



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111886237 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 07

(21) 申请号 201980020335.0

(22) 申请日 2019.03.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111886237 A

(43) 申请公布日 2020.11.03

(30) 优先权数据
2018-052971 2018.03.20 JP(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.18(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/011439 2019.03.19(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/181939 JA 2019.09.26(73) 专利权人 住友制药株式会社
地址 日本大阪府大阪市中央区道修町二丁目6番8号(72) 发明人 坂仁志 上冈正儿 泽山裕介
桥诘美纪(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 高旭轶 梅黎(51) Int.Cl.
C07D 491/20 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(56) 对比文件
CN 101854937 A, 2010.10.06
WO 2007038459 A2, 2007.04.05
审查员 张建宏

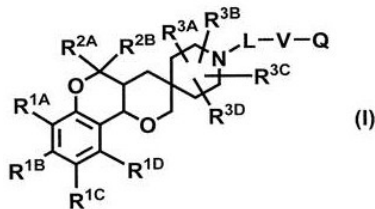
权利要求书9页 说明书50页

(54) 发明名称

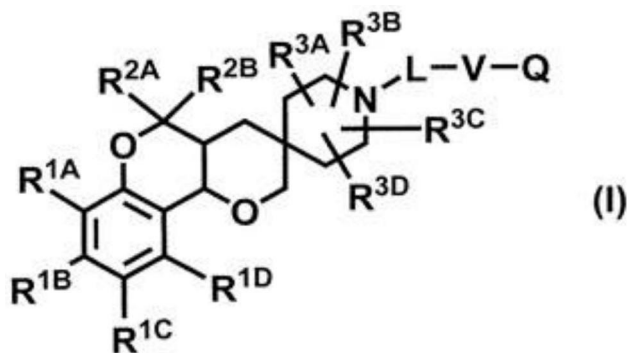
二氢色烯衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物或其可药用盐, 其中 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 是氢原子等等, R^{2A} 和 R^{2B} 是氢原子等等, R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 是氢原子等等,L是键等等,V是 C_{1-6} 亚烷基,Q是任选取代的咪唑,其作为靶向CSC的新型抗肿瘤剂,CSC被认为与恶性肿瘤的持续增殖、癌症的转移或复发以及对抗肿瘤剂的耐药性密切相关。



1. 式 (I) 的化合物:



或其可药用盐, 其中

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 各自独立地为氢原子、卤素原子、叠氮基或氰基, 条件是 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 并非均为氢原子,

R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基,

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 各自独立地为氢原子、卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基, L 是键或 $-C(O)-$,

V 是可以被 1 至 3 个独立地选自氟原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和氰基的取代基取代的 C_{1-6} 亚烷基,

Q 是咪唑基, 其可以被 1 至 3 个独立地选自卤素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CO_2R^{4a}$ 和 $-CONR^9R^{10}$ 的取代基取代, 其中所述 C_{1-6} 烷基可以被 1 至 3 个独立地选自卤素原子、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{5a}R^{6a}$ 和 $-NR^{7a}COR^{8a}$ 的取代基取代, 所述 C_{2-6} 烯基可以被 1 至 3 个羟基取代,

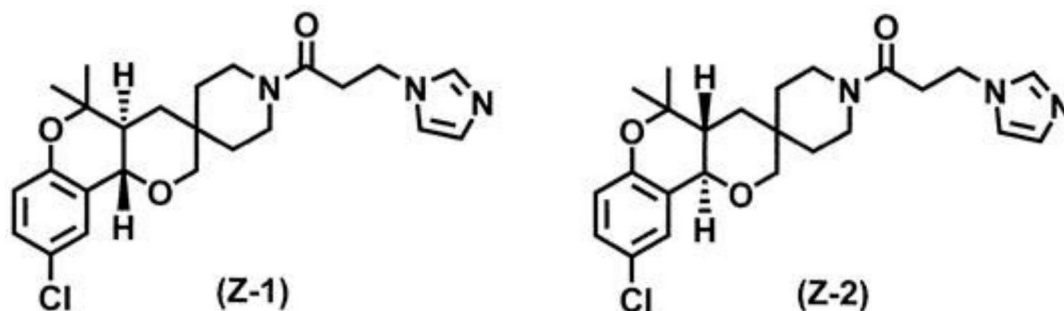
R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基, 或

当 R^{5a} 和 R^{6a} 均为 C_{1-3} 烷基时, 它们可以与它们所连接的氮原子组合形成 3- 至 6- 元含氮饱和和杂环基, 并且

当 R^9 和 R^{10} 均为 C_{1-3} 烷基时, 它们可以与它们所连接的氮原子组合形成 3- 至 6- 元含氮饱和和杂环基, 并且

R^{4a} 和 R^{8a} 独立地为 C_{1-3} 烷基,

条件是不包括式 (Z-1) 和 (Z-2) 的以下化合物:



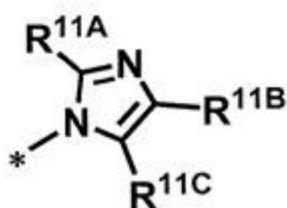
2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 是氢原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中 R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基。

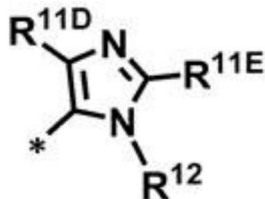
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中 R^{2A} 和 R^{2B} 是甲基。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中 L 是键。

6. 根据权利要求1至4任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中L是-CO-。
7. 根据权利要求1至6任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中V是C₁₋₆亚烷基。
8. 根据权利要求1至6任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中V是C₁₋₃亚烷基。
9. 根据权利要求1至6任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中V是亚乙基。
10. 根据权利要求1至6任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中V是亚甲基。
11. 根据权利要求1至10任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}各自独立地为氢原子、氟原子或氯原子,条件是R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}并非均为氢原子。
12. 根据权利要求1至11任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中Q为式(Q-1)或(Q-2):



(Q-1)



(Q-2)

其中

R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}、R^{11D}和R^{11E}各自独立地为氢原子、卤素原子、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-CO₂R^{4a}或-CONR⁹R¹⁰,所述C₁₋₆烷基可以被1至3个独立地选自卤素原子、氰基、羟基、C₁₋₆烷氧基、-NR^{5a}R^{6a}和-NR^{7a}COR^{8a}的取代基取代,所述C₂₋₆烯基可以被1至3个羟基取代,

R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R⁹和R¹⁰各自独立地为氢原子或C₁₋₃烷基,或

当R^{5a}和R^{6a}均为C₁₋₃烷基时,它们可以与它们所连接的氮原子组合形成3-至6-元含氮饱和和杂环基,并且

当R⁹和R¹⁰均为C₁₋₃烷基时,它们可以与它们所连接的氮原子组合形成3-至6-元含氮饱和和杂环基,

R^{4a}和R^{8a}独立地为C₁₋₃烷基,

R¹²是氢原子或C₁₋₆烷基,并且

星号(*)是与V的结合点。

13. 根据权利要求12所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}、R^{11D}和R^{11E}各自独立地为氢原子、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或-CO₂R^{4a},所述C₁₋₆烷基可以被1至3个独立地选自氟原子、羟基和-NR^{7a}COR^{8a}的取代基取代,所述C₂₋₆烯基可以被一个羟基取代。

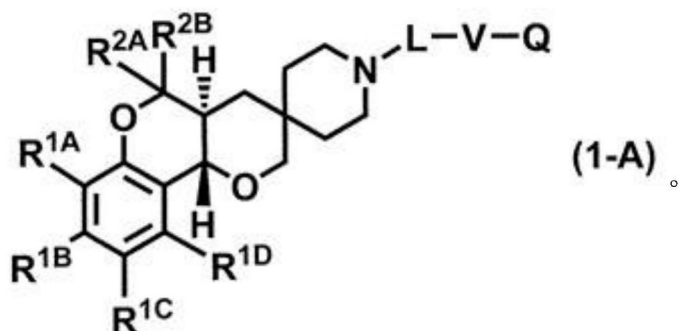
14. 根据权利要求12所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}、R^{11D}和R^{11E}各自独立地为氢原子、氰基、C₁₋₃烷基或C₂₋₆烯基,其中所述烷基和所述烯基可以各自独立地被一个羟基取代。

15. 根据权利要求12所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}、R^{11D}和R^{11E}各自独立地为氢原子或C₁₋₃烷基。

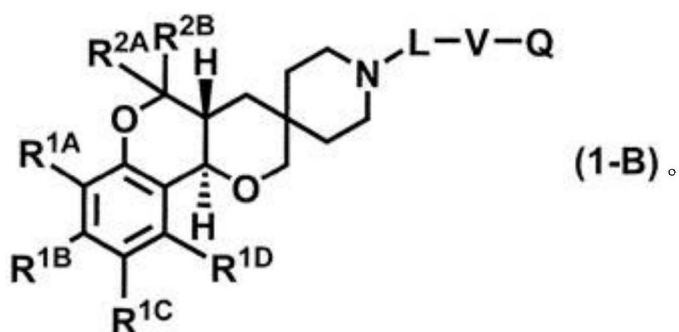
16. 根据权利要求12至15任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中R¹²是氢原子。

17. 根据权利要求1至16任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中式(I)为式

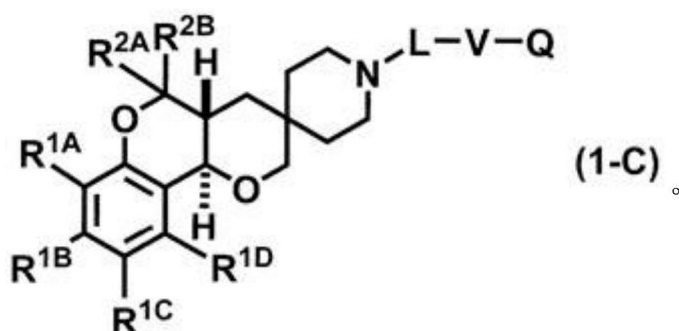
(1-A) :



18. 根据权利要求1至16任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中式(I)为式(1-B) :



19. 根据权利要求1至16任一项所述的式(I)的化合物或其可药用盐,其中式(I)为式(1-C) :



20. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aS,10'bS) -8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR) -8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR) -9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS) -9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS) -9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR) -9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二

氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-7'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-7'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氟-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-9'-氟-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-9'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基}乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基}乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基}乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇,

(4'aS,10'bR)-8'-氯-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],和

(4'aR,10'bS)-8'-氯-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

21. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-7'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],和

(4'aR,10'bR)-7'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

22. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'

H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aS,10'bS)-9'-氟-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'
H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aR,10'bR)-9'-氟-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'
H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aR,10'bR)-9'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'
H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aS,10'bS)-9'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'
H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-
二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-
二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-
二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-
二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-
二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-
二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],
(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-
4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,
(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-
4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,
(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-
4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,
(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-
4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,
(1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-
4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,
(1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-
4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇,
(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-
4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇,和
(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-
4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇。

23. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二

氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],和

(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

24. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

25. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

26. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

27. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

28. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

29. 化合物或其可药用盐,其选自:

(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

30. 化合物或其磷酸盐,其选自:

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-

二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],和

(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

31. 化合物或其富马酸盐,其选自:

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],和

(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

32. 化合物或其对甲苯磺酸盐,其选自:

(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],

(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃],和

(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]。

33. 包含根据权利要求1至32任一项所述的化合物或其可药用盐作为有效成分的药物。

34. 包含根据权利要求1至32任一项所述的化合物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤药物。

35. 根据权利要求34所述的抗肿瘤药物,其中所述肿瘤是急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、骨髓瘤、脑瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌或直肠癌。

36. 包含根据权利要求1至32任一项所述的化合物或其可药用盐的药物组合物,其与另一药剂或其可药用盐组合使用,其中所述另一药剂是至少一种选自以下的药剂:抗癌烷化剂、抗癌抗代谢剂、抗癌抗生素、植物来源的抗癌药物、抗癌铂配合物、抗癌喜树碱衍生物、抗癌酪氨酸激酶抑制剂、抗癌丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗癌磷脂激酶抑制剂、抗癌单克

隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物。

37. 用于治疗癌症的根据权利要求1至32任一项所述的化合物或其可药用盐, 其与另一药剂或其可药用盐组合使用, 其中所述另一药剂是至少一种选自以下的药剂: 抗癌烷化剂、抗癌抗代谢剂、抗癌抗生素、植物来源的抗癌药物、抗癌铂配合物、抗癌喜树碱衍生物、抗癌酪氨酸激酶抑制剂、抗癌丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗癌磷脂激酶抑制剂、抗癌单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物。

38. 根据权利要求1至32任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途, 所述癌症是急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、骨髓瘤、脑瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌或直肠癌。

39. 用于治疗癌症的药物组合物, 其包含根据权利要求1至32任一项所述的化合物或其可药用盐。

二氢色烯衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及可以用作药物的二氢色烯衍生物及其可药用盐,并涉及包含该衍生物作为有效成分的抗肿瘤剂。

背景技术

[0002] 即使常规癌症治疗能够诱导肿瘤消退,有时也无法预期它们带来有意义的生存效果,部分因为目前已经提出,癌症干细胞(下文中在必要时称为“CSC”)与恶性肿瘤的持续增殖、癌症的转移或复发、以及对抗肿瘤剂的耐药性密切相关。已经在几乎所有类型的主要人类癌症(如乳腺癌、结肠癌、肺癌和血液系统恶性肿瘤)中识别出CSC(非专利文献1)。而且,CSC在生物学特征方面与通过CSC分化获得的正常癌细胞会有很大差异,由此开发靶向CSC的抗肿瘤剂预期导致新的癌症治疗策略(非专利文献2)。

[0003] CSC的特征之一是自我更新能力(非专利文献3)。对于测量细胞的自我更新能力建立的可靠方法包括例如在不存在血清的情况下在非贴壁条件下测量癌细胞的成球能力的方法(非专利文献4)。

[0004] 迄今为止尚无文献公开下文显示的式(1)的本发明化合物可以表现出抗癌作用或癌细胞成球能力的抑制作用。

[0005] 现有技术

[0006] (非专利参考文献)

[0007] [非专利文献1] Boman等人, Journal of Clinical Oncology 26(17): 2795-2799. 2008

[0008] [非专利文献2] Lobo等人, Annu Rev Cell Dev Biol 23: 675-99. 2007

[0009] [非专利文献3] Al-Hajj等人, Oncogene 23(43): 7274-82. 2004

[0010] [非专利文献4] Ponti等人, Cancer Res 65(13): 5506-11. 2005。

发明内容

[0011] (技术问题)

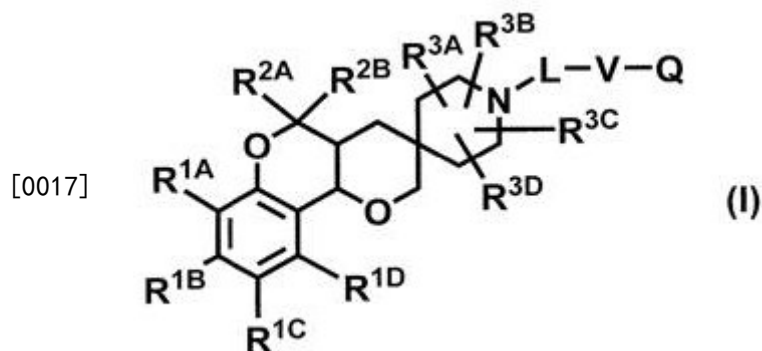
[0012] 本发明的目的是提供可以用作靶向CSC的新型抗肿瘤剂的化合物,CSC被认为与恶性肿瘤的持续增殖、癌症的转移或复发、以及对抗肿瘤剂的耐药性密切相关。

[0013] (问题的解决方案)

[0014] 为了实现上述目的,本发明人已进行了广泛的研究,并随之已发现下式(1)的化合物或其可药用盐(下文中在必要时称为“本发明化合物”)对癌细胞的成球能力具有有效的抑制作用,并且作为新型抗肿瘤剂非常有用。基于所述发现,实现了本发明。

[0015] 如下描述本发明。

[0016] (第1项)式(I)的化合物:



[0018] 或其可药用盐,其中

[0019] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 各自独立地为氢原子、卤素原子、叠氮基或氰基,条件是 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 并非均为氢原子,

[0020] R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基,

[0021] R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 各自独立地为氢原子、卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 或 $-NR^7COR^8$,或 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 中的任意两个可以在它们所连接的共同碳原子处一起形成=O,

[0022] L是键或 $-C(O)-$,

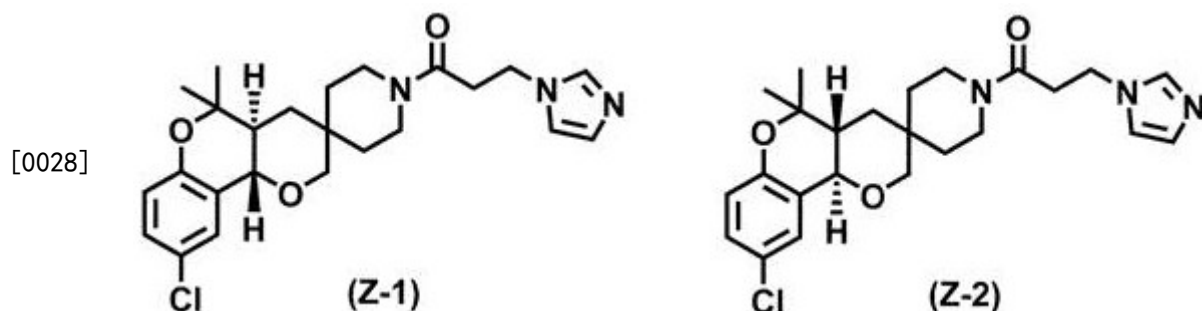
[0023] V是可以被1至3个独立地选自氟原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、3-至7-元饱和杂环基、氰基和叠氮基的取代基取代的 C_{1-6} 亚烷基,

