 8,60, N 8,88

Пример 52: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амина гидрохлорида (600 мг, 1,94 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и трифосген (213 мг, 0,718 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (331 мг, 2,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением коричневого твердого вещества (840 мг). После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (640 мг, выход 75%) в виде желтоватого твердого вещества.

Тпл. 155-156 °С. ИК (NaCl диск): 3360, 2918, 2237, 1619, 1552, 1522, 1454, 1345, 1322, 1266, 1230, 1164, 1137, 1081, 974, 949, 911, 865, 838, 798, 761, 731, 644 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₄H₃₂N₄O₄: С 65,43, Н 7,32, N 12,72. Найдено: С 65,22, Н 7,45, N 12,56.

Пример 53: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-амино-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины (260 мг, 0,59 ммоль) в EtOH (17 мл) добавляли PtO₂ (20 мг). Смесь гидрировали при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 8 дней. Полученную суспензию фильтровали и выпаривали фильтрат под вакуумом с получением темно-коричневого твердого вещества (223 мг), которое растворяли в ДХМ (10 мл). К полученному раствору добавляли Et₂O, и в осадок выпадало

белое твердое вещество (140 мг). После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали белое твердое вещество (82 мг, выход 34%).

Тпл. 150-151 °С. ИК (NaCl диск): 3344, 3006, 2905, 2853, 1614, 1556, 1505, 1454, 1360, 1344, 1320, 1303, 1266, 1229, 1194, 1162, 1136, 1060, 974, 868, 820, 734 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₂₄H₃₄N₄O₂+H]⁺: 411,2755, найдено: 411,2756.

Пример 54: трет-бутил-4-(2-((9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

К суспензии 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амина гидрохлорида (500 мг, 1,89 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уксусную кислоту (461 мг, 1,89 ммоль), HOBt (384 мг, 2,84 ммоль), EDC·HCl (440 мг, 2,84 ммоль) и Et₃N (767 мг, 7,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. К полученной суспензии добавляли воду (10 мл) и ДХМ (20 мл) и разделяли 2 фазы. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1x10 мл), насыщенным соевым раствором (1x10 мл), 2 н. раствором HCl (1x10 мл) и 2 н. раствором NaOH (1x10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества (515 мг, выход 60%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,92 (с, 3H), 1,11 (дк, J = 4,4 Гц, J' = 11,6 Гц, 2H), 1,4 (с, 9H), 1,54 (д, J = 13,6 Гц, 2H), 1,63-1,68 (комплексный сигнал, 4H), 1,84 (с, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,97 (с, 2H), 2,0 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 2,14-2,18 (комплексный сигнал, 2H), 2,69 (т, J = 13,2 Гц, 2H), 3,06 (т, J = 6 Гц, 2H), 4,06 (широкий сигнал, 2H), 5,14 (с, 1H), 7,02-7,08 (комплексный сигнал, 4H).

Пример 55: N-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамид.

К раствору трет-бутил-4-(2-((9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем выпаривали растворитель под вакуумом и растворяли остаток в ДХМ (10 мл), и промывали 5 н. раствором NaOH, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества (189 мг, выход 97%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,91 (с, 3H), 1,12 (дк, J = 4 Гц, J' = 12,0 Гц, 2H), 1,53 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 1,62-1,71 (комплексный сигнал, 4H), 1,84 (с, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,95-2,01

(комплексный сигнал, 4Н), 2,14-2,19 (комплексный сигнал, 2Н), 2,6 (дт, $J = 2,8$ Гц, $J' = 12,0$ Гц, 2Н), 3,00-3,07 (комплексный сигнал, 4Н), 5,15 (с, 1Н), 7,02-7,09 (комплексный сигнал, 4Н).

Пример 56: 2-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]-N-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

К раствору *N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамида (185 мг, 0,52 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли Et₃N (63 мг, 0,63 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли пропан-2-сульфонилхлорид (74 мг, 0,52 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили, добавляя 2 н. раствор HCl (3 мл). Разделяли две фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали 5 н. раствором NaOH, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь гексан/этилацетат) получали белое твердое вещество (145 мг, выход 60%). Аналитический образец получали кристаллизацией из горячего EtOAc (76 мг).

Тпл. 172 -173 °С. ИК (NaCl диск): 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, 665 см⁻¹. Аналит. расч. для C₂₆H₃₈N₂O₃S·0,25 метанол: С 67,56, Н 8,42, N 6,00. Найдено: С 67,75 Н 8,62, N 5,74.

Пример 57: 2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

К раствору *N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамида (200 мг, 0,57 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) в атмосфере аргона добавляли безводный Et₃N (69 мг, 0,68 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли ацетилхлорид (45 мг, 0,57 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили, добавляя 2 н. раствор HCl (3 мл). Разделяли две фазы и экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали 2 н. раствором NaOH, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь гексан/этилацетат) получали белое твердое вещество (134 мг, выход 48%).

mp 85-86 °C. ИК (NaCl диск): 3314, 3060, 3016, 2915, 2859, 2239, 1630, 1544, 1492, 1450, 1361, 1303, 1273, 1196, 1164, 1137, 1096, 1048 cm^{-1} . Аналит. расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,15$ ДХМ: С 74,17, Н 8,49, N 6,88. Найдено: С 74,31, Н 8,73, N 6,72.

