

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041753**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.29

(21) Номер заявки
202092206

(22) Дата подачи заявки
2019.03.19

(51) Int. Cl. **C07D 491/20** (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОХРОМЕНА(31) **2018-052971**(32) **2018.03.20**(33) **JP**(43) **2020.12.15**(86) **PCT/JP2019/011439**(87) **WO 2019/181939 2019.09.26**

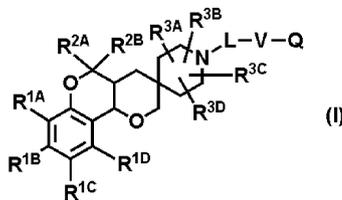
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
**Бан Хитоси, Камнока Сейдзи,
Саваяма Юсуке, Хасизуме Мики (JP)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) JP-A-2009510073
JP-A-2010539095
WO-A1-2016208591
US-A1-20180127386

(57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) где R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} представляют собой атом водорода и т.д., R^{2A} и R^{2B} представляют собой атом водорода и т.д., R^{3A}, R^{3B}, R^{3C} и R^{3D} представляют собой атом водорода и т.д., L представляет собой связь и т.д., V представляет собой C₁₋₆-алкилен, Q представляет собой необязательно замещенный имидазол или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве нового противоопухолевого агента, нацеленного на CSC, которые, как считается, принимают непосредственное участие в непрекращающемся разрастании злокачественной опухоли, метастазировании или рецидиве рака и устойчивости к противоопухолевым агентам.



041753
B1

041753
B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к производному дигидрохромена и его фармацевтически приемлемой соли, которые можно использовать в качестве лекарственного средства, а также к противоопухолевому агенту, содержащему это производное в качестве активного ингредиента.

Предпосылки изобретения

От традиционных методов лечения рака иногда не ожидают значимого эффекта выживания, даже если они могут вызывать регрессию опухолей, отчасти потому, что, как предполагают на настоящий момент, в непрекращающемся распространении злокачественных опухолей, метастазировании или рецидиве рака и устойчивости к противоопухолевым агентам принимают непосредственное участие раковые стволовые клетки (далее называемые, при необходимости, "CSC"). CSC были идентифицированы почти во всех типах основных видов рака у человека, таких как рак груди, рак толстой кишки, рак легких и гематологические злокачественные новообразования (непатентная литература 1). Кроме того, CSC могут сильно отличаться по биологическим характеристикам от нормальных раковых клеток, полученных в результате дифференцировки CSC, и, таким образом, ожидается, что разработка противоопухолевого агента, нацеленного на CSC, приведет к новой стратегии лечения рака (непатентная литература 2).

Одной из особенностей CSC является способность к самообновлению (непатентная литература 3). Надежные методы, установленные для определения способности клеток к самообновлению, включают, например, метод измерения сферообразующей способности раковых клеток в неадгезивном состоянии в отсутствие сыворотки (непатентная литература 4).

До настоящего времени не было литературных данных, свидетельствующих о том, что представленные соединения формулы (1), показанные далее, могут проявлять противоопухолевое действие или ингибирующее действие в отношении сферообразующей способности раковых клеток.

Предыдущий уровень техники

Непатентная ссылка.

[Непатентная литература 1] Boman et al., Journal of Clinical Oncology 26(17): 2795-2799. 2008.

[Непатентная литература 2] Lobo et al., Annu Rev Cell Dev Biol 23: 675-99. 2007.

[Непатентная литература 3] Al-Hajj et al., Oncogene 23(43): 7274-82. 2004.

[Непатентная литература 4] Ponti et al., Cancer Res 65(13): 5506-11. 2005.

Сущность изобретения

Техническая задача.

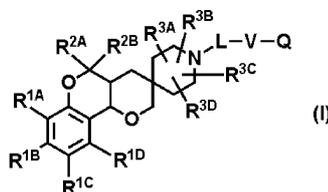
Целью настоящего изобретения является предоставление полезных соединений в качестве нового противоопухолевого агента, нацеленного на CSC, которые, как считается, тесно вовлечены в стойкую пролиферацию злокачественной опухоли, метастазирование или рецидив рака и устойчивость к противоопухолевым агентам.

Решение проблемы.

Авторы настоящего изобретения провели тщательные исследования, чтобы достичь вышеуказанной цели, и в итоге обнаружили, что соединение следующей формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль (если необходимо, в дальнейшем именуемые "соединение по настоящему изобретению") оказывают сильное ингибирующее действие в отношении сферообразующей способности раковых клеток и является весьма полезным в качестве нового противоопухолевого агента. На основании полученных данных было создано настоящее изобретение.

Настоящее изобретение описано далее.