[0024] Q是任选取代的咪唑基,

[0025] R^4 和 R^8 各自独立地为 C_{1-3} 烷基,并且

[0026] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基,或当 R^5 和 R^6 均为 C_{1-3} 烷基时,它们可以与它们所连接的氮原子组合形成3-至6-元含氮饱和杂环基,

[0027] 条件是不包括式(Z-1)和(Z-2)的以下化合物:



[0029] (第2项)第1项的化合物或其可药用盐,其中

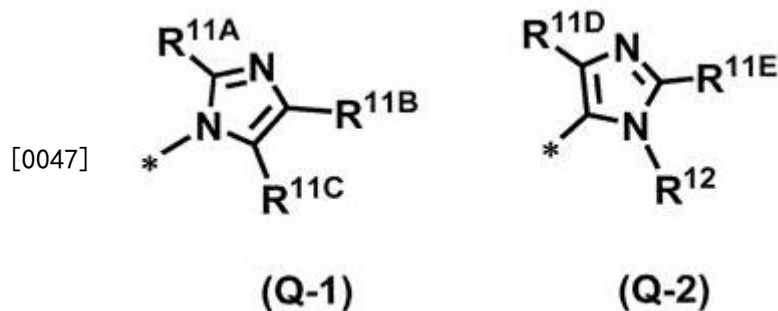
[0030] Q是可以被1至3个独立地选自卤素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基(其可以被1至3个独立地选自卤素原子、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{5a}R^{6a}$ 和 $-NR^{7a}COR^{8a}$ 的取代基取代)、 C_{2-6} 烯基(其可以被1至3个羟基取代)、 $-CO_2R^{4a}$ 和 $-CONR^9R^{10}$ 的取代基取代的咪唑基,

[0031] R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基,或

[0032] 当 R^{5a} 和 R^{6a} 均为 C_{1-3} 烷基时,它们可以与它们所连接的氮原子组合形成3-至6-元含氮饱和杂环基,并且

[0033] 当 R^9 和 R^{10} 均为 C_{1-3} 烷基时,它们可以与它们所连接的氮原子组合形成3-至6-元含氮饱和杂环基,并且

- [0034] R^{4a} 和 R^{8a} 独立地为 C_{1-3} 烷基。
- [0035] (第3项)第1或2项的化合物或其可药用盐,其中 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 是氢原子。
- [0036] (第4项)第1至3项中任一项的化合物或其可药用盐,其中 R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基。
- [0037] (第5项)第1至3项中任一项的化合物或其可药用盐,其中 R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为 C_{1-3} 烷基。
- [0038] (第6项)第1至3项中任一项的化合物或其可药用盐,其中 R^{2A} 和 R^{2B} 是甲基。
- [0039] (第7项)第1至6项中任一项的化合物或其可药用盐,其中L是键。
- [0040] (第8项)第1至6项中任一项的化合物或其可药用盐,其中L是 $-CO-$ 。
- [0041] (第9项)第1至8项中任一项的化合物或其可药用盐,其中V是 C_{1-6} 亚烷基。
- [0042] (第10项)第1至8项中任一项的化合物或其可药用盐,其中V是 C_{1-3} 亚烷基。
- [0043] (第11项)第1至8项中任一项的化合物或其可药用盐,其中V是亚乙基。
- [0044] (第12项)第1至8项中任一项的化合物或其可药用盐,其中V是亚甲基。
- [0045] (第13项)第1至12项中任一项的化合物或其可药用盐,其中 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 各自独立地为氢原子、氟原子或氯原子,条件是 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 并非均为氢原子。
- [0046] (第14项)第1至13项中任一项的化合物或其可药用盐,其中Q为式(Q-1)或(Q-2):



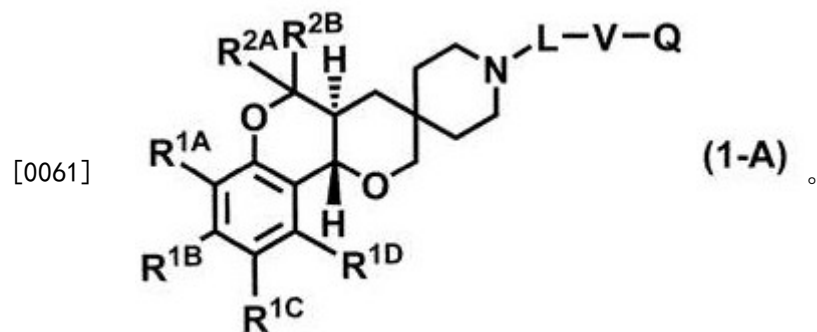
- [0048] 其中
- [0049] R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 和 R^{11E} 各自独立地为氢原子、卤素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基(其可以被1至3个独立地选自卤素原子、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{5a}R^{6a}$ 和 $-NR^{7a}COR^{8a}$ 的取代基取代)、 C_{2-6} 烯基(其可以被1至3个羟基取代)、 $-CO_2R^{4a}$ 或 $-CONR^9R^{10}$,
- [0050] R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基,或
- [0051] 当 R^{5a} 和 R^{6a} 均为 C_{1-3} 烷基时,它们可以与它们所连接的氮原子组合形成3-至6-元含氮饱和杂环基,并且
- [0052] 当 R^9 和 R^{10} 均为 C_{1-3} 烷基时,它们可以与它们所连接的氮原子组合形成3-至6-元含氮饱和杂环基,
- [0053] R^{4a} 和 R^{8a} 独立地为 C_{1-3} 烷基,
- [0054] R^{12} 是氢原子或 C_{1-6} 烷基,并且
- [0055] 星号(*)是与V的结合点。
- [0056] (第15项)第14项的化合物或其可药用盐,其中 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 和 R^{11E} 各自独立地为氢原子、氰基、 C_{1-6} 烷基(其可以被1至3个独立地选自氟原子、羟基和 $-NR^{7a}COR^{8a}$ 的取代基取代)、 C_{2-6} 烯基(其可以被一个羟基取代)或 $-CO_2R^{4a}$ 。
- [0057] (第16项)第14项的化合物或其可药用盐,其中 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 和 R^{11E} 各自独立地

为氢原子、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{2-6} 烯基,其中所述烷基和所述烯基可以各自独立地被一个羟基取代。

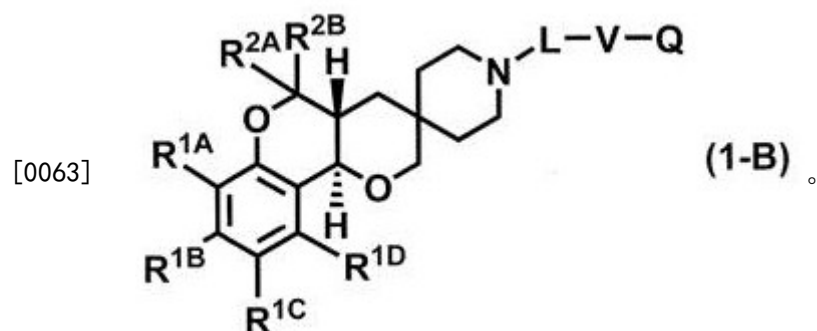
[0058] (第17项)第14项的化合物或其可药用盐,其中 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 和 R^{11E} 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基。

[0059] (第18项)第14至17项中任一项的化合物或其可药用盐,其中 R^{12} 是氢原子。

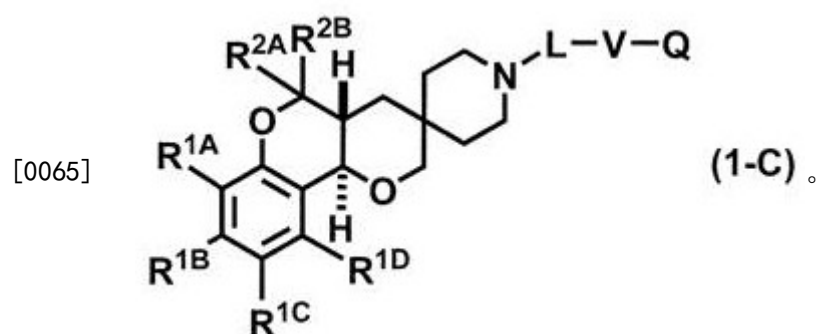
[0060] (第19项)第1至18项中任一项的化合物或其可药用盐,其中式(I)为式(1-A):



[0062] (第20项)第1至18项中任一项的化合物或其可药用盐,其中式(I)为式(1-B):



[0064] (第21项)第1至18项中任一项的化合物或其可药用盐,其中式(I)为式(1-C):



[0066] (第22项)第1项的化合物或其可药用盐,其选自:

[0067] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),

[0068] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),

[0069] (4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例24),

[0070] (4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'

b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例24),
[0071] (4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'
b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例32),
[0072] (4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'
b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例32),
[0073] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'
b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例33),
[0074] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'
b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例33),
[0075] (4'aS,10'bS)-7'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'
b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例34),
[0076] (4'aR,10'bR)-7'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'
b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例34),
[0077] (4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二
氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
[0078] (4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二
氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
[0079] (4'aS,10'bS)-9'-氟-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二
氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例39),
[0080] (4'aR,10'bR)-9'-氟-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二
氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例39),
[0081] (4'aR,10'bR)-9'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二
氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例40),
[0082] (4'aS,10'bS)-9'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二
氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例40),
[0083] (4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,
10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43),
[0084] (4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,
10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43),
[0085] (4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,
10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例46),
[0086] (4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,
10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例46),
[0087] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,
10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例49),
[0088] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,
10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例49),
[0089] (1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺
[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基}乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例52),

- [0090] (1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例52),
- [0091] (1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例53),
- [0092] (1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例53),
- [0093] (1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例54),
- [0094] (1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例54),
- [0095] (1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇(实施例56),
- [0096] (1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇(实施例56),
- [0097] (4'aS,10'bR)-8'-氯-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例64),和
- [0098] (4'aR,10'bS)-8'-氯-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例64)。
- [0099] (第23项)第1项的化合物或其可药用盐,其选自:
- [0100] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),
- [0101] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),
- [0102] (4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例24),
- [0103] (4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例24),
- [0104] (4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例32),
- [0105] (4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例32),
- [0106] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例33),
- [0107] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例33),
- [0108] (4'aS,10'bS)-7'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例34),和

- [0109] (4'aR,10'bR)-7'-氯-5',5'-二甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例34)。
- [0110] (第24项)第1项的化合物或其可药用盐,其选自:
- [0111] (4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
- [0112] (4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
- [0113] (4'aS,10'bS)-9'-氟-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例39),
- [0114] (4'aR,10'bR)-9'-氟-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例39),
- [0115] (4'aR,10'bR)-9'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例40),
- [0116] (4'aS,10'bS)-9'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例40),
- [0117] (4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43),
- [0118] (4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43),
- [0119] (4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例46),
- [0120] (4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例46),
- [0121] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例49),
- [0122] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例49),
- [0123] (1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例52),
- [0124] (1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例52),
- [0125] (1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例53),
- [0126] (1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例53),
- [0127] (1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例54),
- [0128] (1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-1H-咪唑-2-基)甲醇(实施例54),

[0129] (1-{2-[(4'aS,10'bS) -9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-5-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇(实施例56), 和

[0130] (1-{2-[(4'aR,10'bR) -9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]乙基}-5-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇(实施例56)。

[0131] (第25项) 第1项的化合物或其可药用盐,其选自:

[0132] (4'aS,10'bS) -8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例18),

[0133] (4'aR,10'bR) -8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例18),

[0134] (4'aR,10'bR) -8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基) 乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例38),

[0135] (4'aS,10'bS) -8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基) 乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例38),

[0136] (4'aS,10'bS) -9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例43), 和

[0137] (4'aR,10'bR) -9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例43)。

[0138] (第26项) 第1项的化合物或其可药用盐,其选自:

[0139] (4'aS,10'bS) -8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例18)。

[0140] (第27项) 第1项的化合物或其可药用盐,其选自:

[0141] (4'aR,10'bR) -8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例18)。

[0142] (第28项) 第1项的化合物或其可药用盐,其选自:

[0143] (4'aR,10'bR) -8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基) 乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例38)。

[0144] (第29项) 第1项的化合物或其可药用盐,其选自:

[0145] (4'aS,10'bS) -8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基) 乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例38)。

[0146] (第30项) 第1项的化合物或其可药用盐,其选自:

[0147] (4'aS,10'bS) -9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例43)。

[0148] (第31项) 第1项的化合物或其可药用盐,其选自:

[0149] (4'aR,10'bR) -9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃] (实施例43)。

[0150] (第32项) 第1项的化合物或其磷酸盐,其选自:

[0151] (4'aS,10'bS) -8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4'a,10'b-

- b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),
- [0152] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),
- [0153] (4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
- [0154] (4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
- [0155] (4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43),和
- [0156] (4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43)。
- [0157] (第33项)第1项的化合物或其富马酸盐,其选自:
- [0158] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),
- [0159] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),
- [0160] (4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
- [0161] (4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
- [0162] (4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43),和
- [0163] (4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43)。
- [0164] (第34项)第1项的化合物或其对甲苯磺酸盐,其选自:
- [0165] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),
- [0166] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例18),
- [0167] (4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
- [0168] (4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例38),
- [0169] (4'aS,10'bS)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43),和
- [0170] (4'aR,10'bR)-9'-氟-5',5'-二甲基-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃](实施例43)。
- [0171] (第35项)包含第1至34项中任一项的化合物或其可药用盐作为有效成分的药物。
- [0172] (第36项)包含第1至34项中任一项的化合物或其可药用盐作为有效成分的抗肿瘤

药物。

[0173] (第37项) 第36项的抗肿瘤药物,其中所述肿瘤是急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、骨髓瘤、脑瘤、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜上皮瘤、子宫体癌、宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、前列腺癌、睾丸瘤、维尔姆斯瘤、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤或软组织肉瘤。

[0174] (第38项) 药物组合物,包含第1至34项中任一项的化合物或其可药用盐,其与另一药剂或其可药用盐组合使用,其中所述另一药剂是至少一种选自以下的药剂:抗癌烷化剂、抗癌抗代谢剂、抗癌抗生素、植物来源的抗癌药物、抗癌铂配合物、抗癌喜树碱衍生物、抗癌酪氨酸激酶抑制剂、抗癌丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗癌磷脂激酶抑制剂、抗癌单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物。

[0175] (第39项) 用于治疗癌症的第1至34项中任一项的化合物或其可药用盐,其与另一药剂或其可药用盐组合使用,其中所述另一药剂是至少一种选自以下的药剂:抗癌烷化剂、抗癌抗代谢剂、抗癌抗生素、植物来源的抗癌药物、抗癌铂配合物、抗癌喜树碱衍生物、抗癌酪氨酸激酶抑制剂、抗癌丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗癌磷脂激酶抑制剂、抗癌单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物。

[0176] (第40项) 用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的患者施用第1至34项中任一项的化合物或其可药用盐。

[0177] (第41项) 第1至34项中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0178] (第42项) 用于治疗癌症的药物组合物,其包含第1至34项中任一项的化合物或其可药用盐。

[0179] (发明效果)

[0180] 本发明的化合物可以表现出对CSC的形成能力的抑制作用,由此其可用作抗肿瘤药。在附加的优选实施方式中,由于本发明的化合物在抑制细胞增殖的浓度与抑制hERG电流的浓度之间具有大的偏差,因此其被预期是高度安全的。

具体实施方式

[0181] 在下文中,如下解释本文中所用的术语。

[0182] 在“任选取代”或“取代”用于取代基的定义的情况下,取代基的数量不受限制,只要该取代是可行的,即其为一个或多个。

[0183] 除非另行说明,否则各取代基的定义还延伸至部分包括该取代基的情况或在另一取代基上存在该取代基的情况。

[0184] “卤素原子”包括例如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。其优选为氟原子或氯原子。

[0185] “C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基,并且这同样适用于其它碳数的情况。

[0186] “C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链的饱和烃基团。C₁₋₆烷基优选包括

“C₁₋₄烷基”、更优选“C₁₋₃烷基”。“C₁₋₃烷基”包括例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基等等。除了所述“C₁₋₃烷基”中列举的实例之外，“C₁₋₄烷基”还包括例如丁基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基等等。除了所述“C₁₋₄烷基”中列举的实例之外，“C₁₋₆烷基”还包括例如戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、己基等等。

[0187] “C₂₋₆烯基”是指具有2至6个碳原子和1至3个双键的直链或支链的不饱和烃基。“C₂₋₆烯基”优选包括“C₂₋₄烯基”。“C₂₋₄烯基”包括例如乙烯基、丙烯基、甲基丙烯基、丁烯基等等。除了所述“C₂₋₄烯基”中列举的实例之外，“C₂₋₆烯基”还包括例如戊烯基、己烯基等等。

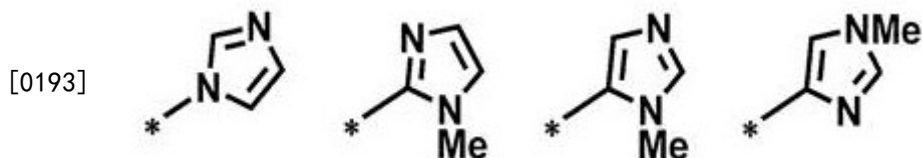
[0188] “C₁₋₆烷氧基”是指“C₁₋₆烷基氧基”，并且“C₁₋₆烷基”部分如所述“C₁₋₆烷基”中所定义。“C₁₋₆烷氧基”优选包括“C₁₋₄烷氧基”、更优选“C₁₋₃烷氧基”。“C₁₋₃烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基等等。除了所述“C₁₋₃烷氧基”中列举的实例之外，“C₁₋₄烷氧基”还包括例如丁氧基、1,1-二甲基乙氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基等等。除了所述“C₁₋₄烷氧基”中列举的实例之外，“C₁₋₆烷氧基”还包括例如戊氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、己氧基等等。