Пример 58: 1-(9-метил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(2,3,4-трифторфенил)мочевина.

К раствору 5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-амина (273 мг, 1,2 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли 2,3,4-трифторфенилизоцианат (147 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (0,55 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем удаляли растворитель под вакуумом. После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь гексан/этилацетат) неочищенного продукта и концентрирования под вакуумом соответствующих фракций получали указанную мочевины (38 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 206-207 °C. ИК (НПВО): 3331, 2903, 2839, 1654, 1556, 1510, 1473, 1361, 1344, 1290, 1237, 1174, 1101, 1038, 1019, 1004, 800, 756, 690, 669, 625 cm^{-1} . Аналит. расч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: С 68,99, Н 5,79, N 7,00. Найдено: С 68,94, Н 5,92, N 6,71.

Пример 59: 1-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)-3-(2,3,4-трифторфенил)мочевина.

К раствору 5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-амина (275 мг, 1,2 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли 2,3,4-трифторфенилизоцианат (147 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (0,55 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем удаляли растворитель под вакуумом. Требуемую мочевины получали в виде белого твердого вещества (205 мг, выход 54%).

Тпл. 257-259 °C. ИК (НПВО): 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, 646 cm^{-1} . Аналит. расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: С 65,37, Н 5,29, N 6,93. Найдено: С 65,18, Н 5,31, N 6,73. ВРМС-ИЭР+ m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ расч. для $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$: 403,1633, найдено: 403,1631.

Пример 60: 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамид.

К суспензии 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (250 мг, 0,95 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли гидрохлорид 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)уксусной кислоты (255 мг, 0,95 ммоль), HOBT (192 мг, 1,42 ммоль), EDC·HCl (220 мг, 1,42 ммоль) и Et₃N (480 мг, 4,74 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. К полученной суспензии добавляли воду (10 мл) и ДХМ (10 мл) и разделяли 2 фазы. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1x10 мл), насыщенным солевым раствором (1x10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого смолистого вещества (479 мг). После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали белое твердое вещество (280 мг, выход 67%). Аналитический образец получали кристаллизацией из горячего EtOAc и Et₂O (124 мг). Тпл. 145-146 °C. ИК (NaCl диск): 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, 697 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₃₀H₃₈N₂O+H]⁺: 443,3057, найдено: 443,3061.

Эталонный пример 61: трет-бутил-(1-пропионилпиперидин-4-ил)карбамат.

К раствору трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (500 мг, 2,49 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли Et₃N (252 мг, 2,49 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °C на ледяной бане и затем по каплям добавляли пропионилхлорид (230 мг, 2,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Суспензию фильтровали и выпаривали отфильтрованное вещество с получением указанного карбамата в виде желтоватого твердого вещества (661 мг, количественный выход).

Эталонный пример 62: 1-(4-аминопиперидин-1-ил)пропан-1-он.

К раствору трет-бутил-(1-пропионилпиперидин-4-ил)карбамата (660 г, 2,57 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворители под вакуумом. Затем растворяли остаток в ДХМ (5 мл) и промывали 5 н. раствором NaOH (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-аминопиперидин-1-ил)пропан-1-она (335 мг, выход 83%) в виде желтого маслянистого вещества.

Пример 63: 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-пропионилпиперидин-4-ил)мочевина.

К раствору 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (464 мг, 1,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл) и трифосген (193 мг, 0,65 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)пропан-1-он (350 мг, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением белого твердого вещества (741 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-пропионилпиперидин-4-ил)мочевину (597 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества. Аналитический образец получали кристаллизацией из горячего EtOAc и ДХМ (300 мг).

Тпл. 207-208 °C. ИК (NaCl диск): 3357, 2917, 2858, 1644, 1620, 1555, 1493, 1449, 1360, 1344, 1318, 1263, 1221, 1131, 1067, 1023, 971, 948, 758 cm^{-1} . Аналит. расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,15 \text{ EtOAc}$: C 72,73, H 8,63, N 9,94. Найдено: C 72,65, H 8,49, N 9,82.

Пример 64: 1-(1-(4-ацетилфенил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (241 мг, 0,95 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (5 мл) и трифосген (104 мг, 0,35 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил)этан-1-он (250 мг, 1,15 ммоль, полученный способом, описанным в WO2007016496). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением оранжевого твердого вещества (475 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь гексан/этилацетат) получали 1-(1-(4-ацетилфенил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (120 мг, выход 27%) в виде желтоватого твердого вещества.

Тпл. 211-212 °С. ИК (NaCl диск): 3357, 2919, 2844, 1666, 1633, 1596, 1552, 1518, 1493, 1452, 1427, 1389, 1359, 1306, 1281, 1224, 1193, 1128, 1068, 956, 915, 825, 758 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{30}H_{37}N_3O_2+H]^+$: 472,2959, найдено: 472,2962.

Пример 65: 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил)мочевина.

К раствору 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (258 мг, 0,98 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (4 мл) и трифосген (107 мг, 0,36 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (2 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли (4-аминопиперидин-1-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанон (215 мг, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением желтоватого остатка (534 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил)мочевину (207 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 224-225 °С. ИК (NaCl диск): 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, 733 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[M+H]^+$ расч. для $[C_{28}H_{39}N_3O_3+H]^+$: 466,3064, найдено: 466,3065.