Пункт 1. Соединение формулы (I)

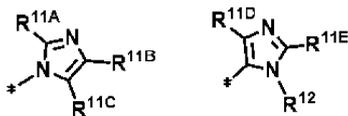


или его фармацевтически приемлемая соль, где
 R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена или азид, при условии, что все R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} не представляют собой атом водорода,
 R^{2A} и R^{2B} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил,
 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} и R^{3D} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена или C_{1-6} алкил,

L представляет собой связь или $-C(O)-$,

V представляет собой C_{1-3} алкилен,

Q имеет формулу (Q-1) или (Q-2):



(Q-1)

(Q-2)

где R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} и R^{11E} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, циано, C_{1-6} алкил (который может быть замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, циано, гидроксид, C_{1-6} алкокси, $-NR^{5a}R^{6a}$ и $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} алкенил (который может быть замещен от 1 до 3 гидроксидными группами), $-CO_2R^{4a}$ или $-CONR^9R^{10}$,

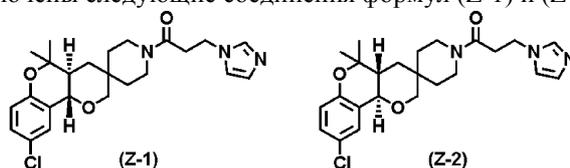
R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^9 и R^{10} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил, или когда R^{5a} и R^{6a} , оба, представляют собой C_{1-3} алкил, они могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла, и когда R^9 и R^{10} , оба, представляют собой C_{1-3} алкил, они могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла,

R^{4a} и R^{8a} , независимо, представляют собой C_{1-3} алкил,

R^{12} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, и

звездочка (*) обозначает точку присоединения к V,

при условии, что исключены следующие соединения формул (Z-1) и (Z-2):



(Z-1)

(Z-2)

Пункт 2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} и R^{3D} представляют собой атом водорода.

Пункт 3. Соединение по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} и R^{2B} , каждый, независимо, представляют собой C_{1-3} алкил.

Пункт 4. Соединение по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} и R^{2B} представляют собой метил.

Пункт 5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой связь.

Пункт 6. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-CO-$.

Пункт 7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой этилен.

Пункт 8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой метилен.

Пункт 9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, атом фтора или атом хлора, при условии, что все R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} не представляют собой атом водорода.

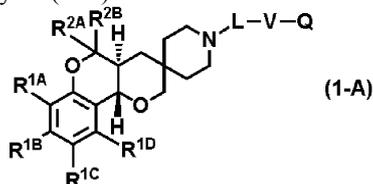
Пункт 10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} и R^{11E} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, циано, C_{1-6} алкил (который может быть замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом фтора, гидроксид и $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} алкенил (который может быть замещен одной гидроксидной группой) или $-CO_2R^{4a}$.

Пункт 11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} и R^{11E} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, циано, C_{1-3} алкил, или C_{2-6} алкенил, где алкил и алкенил, каждый, могут быть независимо замещены одной гидроксидной группой.

Пункт 12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} и R^{11E} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил.

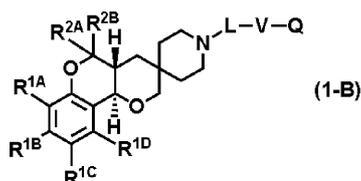
Пункт 13. Соединение по любому из пп.1, 10-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой атом водорода.

Пункт 14. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где формулой (I) является соединение формулы (1-A)

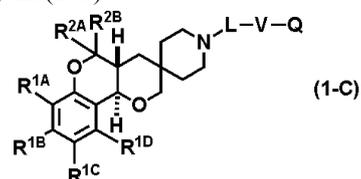


(1-A)

Пункт 15. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где формулой (I) является соединение формулы (1-B)



Пункт 16. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где формулой (I) является соединение формулы (1-С)



Пункт 17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из следующих соединений:

(4'aS,10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-7'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-7'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-фтор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-фтор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-фтор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]этил}-1H-имидазол-2-ил)метанол,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-фтор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]этил}-1H-имидазол-2-ил)метанол,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]этил}-1H-имидазол-2-ил)метанол,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]этил}-1H-имидазол-2-ил)метанол,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]этил}-1H-имидазол-2-ил)метанол,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]этил}-1H-имидазол-2-ил)метанол,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]этил}-5-метил-1H-имидазол-4-ил)метанол,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]этил}-5-метил-1H-имидазол-4-ил)метанол,

(4'aS,10'bR)-8'-хлор-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран] и

(4'aR,10'bS)-8'-хлор-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран].

Пункт 18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из следующих соединений:

(4'aS,10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-7'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран] и

(4'aR,10'bR)-7'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран].

Пункт 19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из следующих соединений:

(4'aR,10'bR)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-фтор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-фтор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR,10'bR)-9'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS,10'bS)-9'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

Пункт 30. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественного новообразования, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые добавки.

Эффект изобретения.

Соединение по настоящему изобретению может проявлять ингибирующий эффект в отношении способности к образованию CSC, и, таким образом, оно может быть использовано в качестве противоопухолевого лекарственного средства. В дополнительном предпочтительном воплощении ожидается, что соединение по настоящему изобретению будет в высшей степени безопасным, поскольку оно имеет большую разницу между концентрацией, ингибирующей пролиферацию клеток, и концентрацией, ингибирующей ток hERG.

Описание вариантов осуществления изобретения

Здесь и далее термины, используемые в настоящем документе, объясняются следующим образом.

В случае если в определении групп заместителей используется выражение "необязательно замещенный" или "замещенный", количество замещающих групп не ограничивается до тех пор, пока замещения доступны, т.е. оно равно одному или нескольким. Если не указано иное, определение каждой группы заместителя также распространяется на случай частичного включения группы заместителя или случай, когда группа заместителя присутствует в другой группе заместителя.