[0189] “C₁₋₆亚烷基”是指具有1至6个碳原子的二价直链或支链饱和烃基。“C₁₋₆亚烷基”优选包括“C₁₋₃亚烷基”。“C₁₋₃亚烷基”包括例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚乙基等等。

[0190] “C₃₋₇环烷基”是指具有3至7个碳原子的环状饱和烃基，其可以具有部分不饱和键和桥连结构。“C₃₋₇环烷基”包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等等。

[0191] “3-至7-元饱和杂环基”是指由3至7个原子组成的饱和杂环，所述原子包含碳原子和独立地选自氮原子、氧原子和硫原子的1至2个原子，其可以具有部分不饱和键和桥连结构。“3-至7-元饱和杂环基”通常包括“3-至7-元单环饱和杂环基”、优选“4-至7-元单环饱和杂环基”、更优选“5-或6-元单环饱和杂环基”。“5-或6-元单环饱和杂环基”包括例如四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧代硫代吗啉基、环己亚胺基、噁唑烷基、噻唑烷基、氧代咪唑烷基、二氧代咪唑烷基、氧代噁唑烷基、二氧代噁唑烷基、二氧代噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基等等。除了所述“5-或6-元单环饱和杂环基”中列举的实例之外，“3-至7-元单环饱和杂环基”还包括例如环氧基、氮杂环丙烷、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷等等。

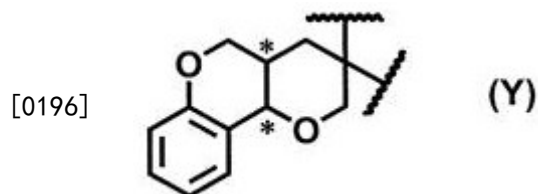
[0192] “咪唑基团”是指咪唑环基团，其也可以被称为咪唑基。咪唑基不应受到限制，只要直接结合位置是构成咪唑环的碳原子或氮原子，其包括下式。在下式中，*表示结合位置。在下式中，当结合位置是碳原子时，例举了其中咪唑环的NH基团被甲基取代的结构。



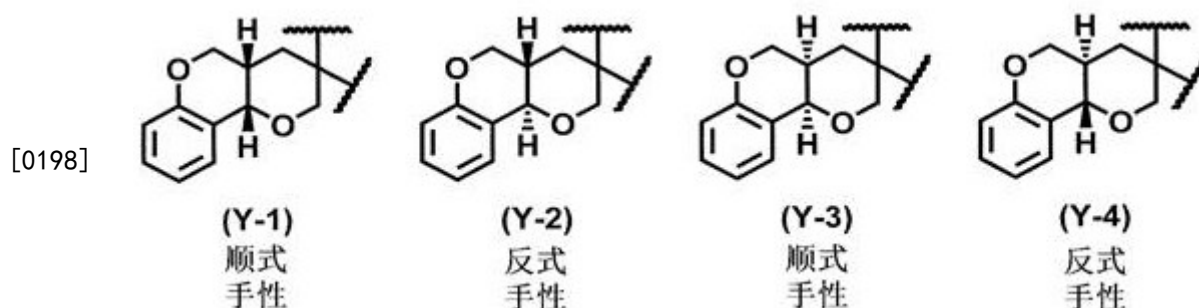
[0194] “癌症”和“肿瘤”可互换使用，并且二者均是指恶性赘生物，其涵盖癌症、肉瘤和血液系统恶性肿瘤。“癌症”和“肿瘤”包括例如急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征、成人T细胞性白血病/淋巴瘤、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、骨髓瘤、脑瘤、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆

囊/胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛膜上皮瘤、子宫体癌、宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、前列腺癌、睾丸瘤、维尔姆斯瘤、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、软组织肉瘤、皮肤癌等等。

[0195] 如下式 (Y) 的本文中所示的化合物：

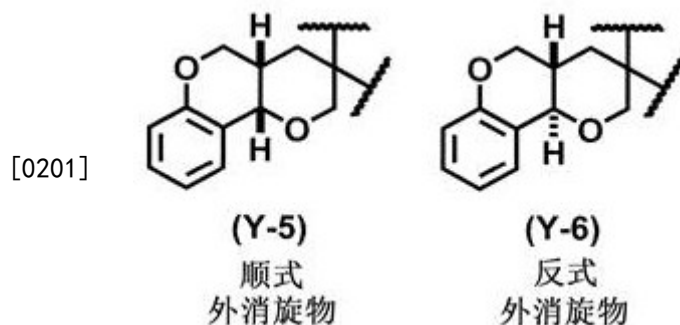


[0197] 可以包括4种立体异构体,其衍生自四氢吡喃并色烯环的稠合部分(两个*部分)处的两个碳原子的立体化学。也就是说,式(Y)的化合物涵盖了选自具有下式(Y-1)、(Y-2)、(Y-3)和(Y-4)的4种立体异构体的至少一种化合物:



[0199] 其中式(Y-1)、(Y-2)、(Y-3)和(Y-4)的稠合部分处的碳原子的立体化学以绝对构型显示。

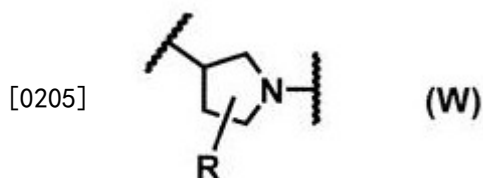
[0200] 式(Y)的化合物的外消旋物包括下式(Y-5)和(Y-6)的顺式形式和反式形式:



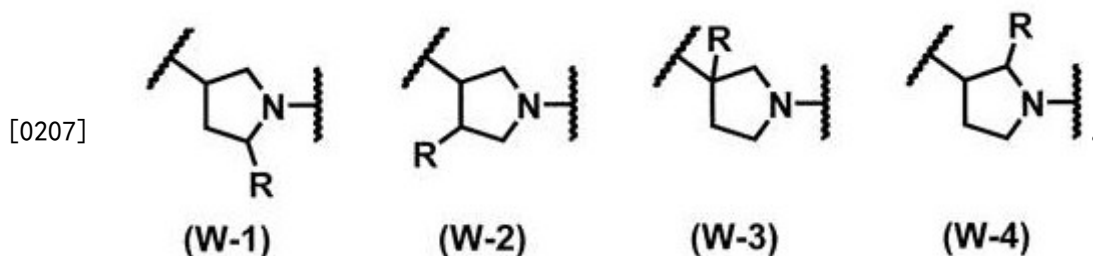
[0202] 其中式(Y-5)和(Y-6)的稠合部分处的碳原子的立体化学以相对构型显示,即显示各构型中的两种立体异构体之一。

[0203] 本说明书中显示的所有化合物的立体化学应基于指定的化学结构或化学名称的立体化学来限定。在立体化学未明确限定的情况下,立体化学可以包括如上式(Y)的多个立体异构体。

[0204] 在本说明书中,如下式(W)的穿过环的“结合杆”是指取代基“R”连接在环的任何可取代位点处。例如,下式(W):



[0206] 是指下式 (W-1)、(W-2)、(W-3) 或 (W-4)：



[0208] 在式 (1) 的本发明化合物中, 优选的 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{11C} 、 R^{11D} 、 R^{11E} 、 R^{12} 、L、V和Q如下, 但本发明的技术范围不限于下文列举的化合物的范围。

[0209] R^{1A} 优选包括氢原子、氟原子、氯原子和溴原子。其更优选为氢原子。

[0210] R^{1B} 优选包括氢原子、氟原子、氯原子和溴原子。其更优选为氟原子或氯原子, 甚至更优选氯原子。

[0211] R^{1C} 优选包括氢原子、氟原子、氯原子和溴原子。其更优选为氟原子或氯原子, 甚至更优选氯原子。

[0212] R^{1D} 优选包括氢原子、氟原子、氯原子和溴原子。其更优选为氢原子。

[0213] 在 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 的一个实施方案中, R^{1A} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 是氢原子, 且 R^{1B} 是氟原子。在另一实施方案中, R^{1A} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 是氢原子, 且 R^{1B} 是氯原子。在 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 的一个不同的实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 和 R^{1D} 是氢原子, 且 R^{1C} 是氟原子。在另一实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 和 R^{1D} 是氢原子, 且 R^{1C} 是氯原子。

[0214] R^{2A} 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。其更优选为甲基。

[0215] R^{2B} 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。其更优选为甲基。

[0216] 在一个实施方案中, R^{2A} 和 R^{2B} 均为甲基。

[0217] R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 优选为氢原子。

[0218] R^4 和 R^{4a} 优选包括 C_{1-3} 烷基。其更优选为甲基。

[0219] R^5 和 R^{5a} 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。

[0220] R^6 和 R^{6a} 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。

[0221] R^7 和 R^{7a} 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。

[0222] R^8 和 R^{8a} 优选包括 C_{1-3} 烷基。

[0223] R^9 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。

[0224] R^{10} 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。

[0225] R^{11A} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 优选包括氢原子、氰基和可以被一个羟基取代的 C_{1-3} 烷基。其更优选为氢原子或甲基, 甚至更优选氢原子。

[0226] R^{11D} 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。其更优选为甲基。

[0227] R^{11E} 优选包括氢原子、 C_{1-3} 烷基和可以被一个羟基取代的 C_{2-6} 烯基。其更优选为氢原子。

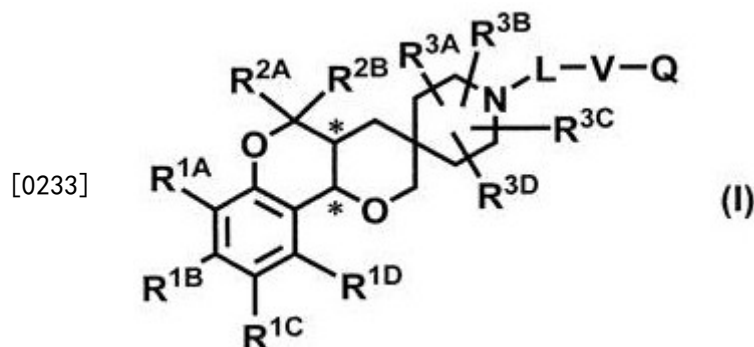
[0228] R^{12} 优选包括氢原子和 C_{1-3} 烷基。其更优选为氢原子。

[0229] 在一个实施方案中, L 是键。在另一实施方案中, L 是 $-C(0)-$ 。

[0230] V 优选包括 C_{1-3} 亚烷基。其更优选为亚甲基或亚乙基。在一个实施方案中, V 是亚甲基。在另一实施方案中, V 是亚乙基。

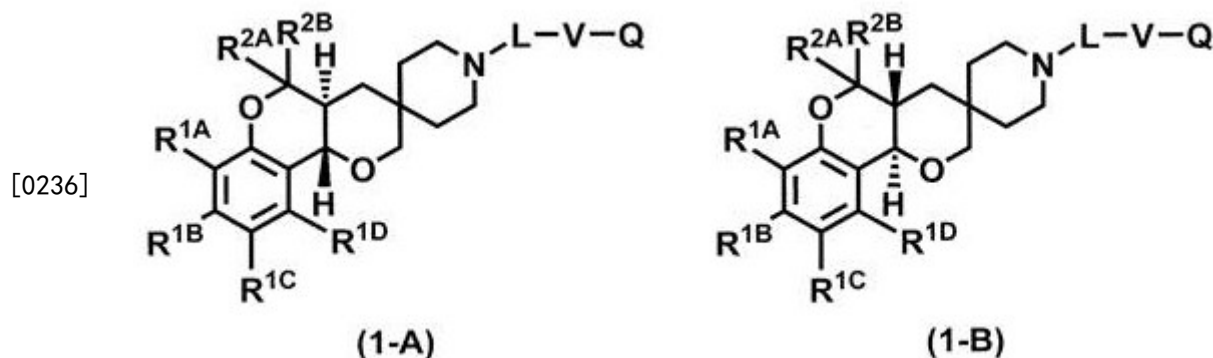
[0231] Q 优选包括可以被 1 至 3 个独立地选自氰基; 可以被 1 至 3 个独立地选自羟基和 $-NR^{7a}COR^{8a}$ 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基; 和可以被一个羟基取代的 C_{2-6} 烯基的取代基取代的咪唑基。在一个实施方案中, Q 为式 (Q-1)。在另一实施方案中, Q 为式 (Q-2)。在式 (Q-1) 中的 R^{11A} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 的一个实施方案中, R^{11A} 、 R^{11B} 和 R^{11C} 均为氢原子。在另一实施方案中, R^{11A} 是甲基, 且 R^{11B} 和 R^{11C} 均为氢原子。在式 (Q-2) 中的 R^{11D} 、 R^{11E} 和 R^{12} 的一个实施方案中, R^{11D} 是甲基, 且 R^{11E} 和 R^{12} 是氢原子。

[0232] 式 (1) 的化合物可以包括 4 种立体异构体, 其衍生自四氢吡喃并色烯环的稠合部分 (两个*部分) 中的两个碳原子的立体化学。



[0234] 更详细而言, 式 (1) 的化合物涵盖了具有上述式 (Y-1)、(Y-2)、(Y-3) 和 (Y-4) 的 4 种稠环化合物。

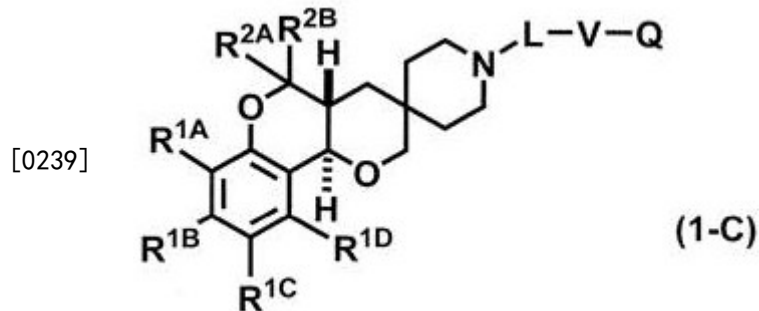
[0235] 下面显示的式 (1-A) 和 (1-B) 的化合物是反式稠合的四氢吡喃并色烯环, 其中式 (1-A) 和 (1-B) 中的稠合部分处的两个碳原子的立体化学以绝对构型显示。



[0237] 式 (1-A) 和 (1-B) 的两种化合物彼此为对映异构体, 即如果除四氢吡喃并色烯环之外不存在手性碳的话, 四氢吡喃并色烯环中的稠合部分处的两个碳原子的立体化学是相反的。

[0238] 式 (1-C) 的化合物以相对构型显示, 其中四氢吡喃并色烯环是反式稠合的环, 尽管为了方便起见, 下面式 (1-C) 的结构显示了具有从两个碳原子出发的虚线和粗线的一个立

体化学。



[0240] 可以用式 (1-C) 显示含有等量的式 (1-A) 和 (1-B) 的两种立体异构体的化合物。

[0241] 在一个实施方案中,式 (1) 的本发明化合物包括以下 (A)。

[0242] (A)

[0243] 化合物或其可药用盐,其中

[0244] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 各自独立地为氢原子、氟原子或氯原子,条件是 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 并非均为氢原子,

[0245] R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢原子或 C_{1-3} 烷基,

[0246] R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 均为氢原子,

[0247] L是键或-C(O)-,

[0248] V是 C_{1-3} 亚烷基,并且

[0249] Q是可以被1至3个独立地选自氰基;可以被1至3个独立地选自羟基和- $NR^{7a}COR^{8a}$ 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基;和可以被一个羟基取代的 C_{2-6} 烯基的取代基取代的咪唑基。

[0250] 在一个实施方案中,式 (1) 的本发明化合物包括以下 (B)。

[0251] (B)

[0252] 化合物或其可药用盐,其中

[0253] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 各自独立地为氢原子、氟原子或氯原子,条件是 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 并非均为氢原子,

[0254] R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢原子或甲基,

[0255] R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 均为氢原子,

[0256] L是键,

[0257] V是 C_{1-3} 亚烷基,并且

[0258] Q是可以被1至3个独立地选自氰基;可以被1至3个独立地选自羟基和- $NR^{7a}COR^{8a}$ 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基;和可以被一个羟基取代的 C_{2-6} 烯基的取代基取代的咪唑基。

[0259] 在一个实施方案中,式 (1) 的本发明化合物包括以下 (C)。

[0260] (C)

[0261] 化合物或其可药用盐,其中

[0262] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 各自独立地为氢原子、氟原子或氯原子,条件是 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 并非均为氢原子,

[0263] R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢原子或甲基,

[0264] R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 均为氢原子,

[0265] L是键,

[0266] V是亚甲基,并且

[0267] Q是被1至2个独立地选自C₁₋₃烷基和可以被一个羟基取代的C₂₋₆烯基的取代基取代的咪唑基。

[0268] 在一个实施方案中,式(1)的本发明化合物包括以下(D)。

[0269] (D)

[0270] 化合物或其可药用盐,其中

[0271] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}各自独立地为氢原子、氟原子或氯原子,条件是R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}并非均为氢原子,