Пример 66: 1-(1-(2-фторбензоил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (247 мг, 0,93 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (4 мл) и трифосген (103 мг, 0,36 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли (4-аминопиперидин-1-ил)(2-фторфенил)метанон (250 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением белого твердого вещества (486 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-(2-фторбензоил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (285 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 265-266 °С. ИК (NaCl диск): 3368, 2920, 2854, 1614, 1549, 1492, 1452, 1364, 1318, 1282, 1222, 1122, 1089, 1029, 974, 948, 817, 755 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 476,2708, найдено: 476,2711.

Пример 67: 1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (253 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (4 мл) и трифосген (105 мг, 0,35 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли (1*R*,3*s*,5*S*)-8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин (250 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением желтого смолистого вещества (498 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (293 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. Аналитический образец получали кристаллизацией из горячей смеси $\text{EtOAc}:\text{Et}_2\text{O}$ (187 мг).

Тпл. 100-101 °С. ИК (NaCl диск): 3319, 3022, 2944, 2919, 2843, 1632, 1557, 1493, 1452, 1344, 1321, 1304, 1279, 1263, 1235, 1164, 1122, 1056, 1027, 756, 729, 696 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+$: 470,3166, найдено: 470,3168.

Пример 68: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (150 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл) и трифосген (59 мг, 0,20 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем

разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (91 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением желтоватого маслянистого вещества (165 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (103 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 269-270 °С. ИК (NaCl диск): 3357, 2919, 2856, 1644, 1620, 1555, 1499, 1453, 1361, 1342, 1320, 1228, 1153, 1138, 1064, 967, 863, 818 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 414,2551, найдено: 414,2553.

Пример 69: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амина гидрохлорида (150 мг, 0,51 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл) и трифосген (56 мг, 0,19 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (87 мг, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением коричневого маслянистого вещества (256 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (121 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 116-117 °С. ИК (NaCl диск): 3359, 2905, 2861, 1644, 1619, 1551, 1501, 1452, 1360, 1343, 1319, 1267, 1227, 1153, 1136, 1042, 973, 807, 736 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$: 426,2571, найдено: 4426,2760.

Пример 70: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (150 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл) и трифосген (58 мг, 0,20 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (91 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением желтого маслянистого вещества (320 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (160 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 122-123 °С. ИК (NaCl диск): 3351, 2944, 2918, 2861, 1642, 1618, 1555, 1462, 1362, 1321, 1238, 1137, 1066, 976, 885, 798, 749 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 414,2551, найдено: 414,2554.

Пример 71: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (150 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл) и трифосген (51 мг, 0,17 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (79 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением желтого маслянистого вещества (334 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (168 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 127-128 °С. ИК (NaCl диск): 3365, 3052, 2913, 2862, 2834, 1643, 1616, 1553, 1516, 1452, 1360, 1343, 1320, 1293, 1252, 1232, 1168, 1137, 1092, 1019, 974, 863, 801, 734 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$: 456,2857, найдено: 456,2859.

Пример 72: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-ил)мочевина.

К раствору 5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-амина гидрохлорида (57 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1 мл) и трифосген (27 мг, 0,09 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (1 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (41 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали растворитель под вакуумом с получением коричневого смолистого вещества (93 мг). После колоночной хроматографии (SiO_2 , смесь ДХМ/метанол) получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-ил)мочевину (47 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 98-99 °C. ИК (NaCl диск): 3359, 3013, 2927, 2856, 2239, 1621, 1556, 1449, 1372, 1334, 1318, 1268, 1238, 1225, 1192, 1153, 1107, 1081, 1048, 1041, 972, 920, 756, 730 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$: 4368,2333, найдено: 368,2331.

Пример 73: 1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-(9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амина (250 мг, 1,03 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл) и трифосген (113 мг, 0,38 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ.

К раствору бензо[d]тиазол-2-амина (141 мг, 0,94 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) в атмосфере аргона при -78 °C по каплям добавляли раствор н-бутиллития (2,5 М в гексанах, 0,38 мл, 0,94 ммоль) в течение 20 минут. После добавления смесь доводили до 0 °C на ледяной бане. Полученный раствор осторожно добавляли к раствору изоцианата из предыдущей стадии, охлажденному до 0 °C, в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли метанол (3

мл), чтобы погасить непрореагировавший н-бутиллитий. Растворители выпаривали под вакуумом с получением желтого твердого вещества (531 мг). После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь гексан/этилацетат) получали 1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-(9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевину (65 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 247-248 °С. ИК (NaCl диск): 2926, 2851, 1712, 1675, 1593, 1537, 1445, 1358, 1268, 1217, 1556, 1116, 1080, 1044, 1015, 910, 845 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ *m/z* [M+H]⁺ расч. для [C₂₄H₂₅N₃O₂S+H]⁺: 420,1740, найдено: 368,2331.

Пример 74: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевина.