Термин "атом галогена" включает, например, атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода. Предпочтительно, он обозначает атом фтора или атом хлора.

Термин "C₁₋₆алкил" обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, и то же самое применимо в случае другого числа атомов углерода.

Термин "C₁₋₆алкил" обозначает насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. C₁₋₆алкил, предпочтительно, включает "C₁₋₄алкил", более предпочтительно, "C₁₋₃алкил". Термин "C₁₋₃алкил" включает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил и тому подобное. Термин "C₁₋₄алкил" включает, например, бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного "C₁₋₃алкила". Термин "C₁₋₆алкил" включает, например, пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, гексил и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного "C₁₋₄алкила".

Термин "C₂₋₆алкенил" обозначает ненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 3 двойных связей. Термин "C₂₋₆алкенил", предпочтительно, включает "C₂₋₄алкенил". Термин "C₂₋₄алкенил" включает, например, винил, пропенил, метилпропенил, бутенил и тому подобное. Термин "C₂₋₆алкенил" включает, например, пентенил, гексенил и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного "C₂₋₄алкенила".

Термин "C₁₋₆алкокси" обозначает "C₁₋₆алкилокси", и фрагмент "C₁₋₆алкил" определен для указанного "C₁₋₆алкила". Термин "C₁₋₆алкокси", предпочтительно, включает "C₁₋₄алкокси", более предпочтительно, "C₁₋₃алкокси". Термин "C₁₋₃алкокси" включает, например, метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси и тому подобное. Термин "C₁₋₄алкокси" включает, например, бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного "C₁₋₃алкокси". Термин "C₁₋₆алкокси" включает, например, пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, гексилокси и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного "C₁₋₄алкокси".

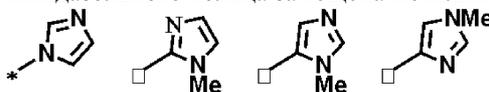
Термин "C₁₋₆алкилен" обозначает двухвалентную насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Термин "C₁₋₆алкилен", предпочтительно, включает "C₁₋₃алкилен". Термин "C₁₋₃алкилен" включает, например, метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен и тому подобное.

Термин "C₃₋₇циклоалкил" обозначает циклическую насыщенную углеводородную группу, содержащую от 3 до 7 атомов углерода, которая может иметь частично-ненасыщенную связанную или мостиковую структуру. Термин "C₃₋₇циклоалкил" включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и тому подобное.

Термин "3-7-членный насыщенный гетероцикл" обозначает насыщенный гетероцикл, состоящий из 3-7 атомов, включающих атомы углерода, и 1-2 атомов, выбранных независимо из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, которая может иметь частично-ненасыщенную связанную или мостиковую структуру. Термин "3-7-членный насыщенный гетероцикл" обычно включает "3-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл", предпочтительно, "4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл", более предпочтительно, "5- или 6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл" включает, например, тетрагидрофурил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диокситиоморфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксогидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тому подобное. Термин "3-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл" включает, например, эпокси, азиридин, оксетанил, азети-

дин и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного "5- или 6-членного моноциклического насыщенного гетероцикла".

Термин "имидазольная группа" обозначает имидазольную кольцевую группу, которая также может указываться как имидазолильная группа. Имидазольная группа не должна быть ограничена до тех пор, пока положением прямого связывания является атом углерода или атом азота, составляющие имидазольное кольцо, и она включает следующие формулы. В следующих формулах * обозначает место присоединения. В следующих формулах, когда местом присоединения является атом углерода, показаны примеры структур, в которых группа NH имидазольного кольца замещена метильной группой.



Термин "злокачественное новообразование" и "опухоль" используются взаимозаменяемо, и оба обозначают злокачественную опухоль, которая охватывает рак, саркому и гемобластоз. Термин "злокачественное новообразование" и "опухоль" включают, например, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, Т-клеточный лейкоз взрослых/лимфому, истинную полицитемию, злокачественную лимфому, миелому, опухоль головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак груди, рак желудка, рак желчного пузыря/желчных протоков, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичников, хориокарциному, рак тела матки, рак шейки матки, уротелиальную карциному, почечно-клеточный рак, рак простаты, злокачественные новообразования яичка, опухоль Вильмса, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, саркому Юинга, хондросаркому, саркому мягких тканей, рак кожи и тому подобное.

Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (1), когда соединение имеет кислотную группу, включает, например, соли щелочных металлов, такие как соль натрия и соль калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция и соль магния; неорганические соли металлов, такие как соль цинка; и соли органических оснований, таких как триэтиламин, триэтаноламин, три(гидроксиэтил)аминометан, и основной аминокислоты.

Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (1), когда соединение имеет основную группу, включает, например, соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и нитрат; и соли органических кислот, такие как ацетат, пропионат, сукцинат, лактат, малат, тартрат, цитрат, малеат, фумарат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, аскорбат, и кислотной аминокислоты.

Предпочтительные соли исходных веществ и промежуточных продуктов, а также соли, приемлемые в качестве фармацевтических лекарственных веществ, могут быть обычными солями. Эти соли включают, например, кислотно-аддитивные соли, такие как соли органических кислот (такие как ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат и толуолсульфонат) и соли неорганических кислот (такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат и фосфат), соли с аминокислотами (например, аргинин, аспартат и глутамат), соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, натриевая соль и соль калия) и соли щелочноземельных металлов (например, соль кальция и соль магния), соли аммония и соли органических оснований (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дициклогексиламина и соль N,N'-дибензилэтилендиамин), или они могут быть подходящим образом выбраны квалифицированным специалистом в данной области.