[0272] R^{2A}和R^{2B}是氢原子或甲基,

[0273] R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}和R^{3D}均为氢原子,

[0274] L是键,

[0275] V是亚乙基,并且

[0276] Q是可以被1至3个独立地选自氰基和可以被1至2个羟基取代的C₁₋₃烷基的取代基取代的咪唑基。

[0277] 在一个实施方案中,式(1)的本发明化合物包括以下(E)。

[0278] (E)

[0279] 化合物或其可药用盐,其中

[0280] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}各自独立地为氢原子、氟原子或氯原子,条件是R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}并非均为氢原子,

[0281] R^{2A}和R^{2B}是氢原子或甲基,

[0282] R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}和R^{3D}均为氢原子,

[0283] L是键,

[0284] V是亚乙基,

[0285] Q为式(Q-1),并且

[0286] R^{11A}、R^{11B}和R^{11C}各自独立地为氢原子、氰基、C₁₋₃烷基或C₂₋₆烯基,其中所述烷基和所述烯基可以各自独立地被一个羟基取代。

[0287] 在一个实施方案中,式(1)的本发明化合物包括以下(F)。

[0288] (F)

[0289] 化合物或其可药用盐,其中

[0290] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}各自独立地为氢原子、氟原子或氯原子,条件是R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}并非均为氢原子,

[0291] R^{2A}和R^{2B}是氢原子或甲基,

[0292] R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}和R^{3D}均为氢原子,

[0293] L是键,

[0294] V是亚甲基,

[0295] Q为式(Q-2),

[0296] R^{11D}和R^{11E}各自独立地为氢原子、氰基、C₁₋₃烷基或C₂₋₆烯基,其中所述烷基和所述烯基可以各自独立地被一个羟基取代,并且

[0297] R¹²是氢原子或C₁₋₆烷基。

[0298] 式(1)的化合物有时可以作为其互变异构体存在。因此,本发明的化合物还包括化合物(1)的互变异构体。

[0299] 式(1)的化合物有时可以具有至少一个手性碳原子。因此,本发明的化合物还包括光学活性化合物(1)以及化合物(1)的外消旋物。

[0300] 其中任意一个或多个¹H原子被²H(D)原子替代的式(1)的化合物也在式(1)的本发明的范围内。

[0301] 式(1)的化合物及其可药用盐还可以为水合物和/或溶剂合物形式,由此本发明的化合物涵盖了此类其水合物及其溶剂合物,如乙醇合物。此外,本发明的化合物还包括其晶体形式的各种实施方案。

[0302] 当式(1)的化合物具有酸性基团时,该化合物的可药用盐包括例如碱金属盐如钠盐和钾盐;碱土金属盐如钙盐和镁盐;无机金属盐如锌盐;和有机碱盐如三乙胺、三乙醇胺、三(羟甲基)氨基甲烷和碱性氨基酸。

[0303] 当式(1)的化合物具有碱性基团时,该化合物的可药用盐包括例如无机酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐;以及有机酸盐如乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐和酸性氨基酸。

[0304] 起始材料和中间体的优选盐,以及作为药物物质可接受的盐可以是常规的盐。这些盐包括例如酸加成盐,如有机酸盐(如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐和甲苯磺酸盐)和无机酸盐(如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐)、与氨基酸的盐(如精氨酸、天冬氨酸盐和谷氨酸盐)、金属盐如碱金属盐(如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(如钙盐和镁盐)、铵盐和有机碱盐(如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己基胺盐和N,N'-二苄基乙二胺盐),或可以由技术人员合适地选择。

[0305] 方法

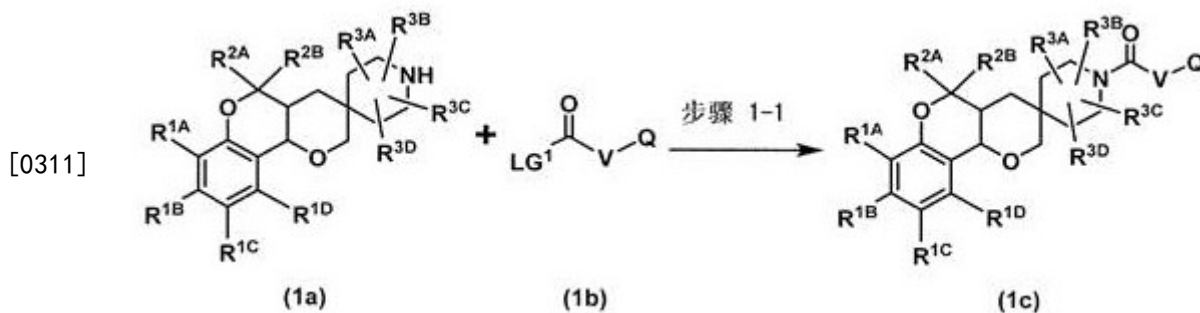
[0306] 在下文中,与实施例一起例示制备式(1)的本发明化合物的方法,但是制备本发明化合物的方法不应限于这些实施例。下面的方法中使用的化合物可以以其盐形式存在,除非它们影响反应。

[0307] 本发明的化合物可以由已知化合物作为起始材料,例如通过以下方法或与之类似的方法,或任选结合本领域技术人员公知的合成方法来制备。

[0308] 在下文中所示的各方法中,需要被保护的官能团可以任选被保护,随后可以在反应或一系列反应完成后脱保护以获得所需化合物,即使并未具体描述保护基团的使用也是如此。保护基团的引入和消除可以通过有机合成化学中常用的方法(例如参见“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版, John Wiley and Sons, inc., New York (1999))或类似方法来进行。

[0309] 方法1

[0310] 式(1c)的本发明化合物例如可以通过以下方法来制备:



[0312] 其中 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、V和Q如第1项中所定义,并且 LG^1 表示离去基团,其包括例如卤素原子和羟基。

[0313] 化合物(1b)可以以描述在例如Journal of Medicinal chemistry, 60(15): 6678-6692 (2017), Journal of Medicinal chemistry, 60(22): 9376-9392 (2017)等等中的已知方式或以与之类似的方式制备,或是市售的。

[0314] 步骤1-1

[0315] 化合物(1c)可以通过使下文的方法中制备的化合物(1a)与化合物(1b) (如羧酸化合物和酰氯化合物)在存在或不存在适当的缩合剂和/或适当的碱的情况下在适当的溶剂中反应来制备。

[0316] 本文中所用的碱包括胺,如三乙胺、二异丙基乙胺和吡啶;碱金属碳酸盐,如碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠;等等。其优选包括三乙胺、二异丙基乙胺和吡啶。

[0317] 本文中所用的缩合剂可以合适地选自有机合成化学中常用的缩合剂,其优选包括1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐和1-羟基苯并三唑。

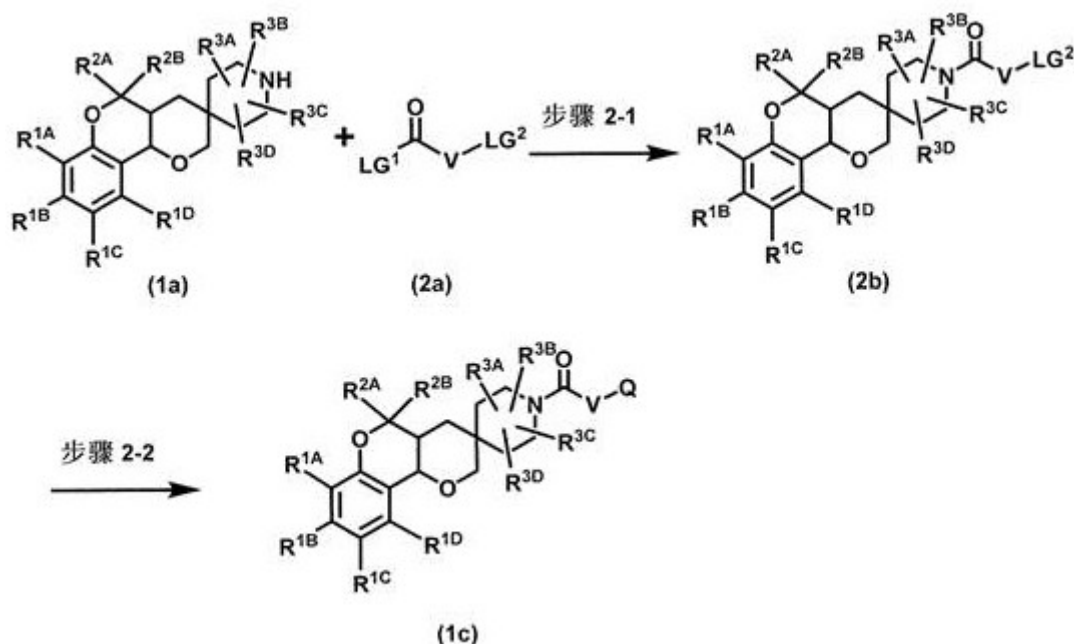
[0318] 本文中所用的溶剂不应受到限制,除非溶剂在本步骤的反应条件下发生反应,但是其包括例如醚溶剂,如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、甲基环戊基醚、茴香醚和1,4-二氧杂环己烷;芳族烃溶剂,如苯、甲苯、氯苯和二甲苯;酯溶剂,如乙酸乙酯和乙酸甲酯;非质子溶剂,如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、乙腈和二甲基亚砷;及其混合物。溶剂优选包括四氢呋喃、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺和乙腈。

[0319] 反应时间通常为5分钟至72小时、优选30分钟至24小时。

[0320] 反应温度通常为-78℃至200℃、优选-78℃至80℃。

[0321] 方法2

[0322] 式(1c)的本发明化合物例如还可以通过以下方法来制备:



[0323]

[0324] 其中R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、V和Q如第1项中所定义, LG¹如方法1中所定义, 并且LG²表示离去基团, 其包括例如卤素原子、甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基和三氟甲磺酰氧基。

[0325] 化合物(2a)可以以例如ACS chemical biology, 12(8): 2124-2131 (2017) 等等的已知方式或以与之类似的方式来制备, 或是市售的。

[0326] 步骤2-1

[0327] 化合物(2b)可以根据方法1中的步骤1-1中描述的方法或类似的方法由下文的方法中制备的化合物(1a)和化合物(2a)来制备。

[0328] 步骤2-2

[0329] 化合物(1c)可以通过使化合物(2b)和咪唑衍生物(QH)在存在或不存在适当的碱的情况下在适当的溶剂中反应来制备。

[0330] 本文中所用的碱包括例如有机碱, 如三乙胺、二异丙基乙胺、三丁胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、吡啶、二甲基氨基吡啶、甲基吡啶和N-甲基吗啉(NMM), 和无机碱, 如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化钾。其优选包括三乙胺、二异丙基乙胺和碳酸钾。

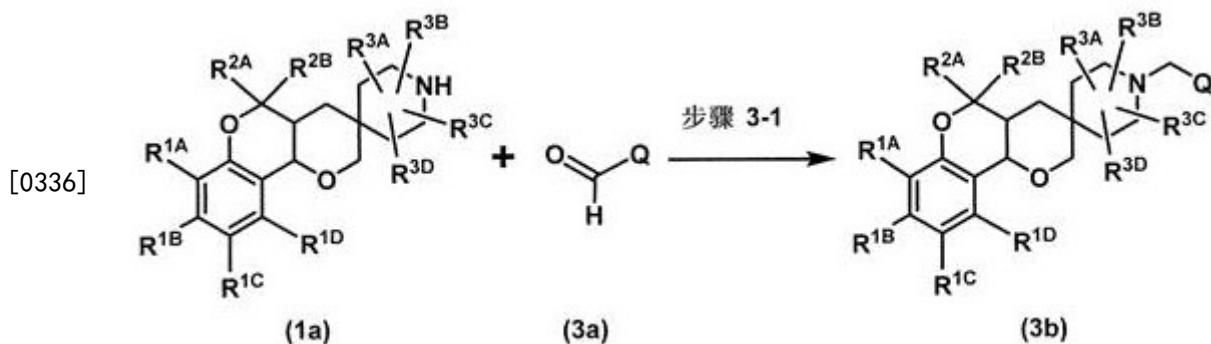
[0331] 本文中所用的溶剂不应受到限制, 除非溶剂在本步骤的反应条件下发生反应, 但是其包括例如醚溶剂, 如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、甲基环戊基醚、茴香醚、1,4-二氧杂环己烷; 芳族烃溶剂, 如苯、甲苯、氯苯和二甲苯; 酯溶剂, 如乙酸乙酯和乙酸甲酯; 非质子溶剂, 如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、乙腈和二甲基亚砷; 及其混合物。溶剂优选包括四氢呋喃、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺和乙腈。

[0332] 反应温度通常为-80℃至回流温度、优选25℃至90℃。

[0333] 反应时间通常为30分钟至48小时、优选6至12小时。

[0334] 方法3

[0335] 式(3b)的化合物例如可以通过以下方法来制备:



[0337] 其中 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 和Q如第1项中所定义。

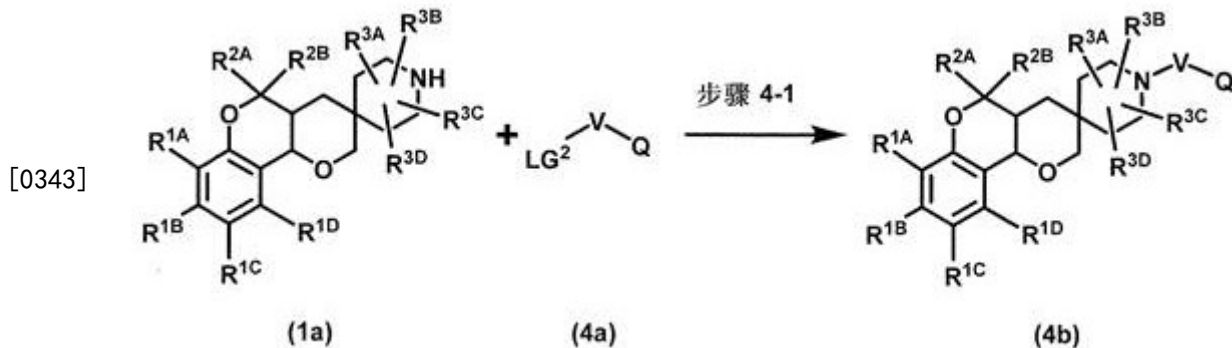
[0338] 化合物(3a)可以以例如RSC Advances, 4(76): 40561-40568 (2014), Journal of the American Chemical Society, 117(43): 10605-10613 (1995)等等中描述的已知方式或以与之类似的方式来制备,或是市售的。

[0339] 步骤3-1

[0340] 化合物(3b)可以以例如Journal of the American Chemical Society, 93(12): 2897-2904 (1971), Journal of Organic Chemistry, 37(10): 1673-1674 (1972), Journal of Organic Chemistry, 61(11): 3849-3862 (1996), Tetrahedron, 60: 7899-7906 (2004)等等中描述的已知方式或以与之类似的方式由化合物(1a)和化合物(3a)来制备。

[0341] 方法4

[0342] 式(4b)的化合物例如可以通过以下方法来制备:



[0344] 其中 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、V和Q如第1项中所定义,并且 LG^2 如方法2中所定义。

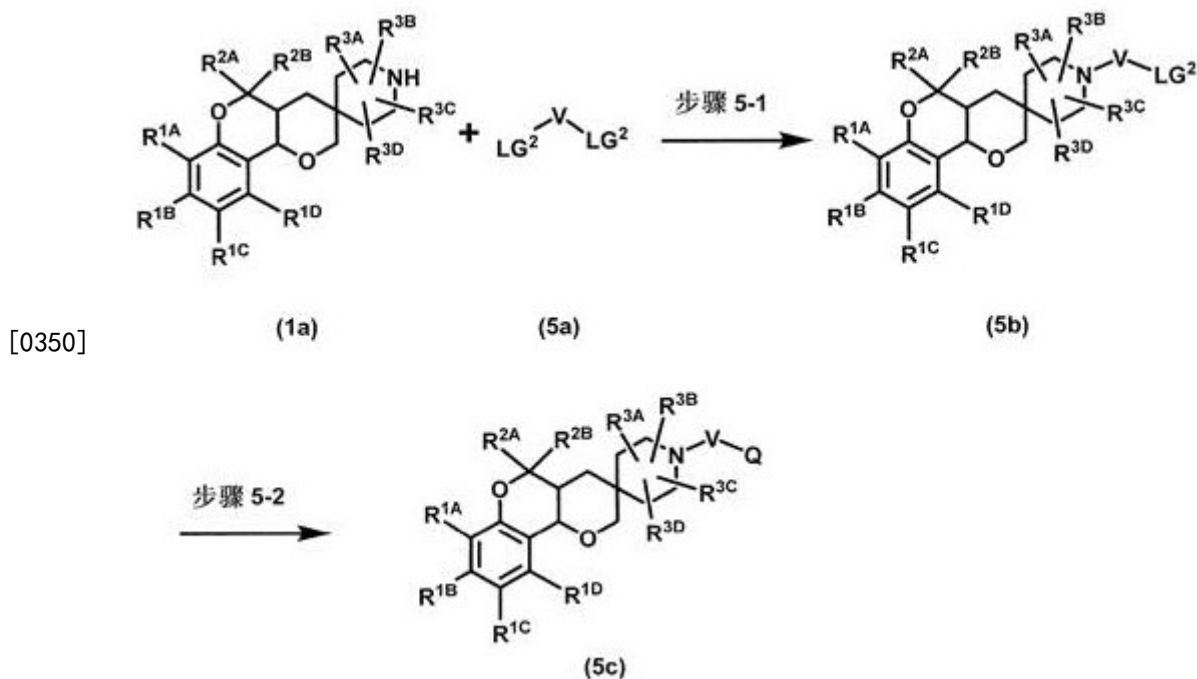
[0345] 化合物(4a)可以以例如Journal of Medicinal Chemistry, 39(19): 3806-3813 (1996), Advanced Synthesis & Catalysis, 356(9), 1955-1961 (2014)等等中描述的已知方式或以与之类似的方式来制备,或是市售的。