К раствору 1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-амин гидрохлорида (120 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (3 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (3 мл) добавляли трифосген (46 мг, 0,16 ммоль). Двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разделяли две фазы, и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом с получением 1-2 мл раствора изоцианата в ДХМ. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (72 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем выпаривали растворитель. После колоночной хроматографии (SiO₂, смесь ДХМ/метанол) получали указанную мочевину (84 мг, выход 48%) в виде желтоватого твердого вещества. Аналитический образец получали кристаллизацией из горячей смеси EtOAc/пентан.

Тпл. 248-249 °С. ИК (НПВО): 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, 590 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ *m/z* [M+H]⁺ расч. для [C₂₃H₂₉F₂N₃O₂+H]⁺: 418,2301; Найдено: 418,2300.

Эталонный пример 75: 1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-5-*d*-3(2*H*)-ол.

К раствору 5,6,7,8-тетрагидро-7*H*-5,9-пропанобензо[7]аннулен-7,11-диона (3,13 г, 14,6 ммоль) в MeOH (88 мл) по частям добавляли NaBD₄ (1 г, 23,9 ммоль) и перемешивали суспензию при кипении с обратным холодильником в течение 6 часов. Раствор охлаждали и удаляли растворитель под вакуумом. К полученному белому твердому веществу добавляли 2 н. NaOH (100 мл) и кипятили суспензию с обратным холодильником в

течение 30 минут. После этого суспензию фильтровали и промывали with H₂O (50 мл) с получением 1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-5-*d*-3(2*H*)-ола (2,88 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

Тпл. 200 °С. ИК (НПВО): 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, 673 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ *m/z* [M+H]⁺ расч. для [C₁₄H₁₅DO₂+H]⁺: 218,1286, найдено: 218,1297.

Эталонный пример 76: (1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил-5-*d*)-гидразина гидрохлорид.

Раствор 1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-5-*d*-3(2*H*)-ола (1,2 г, 5,52 ммоль) в гидразингидрате (9 мл, водн. р-р 64%, 183,98 ммоль) и конц. HCl (0,2 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Раствор охлаждали и отфильтровывали суспензию. Полученное твердое вещество растворяли в метаноле и добавляли HCl/MeOH с получением (1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил-5-*d*)-гидразина гидрохлорида (1,26 г, выход 85%).

Тпл. 232-235 °С. ИК (НПВО): 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 см⁻¹. ВРМС-ИЭР+ *m/z* [M+H]⁺ расч. для [C₁₄H₁₇DN₂O+H]⁺: 232,1555, найдено: 232,1554.

Эталонный пример 77: 1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-5-*d*-3(2*H*)-амин гидрохлорид.

Раствор 1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил-5-*d*)-гидразина гидрохлорида (1 г, 3,7 ммоль) и PtO₂ (100 мг) в этаноле (100 мл) гидрировали при комнатной температуре, при давлении 1 атм. в течение 5 дней. Полученную суспензию отфильтровывали и промывали остаток метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в MeOH и добавляли избыток HCl/MeOH. Выпаривали растворитель с получением 1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-5-*d*-3(2*H*)-амин гидрохлорида (791 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. Аналитический образец получали кристаллизацией из смеси метанол/Et₂O.

Тпл. 195 °С. ИК (НПВО): 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 cm^{-1} . ВРМС-ИЭР+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{DNO}+\text{H}]^+$: 217,1446, найдено: 217,1449.

Пример 78: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил-5-*d*)мочевина.

Из 1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-5-*d*-3(2*H*)-амина гидрохлорида, способом, описанным для примера 37, получали 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил-5-*d*)мочевину.

Пример 79: *In vitro* определение активности ингибирования sEH

Использовали следующий флуоресцентный анализ для определения активности ингибирования sEH (IC_{50}), используя субстрат и сравнительное контрольное соединение (TRPU), указанные ниже.

Субстрат: циано(6-метоксинафталин-2-ил)метил-2-(3-фенилоксиран-2-ил)ацетат (PHOME; производства компании Cayman Chemical, номер продукта 10009134; CAS 1028430-42-3); см. N.M. Wolf et al., *Anal. Biochem.* 2006, том 355, сс. 71-80.

TRPU: *N*-[1-(1-Оксопропил)-4-пиперидинил]-*N'*-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина.

Растворы:

- Аналитический буфер: Bis/Tris HCl, 25 mM, pH 7,0, содержащий 0,1 мг/мл альбумина бычьей сыворотки (BSA).
- PHOME при 200 мкМ в ДМСО.
- Раствор рекомбинантной человеческой sEH (hsEH) (Cayman Chemical, номер продукта 10011669), разбавленный аналитическим буфером.
- Ингибиторы, растворенные в ДМСО в соответствующих концентрациях.

Протокол: На черном 96-луночном планшете (Greiner Bio-ONE, номер изделия 655900) наполняли фоновые лунки по 90 мкл, а лунки с положительным контрольным образцом и лунки с ингибитором - по 85 мкл аналитического буфера. Добавляли 5 мкл ДМСО в фоновые лунки и лунки с положительным контролем, а затем добавляли 5 мкл раствора ингибитора в лунки с ингибитором. Добавляли 5 мкл раствора hsEH в лунки с положительным контролем и лунки с ингибитором и перемешивали смесь. Получали 1/21 разбавление раствора PHOME аналитическим буфером, в соответствии с требуемым конечным объемом, и затем добавляли 105 мкл в каждую лунку. Осторожно встряхивали планшет в течение 10 секунд и инкубировали 5 минут при комнатной температуре. Считывали возникновение флуоресценции при длине волны возбуждения: 337 нм и длине волны испускания: 460 нм (микропланшет-ридер FLUOStar OPTIMA, BMG).