Способы.

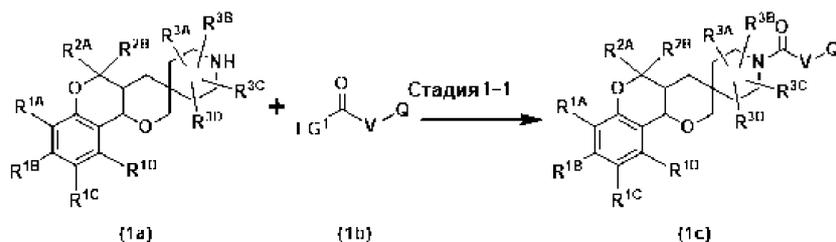
Здесь и далее способы получения соединения по настоящему изобретению формулы (1) проиллюстрированы примерами, но способы получения соединения по настоящему изобретению не должны ограничиваться этими примерами. Соединения, используемые в следующем процессе, могут существовать в виде их солей, если это не влияет на реакции.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено из известных соединений в качестве исходных продуктов, например, следующими способами или аналогичными им способами, или, необязательно, в сочетании со способами синтеза, хорошо известными специалисту в данной области.

В каждом способе, проиллюстрированном далее, любые функциональные группы, которые необходимо защищать, могут быть необязательно защищены, а затем после завершения реакции или серии реакций с получением желаемого соединения защитные группы могут быть удалены, даже если использование защитных групп специально не описано. Введение и удаление защитных групп может быть осуществлено способом, обычно используемым в органической синтетической химии (например, см. "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)) или подобным методом.

Способ 1.

Настоящее соединение формулы (1c) может быть получено, например, следующим способом



где R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , V и Q имеют значения, определенные в п.1, и LG^1 обозначает удаляемую группу, которая включает, например, атом галогена и гидроксигруппы.

Соединение (1b) может быть получено известным образом, описанным, например, в *Journal of Medicinal chemistry*, 60(15): 6678-6692 (2017), *Journal of Medicinal chemistry*, 60(22): 9376-9392 (2017) и т.д., или подобным ему методом, или оно является коммерчески доступным.

Стадия 1-1.

Соединение (1c) может быть получено путем взаимодействия соединения (1a), полученного способом, представленным далее, с соединением (1b), таким как производное карбоновой кислоты и производное хлоридангидрида в присутствии или в отсутствие подходящего конденсирующего агента и/или подходящего основания в подходящем растворителе.

Используемое в настоящем документе основание включает амины, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат калия, карбонат натрия и бикарбонат натрия; и тому подобное. Оно, предпочтительно, включает триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин.

Конденсирующий агент, используемый в настоящем документе, может быть подходящим образом выбран из конденсирующих агентов, которые обычно используются в химии органического синтеза, который, предпочтительно, включает гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и 1-гидроксibenзотриазол.

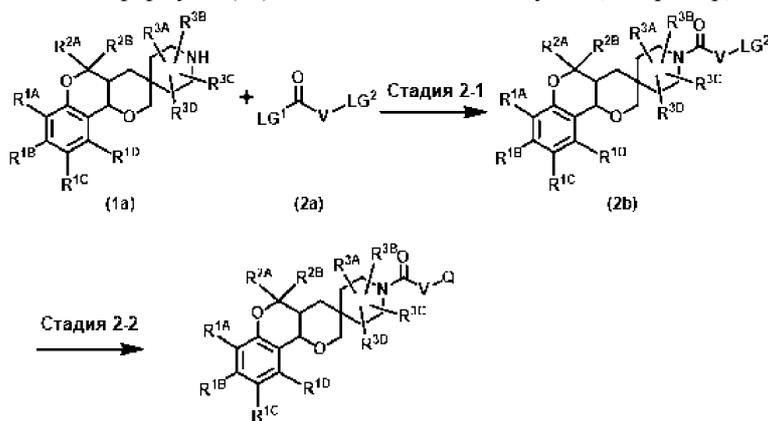
Растворитель, используемый в настоящем документе, не должен быть ограничен, если только растворитель не вступает во взаимодействие в условиях реакции данной стадии, но он включает, например, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анисол и 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложноэфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, ацетонитрил и диметилсульфоксид; и их смесь. Растворитель включает, предпочтительно, тетрагидрофуран, толуол, N,N-диметилформамид и ацетонитрил.

Время реакции обычно составляет от 5 мин до 72 ч, предпочтительно, от 30 мин до 24 ч.

Температура реакции обычно составляет от -78 до 200°C , предпочтительно, от -78 до 80°C .

Способ 2.

Настоящее соединение формулы (1c) также может быть получено, например, следующим способом:



где R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , V и Q имеют значения, определенные в п.1, LG^1 имеет значения, указанные в способе 1, и LG^2 обозначает удаляемую группу, которая включает, например, атом галогена, метансульфонилокси, этансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси и трифторметансульфонилокси.