[0346] 步骤4-1

[0347] 化合物(4b)可以根据方法2中的步骤2-2中描述的方法或类似的方法由下文的方法中制备的化合物(1a)和化合物(4a)来制备。

[0348] 方法5

[0349] 式(5c)的化合物例如可以通过以下方法来制备:



[0351] 其中R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、V和Q如第1项中所定义,并且LG²独立地如方法2中所定义。

[0352] 化合物(5a)可以以例如Journal of Organic Chemistry, 25: 24-26 (1960)等等中描述的已知方式或以与之类似的方式来制备,或是市售的。

[0353] 步骤5-1

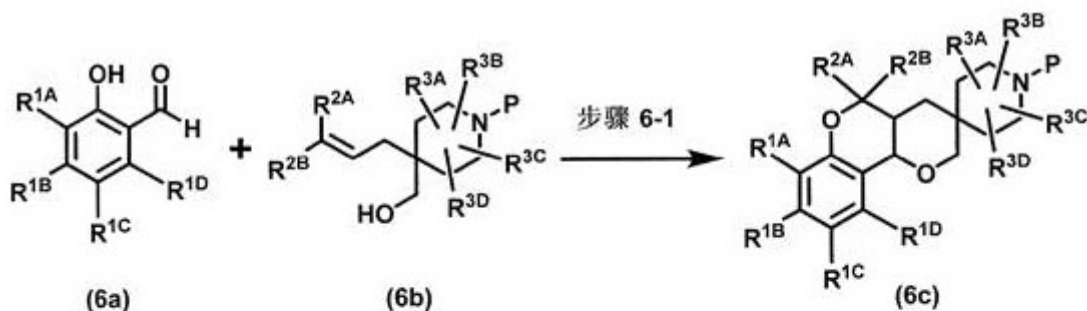
[0354] 化合物(5b)可以根据方法2中的步骤2-1中描述的方法或类似的方法由下文的方法中制备的化合物(1a)和化合物(5a)来制备。

[0355] 步骤5-2

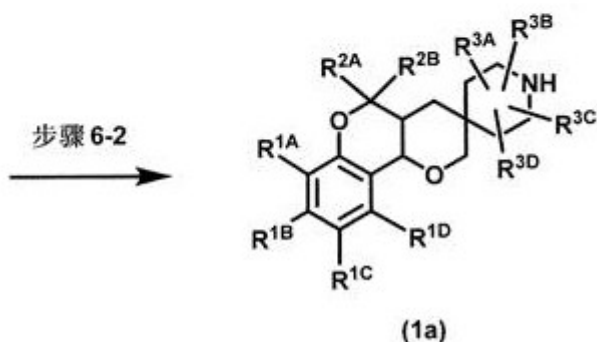
[0356] 化合物(5c)可以根据方法2中的步骤2-2中描述的方法或类似的方法由化合物(5b)和化合物Q来制备。

[0357] 方法6

[0358] 式(1a)的生产中间体例如可以通过以下方法来制备:



[0359]



[0360] 其中 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^{3D} 如第1项中所定义,并且P是氨基保护基团,其包括Protective Groups in Organic Synthesis(由Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts编著, John Wiley & Sons, Inc.发行(1999))中描述的氨基保护基团。

[0361] 步骤6-1

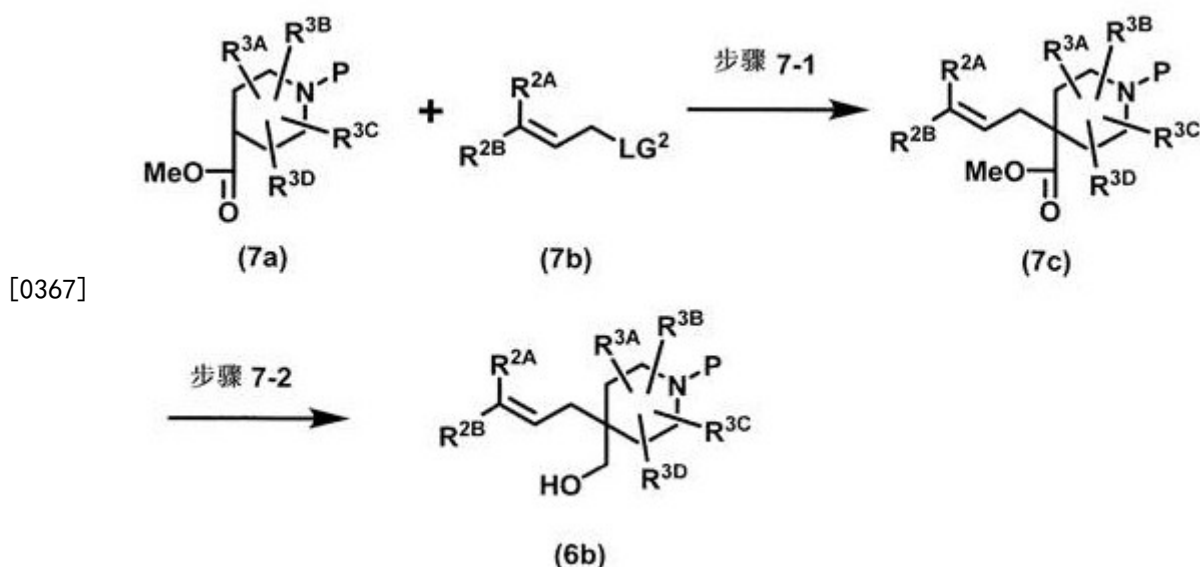
[0362] 化合物(6c)可以以例如Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (11): 1401-1404 (2002), Chemistry Letters, (10): 889-890 (1996), Journal of Organic Chemistry, 64(26): 9507-9511 (1999), Synthesis, 44 (23), 3579-3589 (2012), Tetrahedron Letters, 54(28), 3639-3642 (2013), Synlett, 26(15), 2151-2155 (2015), Organic Letters, 3(17), 2669-2672 (2001)等等中描述的已知方式或以与之类似的方式由市售化合物(6a)和下文所示方法中获得的化合物(6b)来制备。

[0363] 步骤6-2

[0364] 化合物(1a)可以通过将化合物(6c)中的保护基团P脱保护来制备。本步骤可以根据例如Protective Groups in Organic Synthesis(由Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts编著, John Wiley & Sons, Inc.发行(1999))来进行。

[0365] 方法7

[0366] 式(6b)的生产中间体例如可以通过以下方法来制备:



[0368] 其中R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}和R^{3D}如第1项中所定义,P如方法6中所定义,并且LG²如方法2中所定义。

[0369] 步骤7-1

[0370] 化合物(7c)可以以例如Journal of the American Chemical Society, 137 (46): 14590-14593 (2015), European Journal of Medicinal Chemistry, 45(7): 2827-2840 (2010), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(14): 3675-3678 (2004), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(13): 2167-2172 (2003), Synthesis, (20): 3241-3246 (2011), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(22): 6375-6378 (2010) 等等中描述的已知方式或以与之类似的方式由市售化合物(7a)和市售化合物(7b)来制备。

[0371] 步骤7-2

[0372] 化合物(6b)可以以例如Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25(22): 5032-5035 (2015), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(17): 4453-4459 (2004), Angewandte Chemie, International Edition, 56(4), 1152-1157 (2017), Tetrahedron Letters, 51(49), 6415-6417 (2010), Organic Process Research & Development, 17(2): 257-264 (2013) 等等中描述的已知方式或以与之类似的方式由化合物(7c)来制备。

[0373] 可以通过合适地组合上述方法来给出在所需位置处具有所需取代基的本发明化合物。上述方法中的中间体和所需化合物可以通过通常用于有机化学的提纯方法来分离/提纯,例如过滤、萃取、洗涤、干燥、浓缩、结晶、各种色谱法等等,或其组合。一些中间体可以不经任何提纯用于下一步骤。

[0374] 上述方法中的起始化合物或中间体可以以盐形式(如盐酸盐),或直接以游离形式存在,取决于反应条件等等。如果需要使用呈盐形式的起始化合物的或中间体的游离形式,则盐形式可以溶解或悬浮在适当的溶剂中并用碱(如碳酸氢钠水溶液)或酸来中和以转化成其游离形式。

[0375] 式(1)的化合物或其可药用盐有时可以以互变异构体(如酮-烯醇形式)、区域异

构体、几何异构体或光学异构体形式存在。所有这些可能的异构体及其任意混合比的混合物也包括在本发明中。

[0376] 光学异构体可以通过已知的分离步骤(如采用光学活性柱的方法和分级结晶法)在上述方法的适当步骤中进行拆分。此外,可以使用光学活性起始材料。

[0377] 如果式(1)的化合物应当以盐形式获得或当式(1)的化合物以盐形式获得时,其可以不经进一步反应而提纯,并且当其以游离形式获得时,其可以溶解或悬浮在适当的有机溶剂中,并可以向其中添加酸或碱以形成盐。式(1)的化合物或其可药用盐有时可以以与水或各种溶剂的溶剂合物形式存在。此类溶剂合物也包括在本发明中。

[0378] 本文中所用的“治疗”是指将本发明的有效成分施用于由医生诊断为疾病发病的人(即患者)。

[0379] 本发明的化合物可以直接经口或胃肠外施用,或作为合适的药物制剂施用。剂型包括例如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、液剂、混悬剂、注射剂、贴剂、泥甬剂等等,但不限于此。药物制剂通过常用方法使用可药用添加剂来制备。

[0380] 作为添加剂,根据目的,可以使用赋形剂、崩解剂、结合剂、流化剂、润滑剂、包衣剂、增溶剂、增溶辅助剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、甜味剂、香料等等。本文中使用的添加剂包括例如乳糖、甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、玉米淀粉、部分预凝胶化淀粉、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、丙二醇、氧化钛、滑石等等。

[0381] 应当将给药途径选择为治疗最有效的途径,其包括经口给药和胃肠外给药,如静脉注射、擦抹、吸入和滴眼。优选的是经口给药。剂型包括例如片剂和注射剂,且优选片剂。药物组合物的剂量及其给药频率可以取决于给药途径,和患者的疾病、症状、年龄、体重等等,因此不能一概而论。通常,本发明化合物可以以大约0.0001-大约5000毫克/天、优选大约0.001-大约1000毫克/天、更优选大约0.1-大约500毫克、特别优选大约1-大约300毫克施用于成人,其可以一天一次或一天几次,优选一天一次至三次施用。

[0382] 本发明的化合物可以与不同的药物一起使用或组合使用,以增强效果和/或减少副作用。可以与本发明化合物一起使用或组合使用的不同药物包括例如抗癌烷化剂、抗癌抗代谢剂、抗癌抗生素、植物来源的抗癌剂、抗癌铂配合物、抗癌喜树碱衍生物、抗癌酪氨酸激酶抑制剂、抗癌丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗癌磷脂激酶抑制剂、抗癌单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物,或其可药用盐。更详细地,其包括例如氮胞苷、伏立诺他、地西他滨、罗米地辛、伊达比星、柔红霉素、阿霉素、依诺他滨、阿糖胞苷、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、依托泊苷、异环磷酰胺、环磷酰胺、达卡巴嗪、替莫唑胺、尼莫司汀、白消安、丙卡巴肼、美法仑、雷莫司汀、全反式维甲酸、他米巴罗汀、顺铂、卡铂、奥沙利铂、依立替康、博来霉素、丝裂霉素C、氨甲蝶呤、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、他莫昔芬、噻替派、替加氟、氟尿嘧啶、依维莫司、替西罗莫司、吉非替尼、厄洛替尼、伊马替尼、克唑替尼、奥希替尼、阿法替尼、达沙替尼、博舒替尼、凡德他尼、舒尼替尼、阿昔替尼、帕唑帕尼、乐伐替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、依鲁替尼、赛立替尼、阿来替尼、托法替尼、巴瑞克替尼、鲁索替尼、奥拉帕尼、索拉非尼、维罗非尼、达拉非尼、曲美替尼、帕博西尼、硼替佐米、卡非佐米、利妥昔单抗、西妥昔单抗、曲妥珠单抗、贝伐单抗、帕尼单抗、纳武单抗、阿妥珠单

抗、莫加替珠单抗、阿仑单抗、奥法木单抗、伊匹单抗、雷莫芦单抗、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)和伊珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)。此外,可以与本发明化合物一起使用的上述不同药物也可以是细胞药物。一起使用的细胞药物包括例如CAR-T细胞。更详细地,其包括例如替沙仑赛(tisagenlecleucel)和axicabtagene ciloleucel。

[0383] 本发明化合物和一起使用的不同药物的给药间隔不应受到限制。它们可以同时施用于有此需要的对象,或可以间隔一段时间施用。此外,本发明化合物和不同的药物可以混合作为组合药物。一起使用的不同药物的剂量可以根据临床使用剂量来合适地确定。本发明化合物和一起使用的不同药物的混合比可以根据需要治疗的对象、给药途径和对象的疾病、症状、组合等等来合适地确定。当需要治疗的对象是人类时,一起使用的不同药物可以例如以每一份本发明化合物0.01-100重量份的剂量使用。

[0384] 本文中所用的保护基团、缩合剂等等有时以基于IUPAC-IUB的缩写显示,其常规用于本技术领域。然而,本文中的化合物名称不应总是基于IUPAC命名法体系。

实施例

[0385] 通过参照参考实施例、实施例和测试在下文中更详细地解释了本发明;然而,本发明的技术范围不应限于此。参考实施例和实施例中使用的化合物名称不应总是基于IUPAC命名法体系。

[0386] 在本说明书中,有时使用下文所示的缩写。

[0387] Hex:己烷

[0388] IPA:异丙醇

[0389] THF:四氢呋喃

[0390] TFA:三氟乙酸

[0391] MeCN:乙腈

[0392] Me:甲基

[0393] Et:乙基

[0394] Pr:丙基

[0395] Ph:苯基

[0396] Boc:叔丁氧基羰基。

[0397] 用JEOL JNM-AL系列AL400获得用于识别化合物的NMR数据。

[0398] NMR中使用的符号表示以下含义:s为单峰,d为二重峰,dd为双二重峰,t为三重峰,td为三双重峰,q为四重峰,m为多重峰,br为宽峰,brs为宽单峰,brm为宽多重峰,J为耦合常数。

[0399] 用于识别化合物的LC/MS的分析条件如下所示。质谱值[MS (m/z)]以[M+H]⁺或[M+2H]²⁺显示,保留时间显示为Rt(分钟)。

[0400] LC/MS分析方法(条件1):

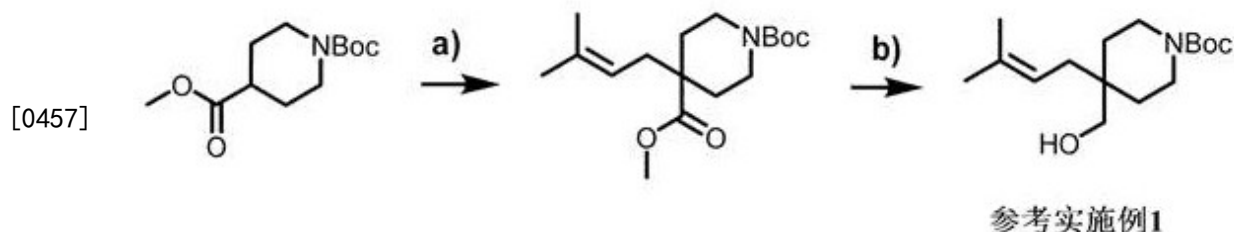
[0401] 检测设备:ACQUITYTM SQ检测器(Waters Corporation)

[0402] HPLC:ACQUITYTM UPLC系统

[0403] 柱:Waters ACQUITYTM UPLC BEH C18 (1.7 μm, 2.1 mm × 30 mm)

- [0404] 溶剂:A: 0.06%甲酸/H₂O,B: 0.06%甲酸/MeCN
- [0405] 梯度条件:0.0至1.3分钟线性梯度,从B 2%至B 96%
- [0406] 流量:0.8 mL/min
- [0407] UV:220 nm和254 nm。
- [0408] LC/MS分析方法(条件2):
- [0409] LCMS-2020系统(Shimadzu Corporation)
- [0410] 柱:KinetexTM 1.7 μ m Minibore柱, C18 (30 mm $\times$ 2.1 mm)
- [0411] 溶剂:A: 0.05% TFA/H₂O,B: MeCN
- [0412] 梯度条件:0.0至1.7分钟线性梯度,从B 10%至B 99%,1.9分钟B 99%
- [0413] 流量:0.50 mL/min
- [0414] UV:220 nm和254 nm。
- [0415] 在以下条件下分析本发明化合物及其合成中间体的光学活性。
- [0416] 用于光学拆分的HPLC系统
- [0417] 泵:LC-20AD(Shimadzu Corporation)
- [0418] 检测器:SPD-20A(Shimadzu Corporation)
- [0419] 泵:SIL-20A(Shimadzu Corporation)。
- [0420] 条件A
- [0421] 柱:CHIRALPAK IE
- [0422] 尺寸:0.46 cm I.D. $\times$ 25 cm L
- [0423] 流动相:n-Hex/EtOH/i-PrNH₂ = 90/10/0.1 <v/v>
- [0424] 流量:1.0 mL/min
- [0425] 温度:40℃
- [0426] 波长:287 nm。
- [0427] 条件B
- [0428] 柱:CHIRALPAK IE
- [0429] 尺寸:0.46 cm I.D. $\times$ 25 cm L
- [0430] 流动相:n-Hex/IPA/i-PrNH₂ = 80/20/0.1 <v/v>
- [0431] 流量:1.0 mL/min
- [0432] 温度:40℃
- [0433] 波长:285 nm。
- [0434] 条件C
- [0435] 柱:CHIRALPAK IE
- [0436] 尺寸:0.46 cm I.D. $\times$ 25 cm L
- [0437] 流动相:MeOH/i-PrNH₂ = 100/0.1 <v/v>
- [0438] 流量:1.0 mL/min
- [0439] 温度:40℃
- [0440] 波长:280 nm。
- [0441] 条件D
- [0442] 柱:CHIRALPAK AD-H