Интенсивность флуоресценции использовали для анализа и расчета значений IC_{50} . Результаты получали регрессионным анализом по меньшей мере трех точек данных в линейной области кривой. Значения IC_{50} представляют собой среднее значение для не менее трех независимых повторений.

Таблицы 1 и 2: Активность в отношении ингибирования человеческой sEH (IC_{50} , нМ) некоторых соединений (I)^a

Пр.	ТТПУ	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

Пр.	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

^a А означает, что IC_{50} составляет менее 10 нМ, В означает, что IC_{50} составляет по меньшей мере 10 нМ, но менее 50 нМ, С означает, что IC_{50} составляет по меньшей мере 50 нМ, но менее 100 нМ, и D означает, что IC_{50} составляет по меньшей мере 100 нМ, но менее 1000 нМ.

Список литературных источников

Непатентные литературные источники, цитированные в данном описании

1. Abstracts of Papers, 241-ая конференция ACS National Meeting & Exposition, Анахайм, штат Калифорния, США, 27-31 марта, 2011 (2011), MEDI-92
2. ACS Chem Biol. 2018, 19 янв.; 13:45-52
3. Alcoholism. 2018, 42, 1970
4. Am J Physiol Renal Physiol. 2013, 15 янв.; 304(2):F168-76
5. Am J Physiol Renal Physiol. 2014, 15 окт.; 307(8):F971-80
6. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019, 316, G527-G538
7. Am J Respir Cell Mol Biol., май 2012; 46(5):614-22
8. Am J Respir Crit Care Med. 2014, 15 окт.; 190(8):848-50
9. Anal Biochem. 2006; 355:71-80
10. Anticancer Res., дек. 2013; 33(12):5261-5271
11. Aust J Chem. 1983; 36:2465-2472
12. Bioorg Med Chem. 2010, 18, 46

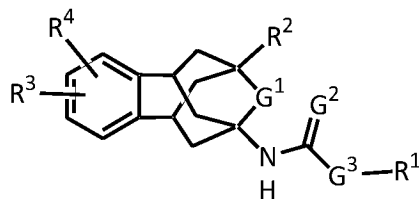
13. Bioorg Med Chem. 2012, 20, 942
14. Bioorg Med Chem. 2014, 22, 2678
15. Bioorg Med Chem. 2015, 23, 290
16. Bioorg Med Chem Lett. 2014, 15 янв.; 24(2):565-70
17. BioRxiv. 2019, 8 марта, doi: 10.1101/571984
18. BioRxiv. 2019, 10 апр., doi:10.1101/605055
19. Cardiovasc Ther., апр. 2011; 29(2):99-111
20. Clinics Res Hepatol Gastroenterol. 2018, 42, 118-125
21. Dig Dis Sci., окт. 2012; 57(10):2580-91
22. Drug Discov Today., нояб. 2015; 20(11):1382-90
23. Drug Metab Dispos., май 2015; 43(5):788-802
24. Equine Vet J., май 2017; 49(3):345-351
25. Exp Diabetes Res. 2012:758614
26. Expert Opin Ther Patents. 2010, том 20, сс. 941-956
27. Experimental Molecular Medicine. 2018, 50:149
28. FASEB J., март 2015; 29(3):1092-101
29. FASEB J. 2008, 22 марта (Дополнение к сборнику рефератов конференции) 479.17
30. *Free Rad Biol Med.*, 2012, 53, 160
31. Frontiers Pharmacol. 2019, 9:1551
32. Frontiers Pharmacol. 2019, 10:95
33. Biomed. & Pharmacother. 2019, 115: 108897
34. Inflamm Allergy Drug Targets., апр. 2012; 11(2):143-58
35. Int J Cardiol. 2012, 8 марта; 155(2):181-7
36. J Agric Food Chem. 2011, 13 апр.; 59(7):2816-24
37. J Biol Chem. 2014, 26 дек.; 289(52):35826-38
38. J Cardiovasc Pharmacol., окт. 2008; 52(4):314-23
39. J Neurosci Res., дек. 2017; 95(12):2483-2492
40. J Pharmacol Exp Ther., июнь 2016; 357(3):529-36
41. J Pharmacol Exp Ther., июнь 2017; 361(3):408-416
42. J Surg Res. 2013, 15 июня; 182(2):362-7
43. J Vet Pharmacol Ther., апр. 2018; 41(2):230-238
44. J Med Chem. 2012, том 55, сс. 1789-1808
45. J Neurosurg Anesthesiol., июль 2015; 27(3):222-240
46. Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850
47. Liebigs Ann. 1995; 523-535.