Соединение (2a) может быть получено известным образом, описанным, например, в *ACS chemical biology*, 12(8): 2124-2131 (2017) и т.д., или подобным ему методом, или оно является коммерчески доступным.

Стадия 2-1.

Соединение (2b) может быть получено из соединения (1a), полученного способом, представленным далее, и соединения (2a), методом, описанным для стадии 1-1 в способе 1, или подобным методом.

Стадия 2-2.

Соединение (1c) может быть получено путем взаимодействия соединения (2b) и производного имидазола (QH) в присутствии или в отсутствие подходящего основания в подходящем растворителе.

Используемое в настоящем документе основание включает, например, органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, 1,5-дизабицикло[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, диметиламинопиридин, пиколин и N-метилморфолин (NMM), и неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Оно, предпочтительно, включает триэтиламин, диизопропилэтиламин и карбонат калия.

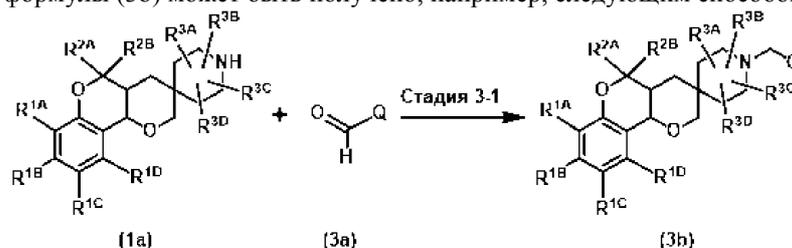
Растворитель, используемый в настоящем документе, не должен быть ограничен, если только растворитель не вступает во взаимодействие в условиях реакции данной стадии, но он включает, например, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол, 1,4-диоксан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложноэфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; апротонные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, ацетонитрил и диметилсульфоксид; и их смесь. Растворитель включает, предпочтительно, тетрагидрофуран, толуол, N,N-диметилформамид и ацетонитрил.

Температура реакции обычно составляет от -80°C до температуры кипения с обратным холодильником, предпочтительно, от 25 до 90°C.

Время реакции обычно составляет от 30 мин до 48 ч, предпочтительно, от 6 до 12 ч.

Способ 3.

Соединение формулы (3b) может быть получено, например, следующим способом



где R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D} и Q имеют значения, определенные в п.1.

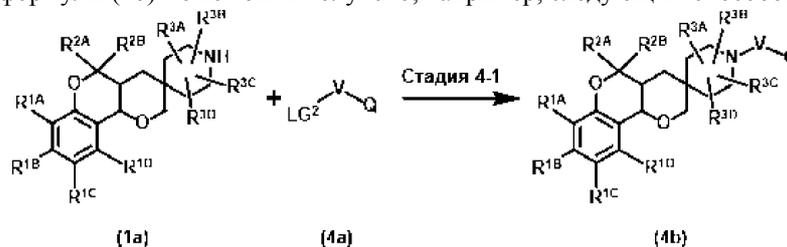
Соединение (3a) может быть получено известным образом, описанным, например, в RSC Advances, 4(76): 40561-40568 (2014), Journal of the American Chemical Society, 117(43): 10605-10613 (1995) и т.д., или подобным ему методом, или оно является коммерчески доступным.

Стадия 3-1.

Соединение (3b) может быть получено из соединения (1a) и соединения (3a) известным образом, описанным, например, в 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) и т.д., или подобным ему методом.

Способ 4.

Соединение формулы (4b) может быть получено, например, следующим способом



где R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, V и Q имеют значения, определенные в п.1, и LG² имеет значения, указанные в способе 2.

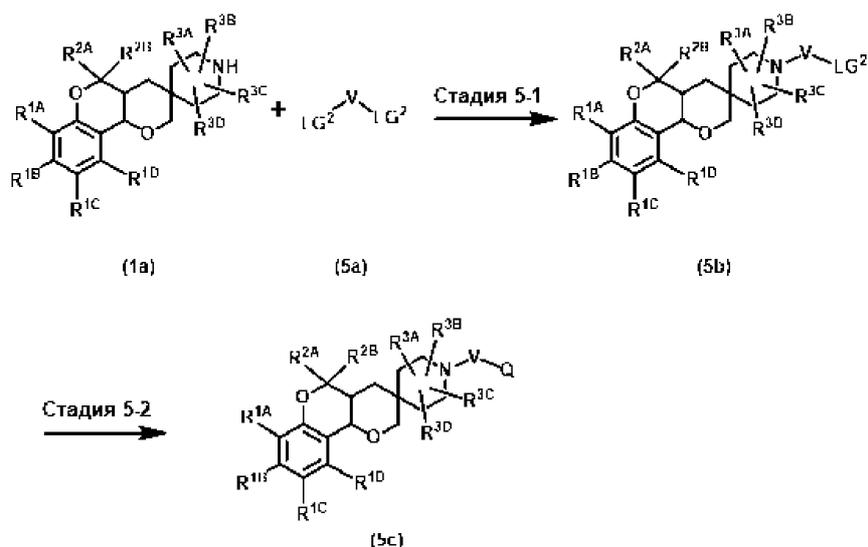
Соединение (4a) может быть получено известным образом, описанным, например, в Journal of Medicinal Chemistry, 39(19): 3806-3813 (1996), Advanced Synthesis & Catalysis, 356(9), 1955-1961 (2014) и т.д., или подобным ему методом, или оно является коммерчески доступным.