- [0443] 尺寸:0.46 cm I.D. × 25 cm L
 [0444] 流动相:n-Hex/IPA/EtOH/i-PrNH₂ = 85/5/10/0.1 <v/v>
 [0445] 流量:1.0 mL/min
 [0446] 温度:40℃
 [0447] 波长:280 nm。
 [0448] 条件E
 [0449] 柱:CHIRALPAK AD-H
 [0450] 尺寸:0.46 cm I.D. × 25 cm L
 [0451] 流动相:MeOH/Et₂NH = 100/0.1 <v/v>
 [0452] 流量:1.0 mL/min
 [0453] 温度:40℃
 [0454] 波长:280 nm。
 [0455] 参考实施例1
 [0456] 4-(羟甲基)-4-(3-甲基丁-2-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



- [0458] a) 制备 4-(3-甲基丁-2-烯-1-基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯
 [0459] 在-78℃下向哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯(69.0克)在四氢呋喃(700毫升)中的溶液中逐滴添加1摩尔/升的双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(326毫升),并将该反应混合物在该温度下搅拌1小时。将该反应混合物升温至-20℃,并在该温度下搅拌1小时。在-78℃下向该反应混合物中逐滴添加1-溴-3-甲基-2-丁烯(42.6毫升)。将该反应混合物升温至-20℃,并在该温度下搅拌3小时。将该反应混合物升温至室温并搅拌整夜。反应完成后,向该反应混合物中加入氯化铵水溶液。随后,向其中加入水和乙酸乙酯。在分液漏斗中将该混合物分离为乙酸乙酯层和水层。所获得的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。在真空中除去溶剂,所获得的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)提纯以获得标题化合物(69.0克)。
 [0460] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.01 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.87-3.72 (2H, m), 3.68 (3H, s), 2.86 (2H, dd, J = 2.7, 11.4 Hz), 2.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.06 (2H, d, J = 14.2 Hz), 1.69 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.43-1.34 (2H, m)。
 [0461] LC-MS (条件1); [M+H]⁺ 312.3/Rt (min.) 1.24。
 [0462] b) 制备 4-(羟甲基)-4-(3-甲基丁-2-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(参考实施例1)
 [0463] 在-78℃下向氢化铝锂(9.25克)在四氢呋喃(700毫升)中的溶液中逐滴添加步骤a)中获得的4-(3-甲基丁-2-烯-1-基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯(69.0克)在四氢呋喃(300毫升)中的溶液。将该反应混合物在该温度下搅拌1小时。将该反应混合物在氮气

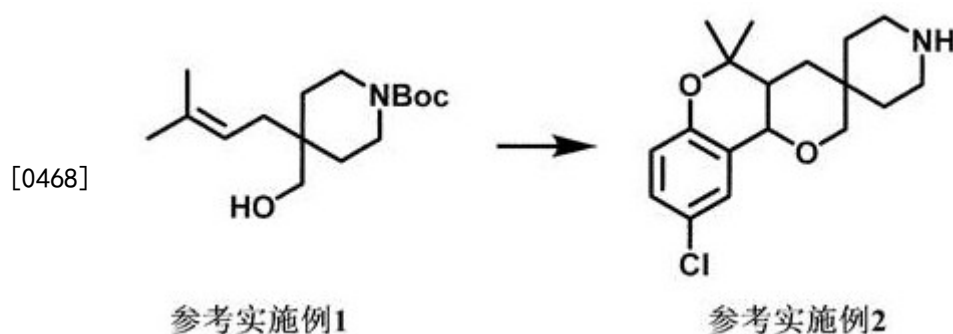
气氛下在-20℃下搅拌5小时。反应完成后,在0℃下向该反应混合物中添加饱和硫酸钠水溶液。将该混合物在室温下搅拌1小时,并经硫酸镁干燥。该反应混合物用硅藻土过滤,并在真空中除去滤液的溶剂。所获得的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)提纯以获得参考实施例1(58.0克)。

[0464] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 5.17 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.48-3.41 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.38-3.31 (2H, m), 2.09 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 1.73 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.51-1.37 (4H, m), 1.46 (9H, s)。

[0465] LC-MS (条件1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.3/ R_t (min.) 1.08。

[0466] 参考实施例2

[0467] (4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并呋喃]和(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并呋喃]的外消旋物



[0469] 在0℃下向参考实施例1(69.0克)在二氯甲烷(1000毫升)中的溶液中添加5-氯-2-羟基苯甲醛(48.0克)、原甲酸三甲酯(100毫升),并随后添加对甲苯磺酸一水合物(1.90克),并将该反应混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌5小时。在真空中除去溶剂,并在0℃下向所获得的残余物中添加在乙酸乙酯(300毫升)中的4摩尔/升的盐酸。将该混合物在0℃下搅拌1小时。在真空中除去溶剂,并且所获得的残余物通过胺硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)提纯以获得参考实施例2的外消旋物(61.5克)。

[0470] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.38 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.31 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 2.90-2.86 (3H, m), 2.81-2.77 (1H, m), 1.91-1.80 (3H, m), 1.57-1.53 (1H, m), 1.39-1.37 (2H, m), 1.38 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.11-1.05 (1H, m)。

[0471] LC-MS (条件1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.2/ R_t (min.) 0.77。

[0472] 光学拆分所获得的参考实施例2以获得参考实施例3和参考实施例4,其是参考实施例2的光学活性化合物。

[0473] 参考实施例3:

[0474] 条件A; R_t (min.) = 10.35

[0475] LC-MS (条件1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.2/ R_t (min.) 0.77。

[0476] 参考实施例4:

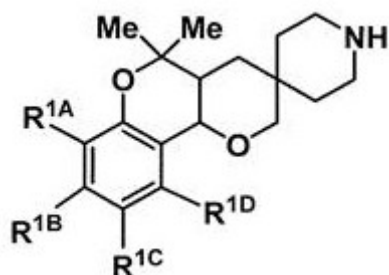
[0477] 条件A; R_t (min.) = 12.07

[0478] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 322.2/Rt (min.) 0.77。

[0479] 参考实施例5-15

[0480] 以参考实施例2的方式由各自相应的起始化合物制备下表中显示的参考实施例5至15。

[0481]



[0482]

参考实施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	外消旋 或 手性	Rt (min) (条件)	LC-MS (条件I) [M+H] ⁺ /Rt (min)
5	Cl	H	H	H	外消旋	-	322.5/0.72
6	Br	H	H	H	外消旋	-	366.2/0.74
7	H	Cl	H	H	外消旋	-	322.5/0.75
8	H	Cl	H	H	手性	8.09 (条件C)	322.5/0.74
9	H	Cl	H	H	手性	11.27 (条件C)	322.5/0.76
10	H	Br	H	H	外消旋	-	366.2/0.77
11	H	H	F	H	外消旋	-	306.5/0.65
12	H	H	F	H	手性	6.07 (条件B)	306.5/0.63
13	H	H	F	H	手性	7.35 (条件B)	306.5/0.65
14	H	H	Br	H	外消旋	-	366.2/0.75
15	H	H	N ₃	H	外消旋	-	329.3/0.78

[0483] 下面显示上表中所示参考实施例5、6、7、10、11和14的NMR数据。

[0484] 参考实施例5

[0485] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 7.3, 7.9 Hz), 4.17 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.94 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.34-3.27 (1H, m), 2.69-2.58 (4H, m), 1.82-1.74 (2H, m), 1.55-1.51 (1H, m), 1.41-1.37 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.24-1.22 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.10-1.06 (1H, m)。

[0486] 参考实施例6

[0487] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 7.6, 7.9 Hz), 4.18 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.94 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.29 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.65-2.60 (4H, m), 1.81-1.76 (2H, m), 1.54-1.51 (1H, m), 1.43-1.38 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.24-1.21 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.15-1.10 (1H, m)。

[0488] 参考实施例7

[0489] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.88 (1H, d, J =

8.4 Hz), 6.80 (1H, s), 4.14-4.07 (2H, m), 3.32 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.90-2.80 (4H, m), 1.93-1.82 (2H, m), 1.58-1.51 (1H, m), 1.38-1.34 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.27-1.19 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.12-1.06 (1H, m)。

[0490] 参考实施例10

[0491] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 4.09 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.94 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.28 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.64-2.57 (4H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.54-1.50 (1H, m), 1.40-1.35 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.22-1.21 (2H, m), 1.13 (3H, s), 1.11-1.04 (1H, m)。

[0492] 参考实施例11

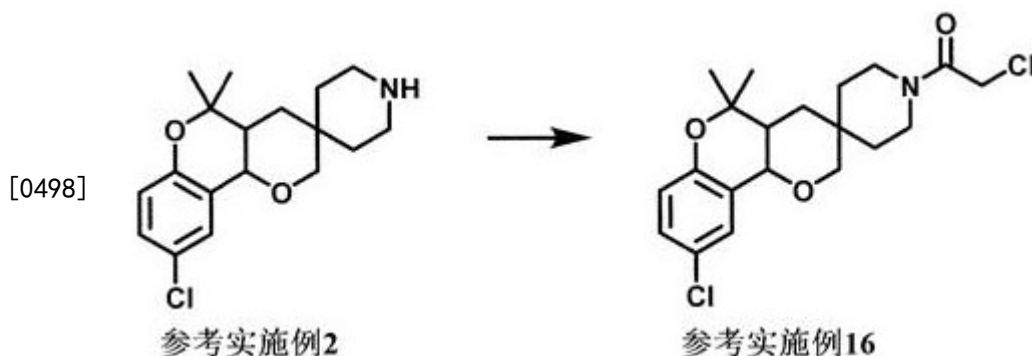
[0493] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.03-6.94 (2H, m), 6.74-6.70 (1H, m), 4.12 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.95 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.27 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.64-2.57 (4H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.54-1.51 (1H, m), 1.41-1.37 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.22-1.21 (2H, m), 1.13 (3H, s), 1.07-1.04 (1H, m)。

[0494] 参考实施例14

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.14 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.95 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.28 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.64-2.57 (4H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 1.54-1.50 (1H, m), 1.40-1.35 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.22-1.21 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.11-1.04 (1H, m)。

[0496] 参考实施例16

[0497] 1-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]-2-氯乙-1-酮和1-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]-2-氯乙-1-酮的外消旋物



[0499] 在0℃下向参考实施例2 (2.00克) 在四氢呋喃 (150毫升) 中的溶液中添加碳酸钾 (4.30克), 并随后添加氯乙酰氯 (0.7毫升), 并将该反应混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌2小时。该反应混合物用硅藻土过滤, 并在真空中除去溶剂。所获得的残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 提纯以获得参考实施例16 (2.05克)。

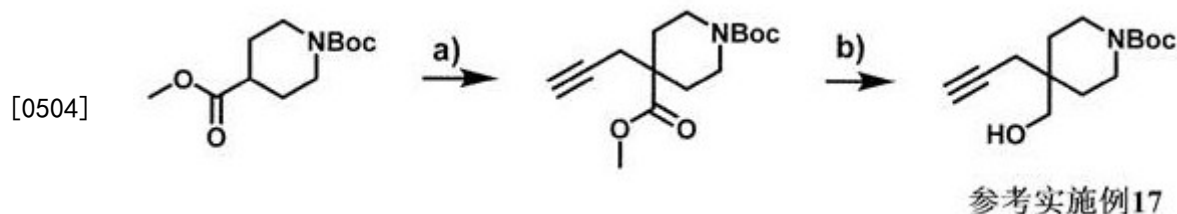
[0500] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.12-4.05 (4H, m), 3.85-3.76 (1H, m), 3.60-3.36 (4H, m),

1.90-1.84 (2H, m), 1.79-1.74 (1H, m), 1.66-1.57 (1H, m), 1.49-1.40 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.15-1.10 (1H, m)。

[0501] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 398.2/Rt (min.) 1.17。

[0502] 参考实施例17

[0503] 4-(羟甲基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0505] a) 制备4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯

[0506] 将哌啶-1,4-二甲酸1-叔丁基4-甲基酯(1.00克)在THF(24.0毫升)中的溶液冷却至-78℃。向冷却的溶液中添加在THF(8.22毫升)中的1.0摩尔/升六甲基二硅基氨基钠,并将该反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,随后在-18℃下搅拌45分钟。将该反应混合物冷却至-78℃,随后向其中逐滴添加炔丙基溴(0.62毫升)。将该反应混合物从-78℃逐渐升温至-20℃,并随后向其中添加饱和氯化铵水溶液。该混合物用乙酸乙酯萃取两遍,所获得的有机层经无水硫酸钠干燥。将该混合物过滤,并在真空中除去滤液的溶剂。所获得的残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)提纯以获得标题化合物(982毫克)。

[0507] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 282.3/Rt (min.) 1.02。

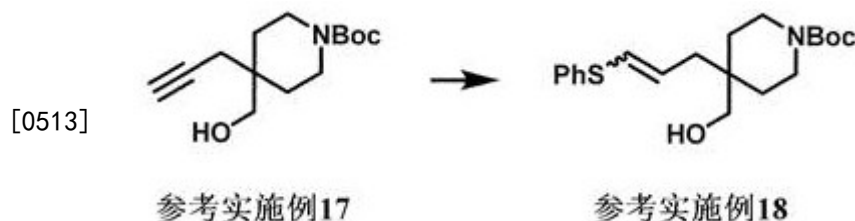
[0508] b) 制备4-(羟甲基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(参考实施例17)

[0509] 将步骤a)中获得的化合物(928毫克)在甲醇(8.2毫升)与THF(8.2毫升)的混合物中的溶液加热至55℃。向加热的溶液中添加硼氢化钠(449毫克),并将该反应混合物搅拌1小时。向其中加入另外的硼氢化钠(449毫克),并将该反应混合物搅拌3小时。反应溶液用水稀释。该混合物用乙酸乙酯萃取三遍,所获得的有机层经无水硫酸钠干燥。将该混合物过滤,并在真空中除去滤液的溶剂。所获得的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)提纯以获得参考实施例17(515毫克)。

[0510] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 254.3/Rt (min.) 0.84。

[0511] 参考实施例18

[0512] 4-(羟甲基)-4-[(2E)-3-(苯硫基)丙-2-烯-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯和4-(羟甲基)-4-[(2Z)-3-(苯硫基)丙-2-烯-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯的混合物

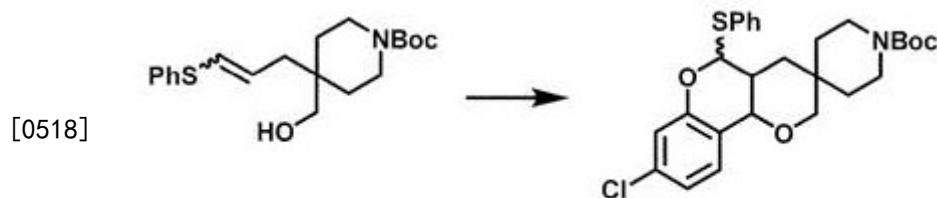


[0514] 将参考实施例17(515毫克)、偶氮二异丁腈(100毫克)和苯硫酚(207微升)在甲苯(10毫升)中的溶液在氮气气氛下在80℃下搅拌1小时。在真空中浓缩反应溶液,所获得的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)提纯以获得参考实施例18(498毫克)。

[0515] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 364.3/Rt (min.) 1.17。

[0516] 参考实施例19

[0517] (4'aS,10'bS)-8'-氯-5'-(苯硫基)-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-甲酸叔丁基酯和(4'aR,10'bR)-8'-氯-5'-(苯硫基)-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-甲酸叔丁基酯的外消旋物



参考实施例18

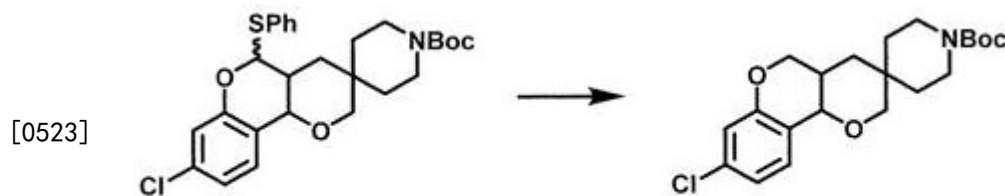
参考实施例19

[0519] 将参考实施例18(479毫克)、原甲酸三甲酯(288微升)和对甲苯磺酸一水合物(12.5毫克)在二氯甲烷(6.6毫升)中的溶液在0℃下搅拌,向其中添加4-氯-2-羟基苯甲醛(411毫克),并将该混合物在室温下搅拌整夜。在真空中浓缩反应溶液,所获得的残余物通过氨基柱色谱法(氯仿)提纯以获得参考实施例19(691毫克)。

[0520] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 446.3/Rt (min.) 1.45。

[0521] 参考实施例20

[0522] (4'aS,10'bR)-8'-氯-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-甲酸叔丁基酯和(4'aR,10'bS)-8'-氯-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-甲酸叔丁基酯的外消旋物