48. Life Sci. 2013, 21 июня; 92(23):1145-50
49. Med Hypotheses, окт. 2017; 108:81-5
50. Mol Neurobiol., авг. 2015; 52(1):187-95
51. Mol Pharmacol., авг. 2015; 88(2):281-90
52. Nature. 2017, 14 дек.; 552(7684):248-252
53. Nutr Metab Cardiovasc Dis., июль 2012; 22(7):598-604
54. Oncotarget. 2017, 21 сент.; 8(61):103236-60
55. Pharmacol Ther., дек. 2017; 180:62-76
56. Pharmacol Ther. 2017, том 180, сс. 62-76
57. Phytother Res., июль 2016; 30(7):1119-27
58. PLoS One. 2013, 11 дек.; 8(12):e80922
59. PLoS One. 2014, 13 мая; 9(5):e97529
60. PLoS One. 2014, 13 окт., 9(10):e110162
61. PLoS One. 2019, 19 апр., 14(4):e0215033
62. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 12 июля; 102(28):9772-7
63. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011, 31 мая; 108(22):9038-43
64. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015, 21 июля; 112(29):9082-7
65. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016, 29 марта; 113(13):E1944-52
66. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018, 15 мая; 115(20):5283-5288
67. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018, 115:E5815-E5823
68. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, 116:5154-5159
69. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, 116:7083-7088
70. Prog Lipid Res., янв. 2014; 53:108-23
71. Prostaglandins Other Lipid Mediat., окт. 2014; 113-115:30-7
72. Prostaglandins Other Lipid Mediat., июль 2017; 131:67-74
73. Prostaglandins Other Lipid Mediat., май 2018; 136:84-89
74. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov., янв. 2006; 1(1):67-72.
75. Resp Res., 2018, 19:236
76. Scientific Reports. 2018, 8:5279
77. Stroke., июль 2015; 46(7):1916-22
78. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 1585-1588.
79. Toxicol Appl Pharmacol., 2015, 15 июля; 286(2):102-11
80. Toxicology. 2017, 15 авг.; 389:31-41

81. WO 00/23060 A2
82. WO 2007/009001 A1
83. WO 2003/002555 A1
84. WO 2017/120012 A1
85. WO 2016/133788 A1
86. DE 2210799
87. WO 2007/016496 A2

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

G^1 представляет собой атом кислорода или метиленовую группу, или одинарную связь;

G^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

G^3 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из $-NH-(CH_2)_m-$, $-O-(CH_2)_m-$ и $-(CH_2)_n-$;

m представляет собой целое число от 0 до 6;

n представляет собой целое число от 1 до 7;

R^1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из:

а) C_6-C_{10} арила, который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C_1-C_6 ацила, нитро (NO_2), циано ($C\equiv N$), трифторметила (CF_3), трифторметокси (OCF_3), пентафторсульфанила (SF_5), сульфонил (SO_3H), фторсульфонил (SO_2F), карбоксильной группы ($COOH$), амино (NH_2), моно- C_1-C_6 алкиламино, ди- C_1-C_6 алкиламино, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксикарбонилметила и метиламинокарбонилпиридилокси;

б) гетероарила, содержащего от 2 до 11 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C_1-C_6 ацила, нитро (NO_2), циано ($C\equiv N$), трифторметила (CF_3), трифторметокси (OCF_3), пентафторсульфанила (SF_5), сульфонил (SO_3H), фторсульфонил (SO_2F), карбоксильной группы ($COOH$), амино (NH_2), моно- C_1-C_6 алкиламино, ди- C_1-C_6 алкиламино, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкоксикарбонилметила;

с) насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического или бициклического гетероцикла, содержащего от 5 до 11 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

атомов галогена, C₁-C₆ ацила, C₃-C₆ циклоалкил-C(=O), нитро (NO₂), циано (C≡N), трифторметила (CF₃), трифторметилкарбонила (CF₃CO), пентафторсульфанила (SF₅), сульфонилла (SO₃H), карбоксильной группы (COOH), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкоксикарбонилметила, C₁-C₆ алкилсульфонилла, C₃-C₆ циклоалкилсульфонилла, бензила, гетероарилметила, пиридинкарбонила, фенилкарбонила, тетрагидропиранкарбонила, C₆-C₁₀ арилсульфонилла, который может быть необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, нитро (NO₂), циано (C≡N), трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), пентафторсульфанила (SF₅), сульфонилла (SO₃H), карбоксильной группы (COOH), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкоксикарбонилметила, и фенила, который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁-C₆ ацила, нитро (NO₂), циано (C≡N), трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), пентафторсульфанила (SF₅), сульфонилла (SO₃H), фторсульфонилла (SO₂F), карбоксильной группы (COOH), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и C₁-C₆ алкоксикарбонилметила;

- d) C₆-C₁₀ циклоалкила, который может быть необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁-C₆ ацила, нитро (NO₂), циано (C≡N), трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), пентафторсульфанила (SF₅), сульфонилла (SO₃H), карбоксильной группы (COOH), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкоксикарбонилметила, пиридиниокси, который может быть незамещенным или замещенным группой, выбранной из COOH и CONHCH₃, и фенокси, который может быть незамещенным или замещенным группой COOH, COOR⁵, CONH₂, CN или OH;

R² представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из атомов водорода или дейтерия, атомов галогена, метила, гидроксид и C₁-C₆ алкокси;