Стадия 4-1.

Соединение (4b) может быть получено из соединения (1a), полученного способом, представленным далее, и соединения (4a), методом, описанным для стадии 2-2 в способе 2, или подобным методом.

Способ 5.

Соединение формулы (5c) может быть получено, например, следующим способом



где R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , V и Q имеют значения, определенные в п.1, и LG^2 имеет значения, независимо определенные в способе 2.

Соединение (5a) может быть получено известным образом, описанным, например, в *Journal of Organic Chemistry*, 25: 24-26 (1960) и т.д., или подобным ему методом, или оно является коммерчески доступным.

Стадия 5-1.

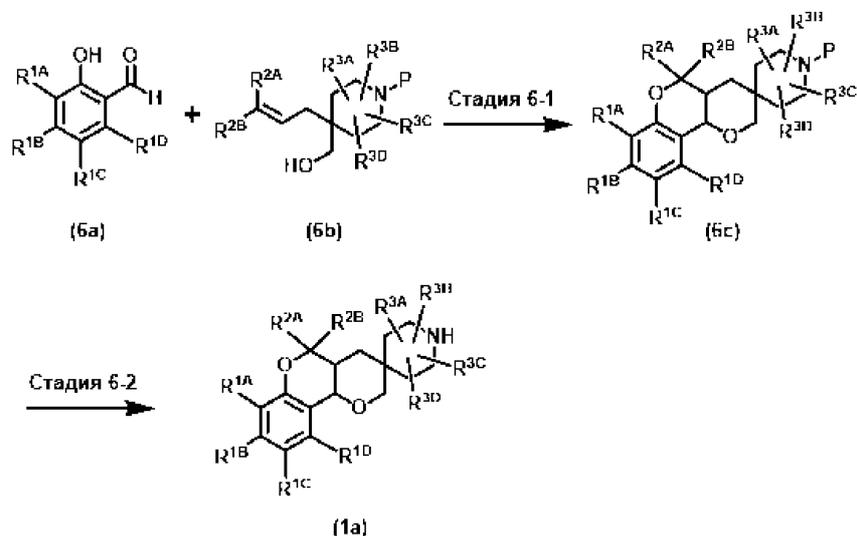
Соединение (5b) может быть получено из соединения (1a), полученного способом, представленным далее, и соединения (5a) методом, описанным для стадии 2-1 в способе 2, или подобным методом.

Стадия 5-2.

Соединение (5c) может быть получено из соединения (5b) и соединения Q методом, описанным для стадии 2-2 в способе 2, или подобным методом.

Способ 6.

Получение промежуточного соединения формулы (1a) может быть осуществлено, например, следующим способом



где R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} и R^{3D} имеют значения, определенные в п.1, и P представляет собой аминозащитную группу, которая включает аминозащитные группы, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* (edited by Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, issued by John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Стадия 6-1.

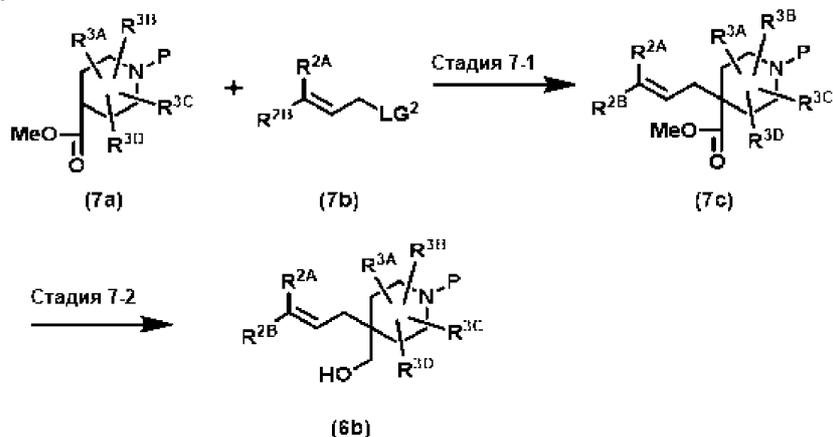
Соединение (6c) может быть получено из коммерчески доступного соединения (6a) и полученного показанным далее способом соединения (6b) известным образом, описанным, например, в *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (11): 1401-1404 (2002), *Chemistry Letters*, (10): 889-890 (1996), *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) и т.д., или подобным ему методом.

Стадия 6-2.

Соединение (1a) может быть получено удалением защитной группы P в соединении (6c). Данная стадия может быть осуществлена, например, в соответствии с *Protective Groups in Organic Synthesis* (edited by Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, issued by John Wiley & Sons, Inc., 1999).

Способ 7.

Получение промежуточного соединения формулы (6b) может быть осуществлено, например, следующим способом



где R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} и R^{3D} имеют значения, определенные в п. 1, P имеет значения, указанные в способе 6, и LG^2 имеет значения, указанные в способе 2.

Стадия 7-1.

Соединение (7c) может быть получено из коммерчески доступного соединения (7a) и коммерчески доступного соединения (7b) известным образом, описанным, например, в *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) и т.д., или подобным ему методом.

Стадия 7-2.