参考实施例19

参考实施例20

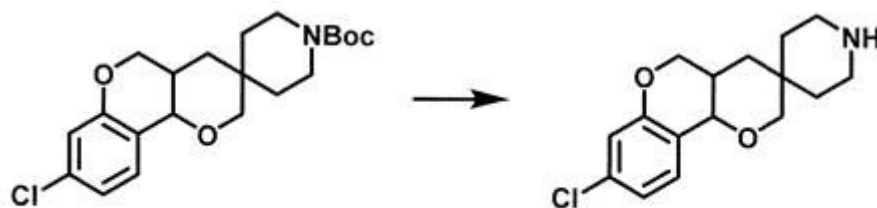
[0524] 将参考实施例19(309毫克)、偶氮二异丁腈(10毫克)和三丁基锡氢化物(489微升)在甲苯(6.2毫升)中的溶液在氮气气氛下在100℃下搅拌1小时。在真空中浓缩反应溶液,所获得的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)提纯以获得参考实施例20(167毫克)。

[0525] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 338.3/Rt (min.) 1.35。

[0526] 参考实施例21

[0527] (4'aR,10'bS)-8'-氯-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]和(4'aS,10'bR)-8'-氯-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]的外消旋物

[0528]



参考实施例20

参考实施例21

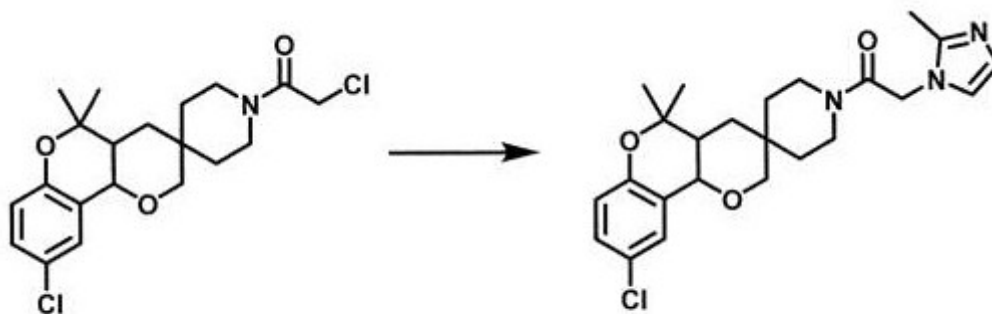
[0529] 将参考实施例20 (167毫克) 在4摩尔/升的盐酸/二氧杂环己烷 (1.7毫升) 中的溶液在70℃下搅拌30分钟。在真空中浓缩反应溶液, 所获得的残余物通过氨基柱色谱法 (氯仿/甲醇) 提纯以获得参考实施例21 (105毫克)。

[0530] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 294.3/Rt (min.) 0.70。

[0531] 实施例1

[0532] 1-[(4'aS,10'bS)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙-1-酮和1-[(4'aR,10'bR)-9'-氯-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]-1-基]-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙-1-酮的外消旋物

[0533]



参考实施例16

实施例1

[0534] 向参考实施例16 (2.0克) 在四氢呋喃 (50毫升) 中的溶液中添加碳酸钾 (4.0克) 和 2-甲基-1H-咪唑 (1.53克), 并将该反应混合物在60℃下搅拌2小时。反应溶液用硅藻土过滤, 并在真空中除去溶剂, 所获得的残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 提纯以获得实施例1 (2.05克)。

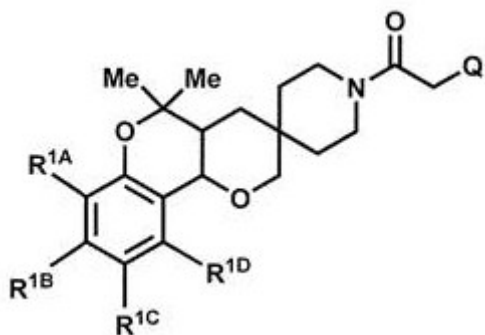
[0535] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97-6.90 (1H, m), 6.83-6.75 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.65 (2H, s), 4.11-4.06 (2H, m), 3.85-3.76 (1H, m), 3.47-3.36 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.90-1.70 (4H, m), 1.60-1.50 (1H, m), 1.43-1.37 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.15-1.10 (1H, m)。

[0536] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 443.9/Rt (min.) 0.79。

[0537] 实施例2-17

[0538] 以参考实施例16和实施例1的方式由各自相应的起始化合物制备下表中显示的实施例2-17。

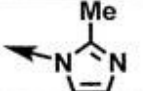
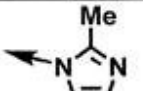
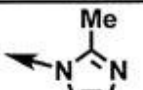
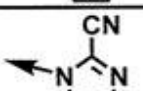
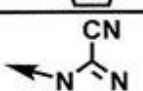
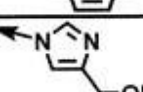
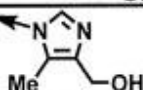
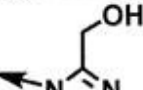
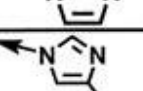
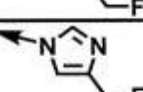
[0539]



[0540]

实施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	外消旋 或 手性	起始化合物	LC-MS (条件 1): [M+H] ⁺ /Rt (min)
2	H	H	F	H		外消旋	参考实施例 11	428.2/0.73
3	H	H	Cl	H		手性	参考实施例 3	443.9/0.79
4	H	H	Cl	H		手性	参考实施例 4	443.9/0.79
5	H	Cl	H	H		外消旋	参考实施例 7	444.0/0.83
6	Cl	H	H	H		外消旋	参考实施例 5	444.0/0.78
7	H	H	Br	H		外消旋	参考实施例 14	488.0/0.82

[0541]

8	H	Br	H	H		外消旋	参考实施例 10	488.0/0.83
9	Br	H	H	H		外消旋	参考实施例 6	488.0/0.81
10	H	H	N ₃	H		外消旋	参考实施例 15	451.0/0.75
11	H	H	N ₃	H		外消旋	参考实施例 15	462.4/1.09
12	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	455.3/1.12
13	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	460.6/0.75
14	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	474.0/0.76
15	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	460.0/0.78
16	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	462.0/0.85
17	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	498.4/1.15

[0542] 下面显示了上表中所示的实施例2和7的NMR数据。

[0543] 实施例2

[0544] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.08-6.95 (2H, m), 6.90-6.86 (1H, m), 6.79-6.69 (1H, m), 6.66 (1H, m), 4.89 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.00 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.50-3.30 (5H, m), 2.12 (3H, s), 1.86-1.83 (1H, m), 1.74-1.66 (2H, m), 1.64-1.50 (1H, m), 1.40-1.33 (2H, m), 1.35-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.17-1.13 (1H, m), 1.13 (3H, s)。

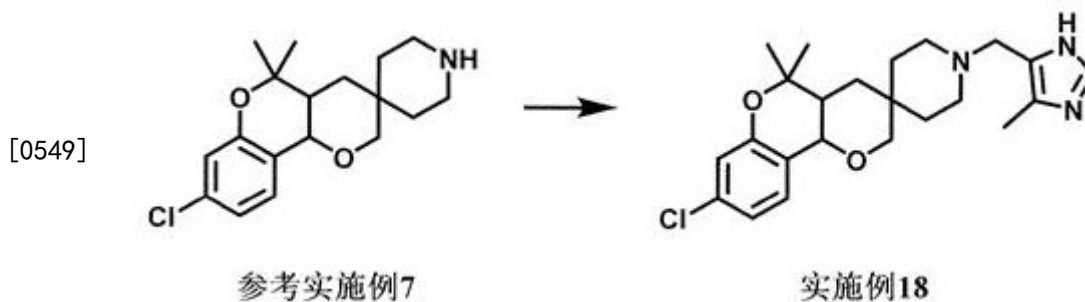
[0545] 实施例7

[0546] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.39 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, s), 6.72-6.66 (2H, m), 4.90-4.88 (2H, m), 4.19 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.01 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.50-3.36 (5H, m), 2.12 (3H, s), 1.86-1.83 (1H, m), 1.76-1.66 (2H, m), 1.64-1.53 (1H, m), 1.40-1.33 (2H, m), 1.36-1.31 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.18-1.13 (1H, m), 1.14 (3H, s)。

[0547] 实施例18

[0548] (4'aR,10'bR)-8'-氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]和(4'aS,10'bS)-8'-

氯-5',5'-二甲基-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]的外消旋物



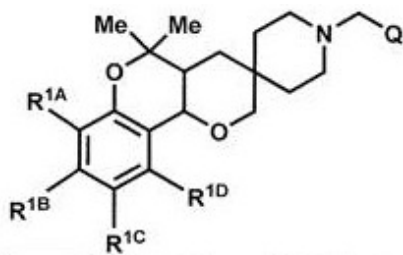
[0550] 在0℃下,向参考实施例7(200毫克)在四氢呋喃(10毫升)中的溶液中添加4-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(137毫克),并随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(397毫克),并将该反应混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌2小时。向该反应混合物中加入水和饱和碳酸钠,并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并随后在真空中浓缩。所获得的残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)提纯以获得实施例18(49毫克)。

[0551] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 11.61 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.77 (1H, s), 4.11 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.34-3.26 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.31-2.22 (4H, m), 2.11-2.03 (1H, m), 1.71-1.67 (2H, m), 1.60-1.56 (1H, m), 1.49-1.44 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.08 (2H, m)。

[0552] LC-MS (条件1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.7/ R_t (min.) 0.59。

[0553] 实施例19-37

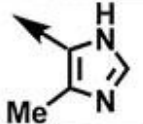
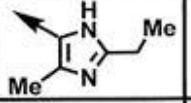
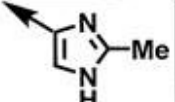
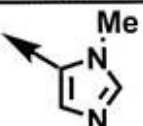
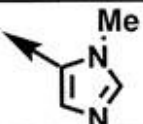
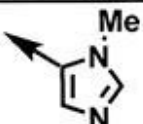
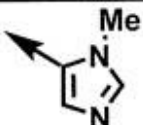
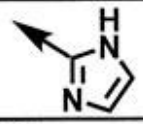
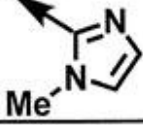
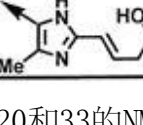
[0554] 以实施例18的方式由各自相应的起始化合物制备下表中所示的实施例19-37。



[0555]

实施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	外消旋 或 手性	起始化合物	LC-MS (条件I): [M+H] ⁺ /Rt (min)
19	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 8	416.3/0.60
20	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 9	416.3/0.59
21	H	H	F	H		外消旋	参考实施例 11	400.4/0.61
22	H	H	F	H		手性	参考实施例 12	400.3/0.60
23	H	H	F	H		手性	参考实施例 13	400.3/0.61
24	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	416.0/0.60
25	H	H	Cl	H		手性	参考实施例 3	416.0/0.61
26	H	H	Cl	H		手性	参考实施例 4	416.1/0.60

[0556]

27	Cl	H	H	H		外消旋	参考实施例 5	416.4/0.66
28	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	444.3/0.66
29	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	402.3/0.75
30	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	416.3/0.70
31	H	H	F	H		外消旋	参考实施例 11	400.4/0.55
32	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	416.6/0.57
33	H	Cl	H	H		外消旋	参考实施例 7	416.6/0.93
34	Cl	H	H	H		外消旋	参考实施例 5	416.3/0.62
35	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	402.0/0.70
36	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	416.0/0.77
37	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 9	486.4/0.65

[0557] 下面显示了上表中所示的实施例20和33的NMR数据。

[0558] 实施例20

[0559] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 11.61 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.77 (1H, s), 4.11 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.34-3.26 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.31-2.22 (4H, m), 2.11-2.03 (1H, m), 1.71-1.67 (2H, m), 1.60-1.56 (1H, m), 1.49-1.44 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.08 (2H, m)。

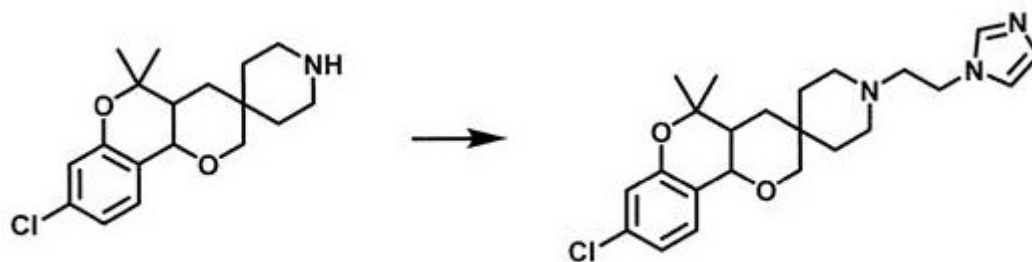
[0560] 实施例33

[0561] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.50 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.71 (1H, s), 4.12 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.58 (3H, m), 3.44-3.30 (2H, m), 2.39-2.20 (4H, m), 1.74-1.70 (2H, m), 1.60-1.51 (2H, m), 1.50-1.30 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.13-1.10 (1H, m)。

[0562] 实施例38

[0563] (4'aR,10'bR)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]和(4'aS,10'bS)-8'-氯-1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-5',5'-二甲基-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]的外消旋物

[0564]



参考实施例7

实施例38

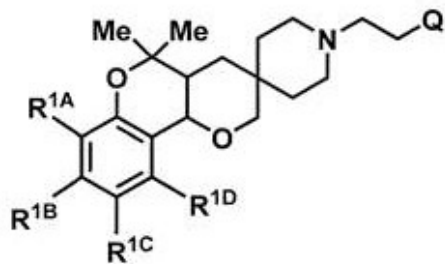
[0565] 在0℃下向参考实施例7 (200毫克) 在乙腈 (10.0毫升) 中的溶液中添加2-溴乙醇 (137毫克) 和三乙胺 (0.70毫升), 并将该反应混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌1小时。将该反应混合物冷却至0℃并浓缩。向其中加入二氯甲烷 (10.0毫升)、三乙胺 (0.57毫升) 和甲磺酰氯 (0.09毫升), 并将该反应混合物搅拌30分钟。在室温下向其中加入咪唑 (0.50克), 并将该反应混合物在氮气气氛下在50℃下搅拌1小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用饱和碳酸钠水溶液洗涤, 并随后用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并随后在真空中浓缩。所获得的残余物通过硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇) 提纯以获得实施例38 (49毫克)。

[0566] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.59 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.78 (1H, s), 4.12 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 3.90 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.32-3.26 (3H, m), 2.59 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.52-2.46 (4H, m), 2.43-2.25 (4H, m), 1.73 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 1.60-1.56 (1H, m), 1.49-1.44 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.08 (2H, m)。

[0567] LC-MS (条件1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.7/Rt (min.) 0.59。

[0568] 实施例39-63

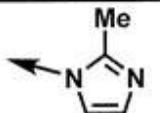
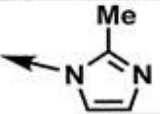
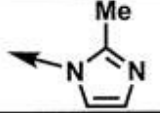
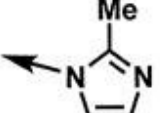
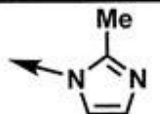
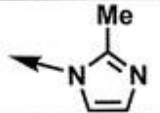
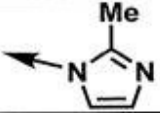
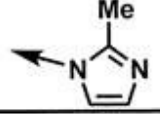
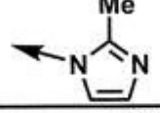
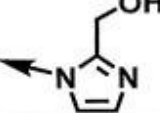
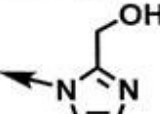
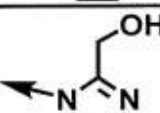
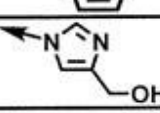
[0569] 以实施例38的方式由各自相应的起始化合物制备下表中所示的实施例39-63。



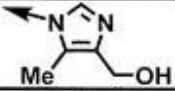
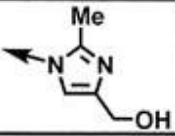
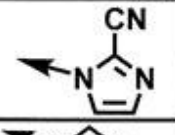
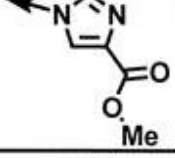
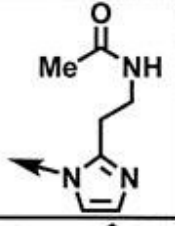
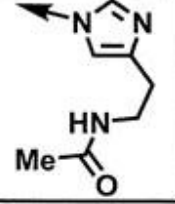
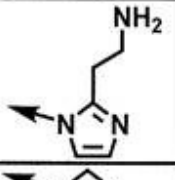
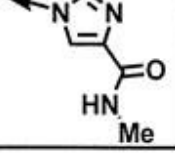
[0570]

实施例	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	外消旋 或 手性	起始化合物	LC-MS (条件) : [M+H] ⁺ /Rt (min)
39	H	H	F	H		外消旋	参考实施例 11	400.4/0.52
40	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	416.3/0.57
41	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 8	416.3/0.57
42	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 9	416.3/0.58

[0571]

43	H	H	F	H		外消旋	参考实施例 11	414.4/0.53
44	H	H	F	H		手性	参考实施例 12	414.4/0.54
45	H	H	F	H		手性	参考实施例 13	414.4/0.54
46	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	430.3/0.57
47	H	H	Cl	H		手性	参考实施例 3	430.3/0.57
48	H	H	Cl	H		手性	参考实施例 4	430.4/0.58
49	H	Cl	H	H		外消旋	参考实施例 7	430.3/0.60
50	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 8	430.3/0.63
51	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 9	430.3/0.61
52	H	H	F	H		外消旋	参考实施例 11	430.4/0.55
53	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	446.3/0.61
54	H	Cl	H	H		外消旋	参考实施例 7	446.3/0.61
55	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	446.3/0.61