R³ и R⁴ представляют собой радикалы, которые могут быть одинаковыми или различными, и которые независимо выбраны из группы, состоящей из атомов водорода, атомов галогена, C₁-C₆ ацила, нитро (NO₂), циано (C≡N), карбоксильной группы (COOH), гидроксид (OH), трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), пентафторсульфанила (SF₅), сульфонилла (SO₃H), фторсульфонилла (SO₂F), amino (NH₂), моно-C₁-C₆ алкиламино, ди-C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкоксикарбонилметила;

или R^3 и R^4 вместе могут образовывать радикал $-O-(CH_2)_p-O-$, где p представляет собой целое число от 1 до 3;

R^5 представляет собой радикал, выбранный из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что G^1 представляет собой метиленовую группу.
3. Соединение по любому из пп. 1-2, отличающееся тем, что G^2 представляет собой атом кислорода.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что G^3 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из $-NH-(CH_2)_m-$ и $-(CH_2)_n-$, m представляет собой целое число от 0 до 6, и n представляет собой целое число от 1 до 7.
5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что G^3 представляет собой радикал $-NH-(CH_2)_m-$, и m представляет собой целое число от 0 до 6.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что если G^3 выбран из группы, состоящей из $-NH-(CH_2)_m-$ и $-O-(CH_2)_m-$, то m имеет значение 0, и отличающееся тем, что если G^3 представляет собой $-(CH_2)_n-$, то n имеет значение 1.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного циклогексила и замещенного или незамещенного пиперидинила.
8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R^2 выбран из группы, состоящей из атомов водорода, атомов фтора, атомов хлора, метила, гидроксила и C_1 - C_3 алкокси.
9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R^3 и R^4 представляют собой радикалы, которые могут быть одинаковыми или различными, и которые независимо выбраны из группы, состоящей из атомов водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 ацила,

трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), нитро (NO₂), amino (NH₂) и C₁-C₆ алкокси.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R³ представляет собой водород, и R⁴ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из атомов водорода, атомов галогена, C₁-C₆ ацила, трифторметила (CF₃), трифторметокси (OCF₃), нитро (NO₂), amino (NH₂) и C₁-C₆ алкокси.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, выбранное из группы, состоящей из:

- i. п-толил-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)карбамата
- ii. 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)тиомочевины
- iii. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)мочевины
- iv. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)мочевины
- v. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- vi. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-гидрокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- vii. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- viii. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-фтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- ix. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-хлор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- x. 4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойной кислоты
- xi. 4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойной кислоты
- xii. 1-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины

- xiii. 1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xiv. 1-(2-ацетил-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)мочевины
- xv. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(9-метил-2-нитро-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xvi. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-амино-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xvii. *трет*-бутил-4-(2-((9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата
- xviii. *N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-2-(пиперидин-4-ил)ацетамида
- xix. 2-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]-*N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида
- xx. 2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-*N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида
- xxi. 1-(9-метил-6,7,8,9,10,11-гексагидро-5*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(2,3,4-трифторфенил)мочевины
- xxii. 1-(5-метил-1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[*e*]оксонин-3(2*H*)-ил)-3-(2,3,4-трифторфенил)мочевины
- xxiii. 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-*N*-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)ацетамида
- xxiv. 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-пропионилпиперидин-4-ил)мочевины
- xxv. 1-(1-(4-ацетилфенил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxvi. 1-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил)мочевины
- xxvii. 1-(1-(2-фторбензоил)пиперидин-4-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxviii. 1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxix. 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7*H*-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины

- xxx.1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2-метокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxі.1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1-фтор-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxіі.1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(2,3-диметокси-9-метил-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxііі.1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(5,8,9,10-тетрагидро-5,8:7,10-диметанобензо[8]аннулен-7(6H)-ил)мочевины
- xxxiv.1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-(9-метокси-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxv.1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,9-дифтор-5,6,8,9,10,11-гексагидро-7H-5,9:7,11-диметанобензо[9]аннулен-7-ил)мочевины
- xxxvi.1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-(1,5,6,7-тетрагидро-1,5:3,7-диметанобензо[e]оксонин-3(2H)-ил-5-d)мочевины.

12. Фармацевтическая или ветеринарная композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-11.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или композиция по п. 12 для применения в качестве лекарственного средства.

14. Соединение по любому из пп. 1-11 или композиция по п. 12 для применения в лечении или предупреждении у животного, включая человека, заболевания или расстройства, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы.

15. Соединение или композиция для применения по п. 14, отличающиеся тем, что указанное заболевание или расстройство, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы, выбрано из группы, состоящей из гипертензии, атеросклероза, легочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, астма, саркоидоз и кистозный фиброз, болезней почек, таких как острое повреждение почек, диабетическая нефрология, хронические болезни почек, почечные расстройства, опосредованные гипертензией, и повреждение почек, опосредованное питанием с высоким содержанием жиров, инсульта, боли, невропатической боли, воспаления, панкреатита, в частности, острого панкреатита, иммунологических