Соединение (6b) может быть получено из соединения (7c) известным образом, описанным, например, в *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 Synthesis Research & Development*, 17(2): 257-264 (2013) и т.д., или подобным ему методом.

Соединение по настоящему изобретению, которое имеет желаемые заместители в желаемых положениях, может быть получено подходящим сочетанием вышеуказанных способов. Промежуточные продукты и желаемые соединения в вышеуказанных процессах могут быть выделены/очищены с помощью методов очистки, обычно используемых в органической химии, например путем фильтрации, экстракции, промывки, сушки, концентрирования, кристаллизации, различной хроматографии и т.д. или их комбинациями. Некоторые промежуточные продукты можно использовать на следующей стадии без какой-либо очистки.

Исходные соединения или промежуточные соединения в вышеуказанных способах могут быть в виде соли, такой как гидрохлорид, или непосредственно в свободной форме, в зависимости от условий реакции и т.д. Если необходимо использовать свободную форму исходного соединения или промежуточного соединения, представленных в виде соли, солевую форму можно растворить или суспендировать в подходящем растворителе и нейтрализовать основанием, таким как водный бикарбонат натрия, или кислотой, чтобы преобразовать ее в свободную форму.

Соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль иногда может существовать в виде таутомера, такого как форма кето-енола, региоизомер, геометрический изомер или оптический изомер. Все эти возможные изомеры и их смеси в любом соотношении компонентов также включены в настоящее изобретение.

Оптические изомеры на соответствующей стадии вышеуказанных процессов могут быть разделены известными методами разделения, такими как метод с оптически активной колонкой и метод фракционной кристаллизации. Кроме того, можно использовать оптически активный исходный продукт.

Если соединение формулы (1) должно быть получено в виде соли, то, когда соединение формулы (1) получают в виде соли, оно может быть очищено без дополнительной реакции, а когда его получают в свободном виде, оно может быть растворено или суспендировано в подходящем органическом растворителе, и к нему могут быть добавлены кислота или основание с образованием соли. Соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль иногда может существовать в виде сольвата с водой или различными растворителями. Такие сольваты также включены в объем настоящего изобретения.

Термин "лечение", используемый в настоящем документе, обозначает введение человеку (т.е. пациенту), у которого врачом диагностировано развитие заболевания, активного ингредиента по настоящему изобретению.

Соединение по настоящему изобретению может быть введено перорально или парентерально напрямую или в виде подходящего лекарственного препарата. Лекарственная форма включает, например, таблетку, капсулу, порошок, гранулы, жидкость, суспензию, инъекцию, пластырь, припарку и тому подобное, но не ограничивается ими. Лекарственный препарат готовят обычным способом с использованием фармацевтически приемлемых добавок.

В качестве добавки могут использоваться нейтральное вспомогательное вещество, разрыхлитель, связующее, псевдооживающий агент, смазывающий агент, покрывающий агент, солюбилизатор, солюбилизующий адъювант, загуститель, диспергатор, стабилизирующий агент, подслащивающий агент, ароматизатор и тому подобное, в зависимости от цели. Добавка, используемая в настоящем документе, включает, например, лактозу, маннит, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, оксид титана, тальк и тому подобное.

Путь введения следует выбирать таким, чтобы он был наиболее эффективным путем лечения, что включает пероральное и парентеральное введение, такое как внутривенная инъекция, мазок, ингаляция и введение глазных капель. Предпочтительным является пероральное введение. Лекарственная форма включает, например, таблетку и инъекцию, и, предпочтительно, таблетку. Доза фармацевтической композиции и частота ее введения могут зависеть от пути введения и от заболевания пациента, симптома, возраста, веса тела и т.д., поэтому они не могут быть определены однозначно. Обычно настоящее соединение может быть введено взрослому человеку в дозе от около 0,0001 до около 5000 мг/день, предпочтительно, от около 0,001 до около 1000 мг/день, более предпочтительно, от около 0,1 до около 500 мг, особенно предпочтительно, от около 1 до около 300 мг, и эти дозы можно вводить один раз в день или несколько раз в день, предпочтительно, от одного до трех раз в день.

Защитные группы, конденсирующие агенты и т.д., используемые в настоящем документе, иногда указаны в виде сокращений на базе IUPAC-IUB, которые обычно используются в этой области техники. Однако используемые в настоящем документе названия соединений не всегда должны основываться на системе номенклатуры IUPAC.

Примеры

Настоящее изобретение более подробно поясняется далее со ссылкой на ссылочные примеры, примеры и тесты; однако технический объем настоящего изобретения не должен этим ограничиваться. Названия соединений, используемые в ссылочных примерах и примерах, не всегда должны основываться на системе номенклатуры IUPAC.

В настоящем описании иногда используются приведенные ниже сокращения.

Hex: гексан,

IPA: изопропиловый спирт,

ТГФ: тетрагидрофуран,

ТФУ: трифторуксусная кислота,

MeCN: ацетонитрил,

Me: метил,

Et: этил,

Pr: пропил,

Ph: фенил,

Woc: трет-бутоксикарбонил.

Данные ЯМР, использованные для идентификации соединений, были получены на JEOL JNM-AL серии AL400.