[0572]

56	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	460.3/0.63
57	H	Cl	H	H		外消旋	参考实施例 7	460.3/0.62
58	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	441.0/0.84
59	H	H	Cl	H		外消旋	参考实施例 2	474.3/1.15
60	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 9	501.2/0.76
61	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 9	501.3/0.66
62	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 9	459.2/0.89
63	H	Cl	H	H		手性	参考实施例 9	473.3/0.74

[0573] 下面显示了上表中所示的实施例42、60、61和63的NMR数据。

[0574] 实施例42

[0575] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.59 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.78 (1H, s), 4.12 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 3.90 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.32-3.26 (3H, m), 2.59 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.52-2.46 (4H, m), 2.43-2.25 (4H, m), 1.73 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 1.60-1.56 (1H, m), 1.49-1.44 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.08 (2H, m)。

[0576] 实施例60

[0577] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 6.99-6.90 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (1H, s), 4.11-4.07 (2H, m),

4.00-3.96 (2H, m), 3.76-3.72 (2H, m), 3.33 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.93-2.90 (2H, m), 2.67-2.66 (2H, m), 2.55-2.45 (3H, m), 2.39-2.32 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.91-1.87 (2H, m), 1.80-1.77 (1H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.44-1.41 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.21-1.12 (1H, m)。

[0578] 实施例61

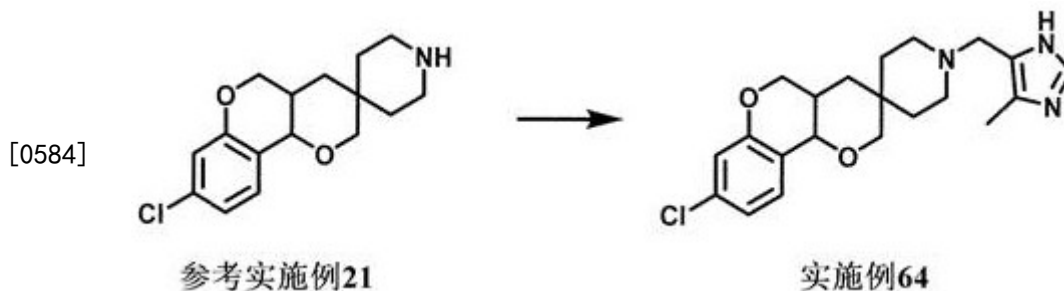
[0579] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.42 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.69-6.67 (2H, m), 6.54 (1H, s), 3.99-3.96 (2H, m), 3.91-3.88 (2H, m), 3.43-3.42 (2H, m), 3.21 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.67-2.64 (2H, m), 2.61-2.58 (2H, m), 2.45-2.35 (3H, m), 2.30-2.24 (1H, m), 1.87 (3H, s), 1.76-1.67 (2H, m), 1.53-1.49 (1H, m), 1.42-1.38 (1H, m), 1.35-1.30 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.04-0.97 (1H, m)。

[0580] 实施例63

[0581] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.18 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.77 (1H, s), 4.37-4.33 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.31-3.26 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.57-2.53 (2H, m), 2.37-2.29 (4H, m), 1.72-1.67 (2H, m), 1.60-1.55 (1H, m), 1.50-1.40 (1H, m), 1.32-1.23 (2H, m), 1.29 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.13-1.06 (1H, m)。

[0582] 实施例64

[0583] (4'aS,10'bR)-8'-氯-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]和(4'aR,10'bS)-8'-氯-1-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4'a,10'b-二氢-2'H,4'H,5'H-螺[哌啶-4,3'-吡喃并[3,2-c][1]苯并吡喃]的外消旋物



[0585] 向参考实施例21 (103毫克) 和4-甲基-1H-咪唑-5-甲醛 (77毫克) 在THF (3.5毫升) 和甲醇 (1.0毫升) 中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (223毫克), 并将该反应混合物在室温下搅拌2小时。向其中加入另外的三乙酰氧基硼氢化钠 (77毫克), 并将该反应混合物再搅拌30分钟。将反应溶液浓缩, 所获得的残余物通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/甲醇) 提纯以获得实施例64 (97毫克)。

[0586] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 11.65 (0.5H, s), 11.60 (0.5H, s), 7.35 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.86-3.92 (2H, m), 3.26-3.38 (3H, m), 2.21-2.37 (4H, m), 2.11 (1.5H, s), 2.03

(1.5H, s), 1.86-1.95 (1H, m), 1.75 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 1.55 (2H, br), 1.27 (2H, br), 0.95 (1H, t, $J = 12.5$ Hz)。

[0587] LC-MS(条件1); $[M+H]^+$ 388.7/Rt (min.) 0.57。

[0588] 实施例64a和64b

[0589] 将所获得的实施例64光学拆分以获得实施例64a和实施例64b,其是实施例64的光学活性化合物。

[0590] 实施例64a:

[0591] 条件D; Rt (min.) = 10.26

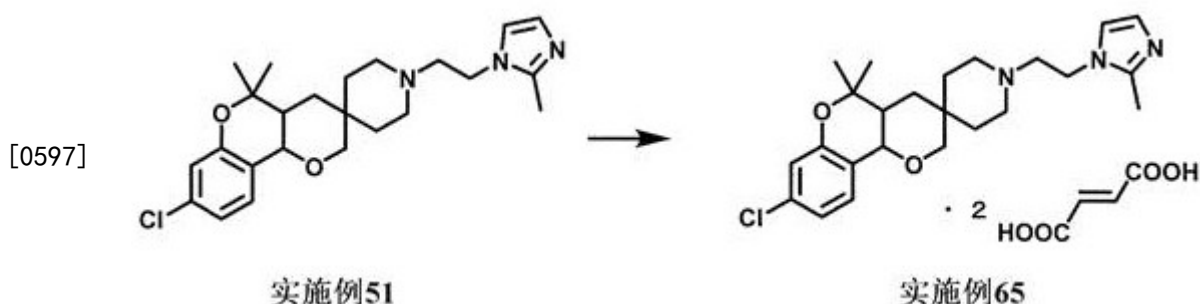
[0592] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 388.1/Rt (min.) 0.60。

[0593] 实施例64b:

[0594] 条件D; Rt (min.) = 14.02

[0595] LC-MS (条件1); $[M+H]^+$ 388.0/Rt (min.) 0.61。

[0596] 实施例65



[0598] 向实施例51 (15毫克) 在甲醇 (0.2毫升) 中的溶液中添加富马酸 (8.1毫克), 并将该反应混合物在60℃下搅拌1小时。使该反应混合物在室温下静置整夜, 并通过蒸发来干燥。向残余物中添加乙酸乙酯 (0.3毫升), 并将该混合物在40℃下搅拌4小时。在Kiryama过滤器上收集沉淀的固体, 用乙酸乙酯洗涤, 并在真空中在50℃下干燥以获得白色固体形式的实施例65 (15毫克)。

[0599] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.29 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.59 (4H, s), 4.12 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.30 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.59 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.46-2.39 (2H, m), 2.38-2.25 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.81-1.65 (2H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.37-1.23 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.15-1.05 (1H, m), 1.13 (3H, s)。

[0600] LC-MS (条件2); $[M+H]^+$ 430/Rt (min.) 1.519。

[0601] 实施例66-78

[0602] 类似实施例65的方式由各自相应的起始化合物通过各自的盐化制备下表中所示的实施例66-78。

[0603]

实施例	盐	价态	起始化合物	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:
66	磷酸盐	2	实施例 20	7.66 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.70 (9H, brs), 4.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.94 (3H, s), 3.36 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.01-2.77 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.84-1.62 (4H, m), 1.54-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.14 (3H, s).
67	磷酸盐	2	实施例 32	7.73 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J = 2.7, 0.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.92 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.58 (10H, brs), 4.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.67 (2H, s), 3.63 (3H, s), 3.33 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.59-2.52 (2H, m), 1.83-1.52 (5H, m), 1.41-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.14-1.10 (1H, m).
68	富马酸盐	2	实施例 34	7.56 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.76 (1H, s), 6.60 (4H, s), 4.12 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.88 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.59 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.44-2.34 (3H, m), 2.33-2.24 (1H, m), 1.80-1.66 (2H, m), 1.65-1.45 (2H, m), 1.35-1.28 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.15-1.06 (1H, m), 1.13 (3H, s).
69	磷酸盐	2	实施例 34	7.71 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.23 (13H, brs),

[0604]

				4.13 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 3.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.65 (2H, s), 3.63 (3H, s), 3.33 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.60-2.48 (3H, m), 1.84-1.50 (4H, m), 1.40-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.15-10.8 (2H, m), 1.13 (3H, s).
70	对甲苯磺酸盐	2	实施例 34	9.62-9.14 (0.5H, brm), 9.05 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.47 (4H, dt, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (4H, d, J = 7.9 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 6.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.49 (1.5H, brs), 4.34 (0.5H, brs), 4.17 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.87 (3H, s), 3.63-2.94 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.79-1.69 (1H, m), 1.67-1.22 (6H, m), 1.15 (3H, s).
71	富马酸盐	2	实施例 42	7.66 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, s), 6.91-6.82 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.61 (4H, s), 4.15-3.99 (3H, m), 3.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.30 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.47-2.29 (2H, m), 1.80-1.56 (3H, m), 1.56-1.44 (1H, m), 1.35-1.29 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.19-1.05 (1H, m), 1.13 (3H, s).
72	磷酸盐	2	实施例 42	7.74 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.15-4.07 (3H, m), 3.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.45-2.36 (2H, m), 1.81-1.58 (3H, m), 1.58-1.47 (1H, m), 1.38-1.27 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.17-1.06 (1H, m), 1.13 (3H, s).
73	对甲苯磺酸盐	2	实施例 42	9.11 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 1.6), 7.72 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.47 (4H, dt, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (4H, d, J = 8.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.62 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.17 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.65 (2H, brs), 3.28-2.89 (3H, m), 2.28 (6H, s), 2.23-2.00 (1H, m), 1.80-1.68 (1H,

[0605]

				m), 1.68-1.43 (3H, m), 1.42-1.26 (4H, m), 1.15 (3H, s).
74	富马酸盐	2	实施例 44	7.10 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 9.1, 3.2 Hz), 6.97 (1H, td, J = 8.5, 3.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 6.59 (4H, s), 4.13 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.30 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.46-2.38 (3H, m), 2.38-2.31 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.79-1.56 (3H, m), 1.55-1.44 (1H, m), 1.36-1.26 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.14-1.05 (1H, m), 1.11 (3H, s).
75	磷酸盐	2	实施例 44	7.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04-6.98 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.7, 3.2 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 8.7, 4.6 Hz), 6.09 (10H, brs), 4.13 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.31 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.45-2.39 (2H, m), 2.40 (3H, s), 1.80-1.58 (3H, m), 1.57-1.46 (1H, m), 1.37-1.30 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.14-1.07 (1H, m), 1.11 (3H, s).
76	对甲苯磺酸盐	2	实施例 44	9.41-9.16 (1H, brm), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.47 (4H, dt, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.11 (4H, d, J = 7.8 Hz), 7.06-6.96 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 4.50 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.38-4.12 (2H, m), 3.69-3.51 (3H, m), 3.28-2.98 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.28 (6H, s), 1.90 (1.5H, s), 1.80-1.59 (2H, m), 1.69-1.46 (2H, m), 1.40-1.27 (5H, m), 1.18-1.08 (4H, m).
77	磷酸盐	2	实施例 51	7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.47 (10H, brs), 4.12 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.90 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.48-2.42 (2H, m), 2.42-2.33 (2H, m), 2.37 (3H, s),

[0606]				1.80-1.67 (2H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.56-1.45 (1H, m), 1.38-1.27 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.15-1.07 (1H, m), 1.13 (3H, s).
	78	对甲苯磺酸盐	2	实施例 51

[0607] 测试

[0608] 在下文中,显示了用药理试验评价本发明化合物的结果,其也说明了所述化合物的药理活性,但是,本发明的技术范围不应限于此。

[0609] 测试1:癌细胞成球检测的抑制测试

[0610] 为了测量作为CSC的性质之一的细胞自我更新能力而建立的可靠方法包括在不存在血清的情况下在非贴壁条件下测量癌细胞的成球能力的方法(Cancer Res 65, 5506-5511 (2005))。HT-29细胞可获自American Type Culture Collection(ATCC)。在37℃下在5% CO₂下使用含有10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素/链霉素的McCoy's 5a培养基来培养HT-29细胞。使用含有2% B27补充剂(GIBCO)、20 ng/mL表皮生长因子(EGF)(peprotech)、10 ng/mL碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)(peprotech)、5 μg/mL胰岛素(Sigma)和1%青霉素/链霉素的DMEM/F12培养基在384孔黑色透明底超低吸附微孔板(Corning Cat. No.3827)中以350-800个细胞/孔的量接种HT-29细胞。将各测试化合物添加到各孔中以便将DMSO的最终浓度调节到0.1%,并将细胞培养4天。随后用CellTiter-Glo™发光法细胞活力检测试剂盒(Luminescent Cell Viability Assay, Promega)测量各个孔中存活细胞的数量以计算各测试化合物的50%细胞增殖抑制的浓度(Sphere IC₅₀值;μmol/L)。

[0611] 对每个实施例的每种化合物进行测试1的试验。各测试化合物的50%细胞增殖抑制的浓度(Sphere IC₅₀值;μmol/L)显示在下表中。

[0612]

实施例	IC ₅₀ (μmol/L)	实施例	IC ₅₀ (μmol/L)	实施例	IC ₅₀ (μmol/L)
1	0.08	31	0.06	61	1.30
2	0.24	32	<0.01	62	N.D.
3	0.08	33	<0.01	63	6.8
4	0.31	34	<0.01	64	0.07
5	0.41	35	0.21	64a	<0.01
6	0.61	36	0.04	64b	0.05
7	0.09	37	0.25		
8	0.31	38	<0.01		
9	0.77	39	<0.01		
10	0.24	40	<0.01		
11	4.09	41	<0.01		
12	0.55	42	<0.01		
13	1.20	43	0.05		
14	0.40	44	<0.01		
15	0.30	45	<0.01		
16	4.40	46	<0.01		
17	8.30	47	<0.01		
18	0.02	48	<0.01		
19	0.04	49	<0.01		
20	<0.01	50	0.03		
21	0.21	51	<0.01		
22	0.24	52	<0.01		
23	0.06	53	<0.01		
24	0.09	54	<0.01		
25	0.07	55	0.06		
26	<0.01	56	<0.01		
27	0.35	57	0.07		
28	0.09	58	0.07		
29	0.81	59	0.98		
30	2.28	60	0.16		

[0613] 如上表中所示,实施例20、26、32、33、34、38、39、40、41、42、44、45、46、47、48、49、51、52、53、54、56和64a在细胞球培养条件下表现出抑制细胞增殖的有效活性。

[0614] 测试2:评价hERG抑制的测试

[0615] 向稳定表达hERG的培养CHO细胞株中加入各测试化合物以便将DMSO的最终浓度调节到0.0135至0.5%。用QPatch HT (Sophion Inc.) 测量hERG电流,并计算通过各测试化合物抑制50%的hERG电流时的浓度(IC₅₀值;μM)。

[0616] 根据测试2测试实施例的化合物。并且,通过将测试2中获得的化合物浓度(抑制50%的hERG电流)除以测试1中获得的化合物浓度(抑制50%的HT-29细胞增殖)来计算hERG/HT-29。结果显示在下表中。

[0617]

实施例	结合抑制 (IC ₅₀ , μM)	hERG/HT- 29	实施例	结合抑制 (IC ₅₀ , μM)	hERG/HT- 29
1	<0.3	-	36	1.0	25.0
2	<0.3	-	37	N.D.	-
3	0.2	2.50	38	0.8	>80
4	<0.3	-	39	1.0	>100
5	<0.3	-	40	1.4	>140
6	<0.3	-	41	0.7	>70
7	<0.3	-	42	1.4	>140
8	0.3	0.97	43	1.0	20
9	<0.3	-	44	3.6	>360
10	<0.3	-	45	0.4	>40
11	4.9	1.20	46	1.2	>120
12	2.9	5.27	47	1.9	>190
13	1.3	1.08	48	0.8	>80
14	0.3	0.75	49	1.4	>140
15	1.6	5.33	50	1.5	50
16	1.9	0.43	51	0.9	>90
17	3.0	0.36	52	1.5	>150
18	0.6	30	53	0.8	>80
19	0.4	10	54	1.4	>140
20	1.4	>140	55	1.6	26.7
21	1.5	7.14	56	0.8	>80
22	1.6	6.67	57	1.1	15.7
23	1.4	23.3	58	1.9	27.1
24	3.8	42.2	59	0.4	0.41
25	0.4	5.7	60	1.1	6.88
26	0.6	>60	61	N.D.	-
27	0.4	1.14	62	6.3	-
28	0.7	7.78	63	N.D.	-
29	2.6	3.21	64	0.4	5.71
30	1.7	7.46	64a	0.6	>60
31	1.4	23.3	64b	<0.3	-
32	0.8	>80			
33	1.4	>140			
34	1.4	>140			
35	3.5	16.7			

[0618] 如上表中所示, 实施例20、26、32、33、34、38、39、40、41、42、44、46、47、48、49、51、52、53、54、56和64a在抑制50%细胞增殖的浓度与抑制50% hERG电流的浓度之间表现出良好的偏差。

[0619] 工业实用性

[0620] 本发明的化合物对癌细胞的成球能力具有有效的抑制作用, 并由此可用作抗肿瘤剂。