расстройств, нарушений нервно-психического развития, таких как шизофрения и расстройства аутистического спектра, болезней глаз и, в частности, диабетической кератопатии, влажной формы возрастной макулярной дегенерации и ретинопатии, такой как преждевременная ретинопатия и диабетическая ретинопатия, рака, ожирения, включая воспаление толстой кишки на фоне ожирения, диабета, метаболического синдрома, преэклампсии, нервной анорексии, депрессии, мужской половой дисфункции, такой как эректильная дисфункция, заживления ран, NSAID-индуцированных язв, эмфиземы, почесухи, болезни Паркинсона, артрита, аритмии, фиброза сердца, болезни Альцгеймера, синдрома Рейно, болезни Ниманна-Пика типа С, кардиомиопатии, сосудистого когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения, воспалительной болезни кишечника, цирроза, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени, остеопороза, хронического периодонтита, сепсиса, конвульсивных расстройств, таких как эпилепсия, деменции, отеки, такой как церебральная эдема, расстройства гиперактивности с дефицитом внимания, шизофрении, наркотической зависимости, социальной тревожности, колита, амиотрофического бокового склероза, побочных эффектов химиотерапии, ламинита, воспалительной боли в суставах и синовита, эндотелиальной дисфункции, субарахноидального кровоизлияния, включая аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, травматического повреждения головного мозга, церебральной ишемии и вызванного диабетом нарушения способности к обучению и памяти.

16. Применение соединения по любому из пп. 1-11 или композиции по п. 12 в производстве лекарственного средства.

17. Применение соединения по любому из пп. 1-11 или композиции по п. 12 в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения у животного, включая человека, заболевания или расстройства, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы.

18. Применение по п. 17, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы, выбрано из группы, состоящей из гипертензии, атеросклероза, легочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, астма, саркоидоз и кистозный фиброз, болезней почек, таких как острое повреждение почек, диабетическая нефропатия, хронические болезни почек, почечные расстройства, опосредованные гипертензией, и повреждение почек, опосредованное питанием с

высоким содержанием жиров, инсульта, боли, невропатической боли, воспаления, панкреатита, в частности, острого панкреатита, иммунологических расстройств, нарушений нервно-психического развития, таких как шизофрения и расстройства аутистического спектра, болезней глаз и, в частности, диабетической кератопатии, влажной формы возрастной макулярной дегенерации и ретинопатии, такой как преждевременная ретинопатия и диабетическая ретинопатия, рака, ожирения, включая воспаление толстой кишки на фоне ожирения, диабета, метаболического синдрома, преэклампсии, нервной анорексии, депрессии, мужской половой дисфункции, такой как эректильная дисфункция, заживления ран, NSAID-индуцированных язв, эмфиземы, почесухи, болезни Паркинсона, артрита, аритмии, фиброза сердца, болезни Альцгеймера, синдрома Рейно, болезни Ниманна-Пика типа С, кардиомиопатии, сосудистого когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения, воспалительной болезни кишечника, цирроза, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени, остеопороза, хронического периодонтита, сепсиса, конвульсивных расстройств, таких как эпилепсия, деменции, отеки, такой как церебральная эдема, расстройства гиперактивности с дефицитом внимания, шизофрении, наркотической зависимости, социальной тревожности, колита, амиотрофического бокового склероза, побочных эффектов химиотерапии, ламинита, воспалительной боли в суставах и синовита, эндотелиальной дисфункции, субарахноидального кровоизлияния, включая аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, травматического повреждения головного мозга, церебральной ишемии и вызванного диабетом нарушения способности к обучению и памяти.

19. Способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы, включающий введение животному, включая человека, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п. 1 или композиции по п. 12.

20. Способ лечения по п. 19, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, которое может быть облегчено посредством ингибирования растворимой эпоксидгидролазы, выбрано из группы, состоящей из гипертензии, атеросклероза, легочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, астма, саркоидоз и кистозный фиброз, болезней почек, таких как острое повреждение почек, диабетическая нефрология, хронические болезни почек, почечные расстройства, опосредованные гипертензией, и повреждение почек, опосредованное питанием с

высоким содержанием жиров, инсульта, боли, невропатической боли, воспаления, панкреатита, в частности, острого панкреатита, иммунологических расстройств, нарушений нервно-психического развития, таких как шизофрения и расстройства аутистического спектра, болезней глаз и, в частности, диабетической кератопатии, влажной формы возрастной макулярной дегенерации и ретинопатии, такой как преждевременная ретинопатия и диабетическая ретинопатия, рака, ожирения, включая воспаление толстой кишки на фоне ожирения, диабета, метаболического синдрома, преэклампсии, нервной анорексии, депрессии, мужской половой дисфункции, такой как эректильная дисфункция, заживления ран, NSAID-индуцированных язв, эмфиземы, почесухи, болезни Паркинсона, артрита, аритмии, фиброза сердца, болезни Альцгеймера, синдрома Рейно, болезни Ниманна-Пика типа С, кардиомиопатии, сосудистого когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения, воспалительной болезни кишечника, цирроза, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени, остеопороза, хронического периодонтита, сепсиса, конвульсивных расстройств, таких как эпилепсия, деменции, отеки, такой как церебральная эдема, расстройства гиперактивности с дефицитом внимания, шизофрении, наркотической зависимости, социальной тревожности, колита, амиотрофического бокового склероза, побочных эффектов химиотерапии, ламинита, воспалительной боли в суставах и синовита, эндотелиальной дисфункции, субарахноидального кровоизлияния, включая аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, травматического повреждения головного мозга, церебральной ишемии и вызванного диабетом нарушения способности к обучению и памяти.