Символы, используемые для данных ЯМР, имеют следующие значения: "с" обозначает синглет, "д" обозначает дублет, "дд" обозначает дублет дублетов, "т" обозначает триплет, "тд" обозначает триплет дублетов, "кв" обозначает квартет, "м" обозначает мультиплет, "шир." обозначает широкий, "шир. с" обозначает широкий синглет, "шир. м" обозначает широкий мультиплет, "J" обозначает константу связывания.

Аналитические условия ЖХ/МС, используемые для идентификации соединений, показаны далее. Данные масс-спектрометрии [MS(m/z)] показаны в виде [M+H]⁺ или [M+2H]²⁺, и время удерживания указано в виде Rt (минуты).

Аналитический метод ЖХ/МС (условие 1).

Аппаратура обнаружения: детектор ACQUITY™ SQ (Waters Corporation).

HPLC: система UPLC ACQUITY™.

Колонка: Waters ACQUITY™ UPLC BEH C18 (1,7 мкМ, 2,1×30 мм).

Растворитель: А: 0,06%-ная муравьиная кислота/Н₂О, В: 0,06%-ная муравьиная кислота/MeCN.

Условия градиента: линейный градиент от 0,0 до 1,3 мин от 2 до 96% В.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

УФ: 220 и 254 нм.

Аналитический метод ЖХ/МС (условие 2).

Система LCMS-2020 (Shimadzu Corporation).

Колонка: Kinetex™ 1,7 мкМ Minibore column, C18 (30×2,1 мм).

Растворитель: А: 0,05% ТФУ/Н₂О, В: MeCN.

Условия градиента: линейный градиент от 0,0 до 1,7 мин от 10 до 99% В, 1,9 мин В 99%.

Скорость потока: 0,50 мл/мин.

УФ: 220 нм и 254 нм.

Оптическая активность соединений по настоящему изобретению и их синтетических промежуточных соединений была проанализирована в следующих условиях.

Система ВЭЖХ для оптического разрешения.

Насос: LC-20AD (Shimadzu Corporation).

Детектор: СПД-20А (Shimadzu Corporation).

Насос: SIL-20А (Shimadzu Corporation).

Условие А.

Колонка: CHIRALPAK IE.

Размер: 0,46 см вн. диам.×25 см длина.

Подвижная фаза: Н-Гек/EtOH/изо-PrNH₂=90/10/0,1 <об./об.>.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура: 40°C.

Длина волны: 287 нм.

Условие В.

Колонка: CHIRALPAK IE.

Размер: 0,46 см вн. диам.×25 см длина.

Подвижная фаза: н-Гек/IPA/изо-PrNH₂=80/20/0,1 <об./об.>.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура: 40°C.

Длина волны: 285 нм.

Условие С.

Колонка: CHIRALPAK IE.

Размер: 0,46 см вн. диам.×25 см длина.

Подвижная фаза: MeOH/изо-PrNH₂=100/0,1 <об./об.>.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура: 40°C.

Длина волны: 280 нм.

Условие D.

Колонка: CHIRALPAK AD-H.

Размер: 0,46 см вн. диам.×25 см длина.

Подвижная фаза: н-Гек/IPA/EtOH/изо-PrNH₂=85/5/10/0,1 <об./об.>.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура: 40°C.

Длина волны: 280 нм.

Условие E.

Колонка: CHIRALPAK AD-H.

Размер: 0,46 см вн. диам.×25 см длина.

Подвижная фаза: MeOH/Et₂NH=100/0,1 <об./об.>.

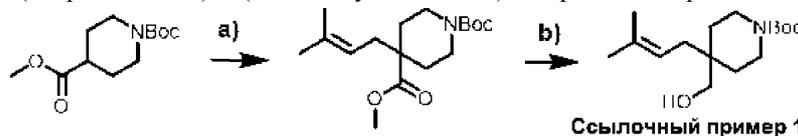
Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура: 40°C.

Длина волны: 280 нм.

Ссылочный пример 1.

трет-Бутил 4-(гидроксиметил)-4-(3-метилбут-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



а) Получение 1-трет-бутил 4-метил 4-(3-метилбут-2-ен-1-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата.

К раствору 1-трет-бутил 4-метил пиперидин-1,4-дикарбоксилата (69,0 г) в тетрагидрофуране (700 мл) при температуре -78°C добавляли по каплям 1 моль/л бис(триметилсилил)амида натрия (326 мл) и

реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение часа. Реакционную смесь нагревали до температуры -20°C и перемешивали при этой температура в течение часа. В реакционную смесь при температуре -78°C добавляли по каплям 1-бром-3-метил-2-бутен (42,6 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры -20°C и перемешивали при этой температура в течение 3 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли водный раствор хлорида аммония. Затем добавляли воду и этилацетат. Смесь разделяли в делительной воронке на этилацетатный слой и водный слой. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (69,0 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 5,01 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 3,87-3,72 (2H, м), 3,68 (3H, с), 2,86 (2H, дд, $J=2,7, 11,4$ Гц), 2,21 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 2,06 (2H, д, $J=14,2$ Гц), 1,69 (3H, с), 1,58 (3H, с), 1,44 (9H, с), 1,43-1,34 (2H, м).

ЖХ-МС (условие 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,3/Rt (мин.) 1,24.

б) Получение трет-бутил 4-(гидроксиметил)-4-(3-метилбут-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (ссылочный пример 1).

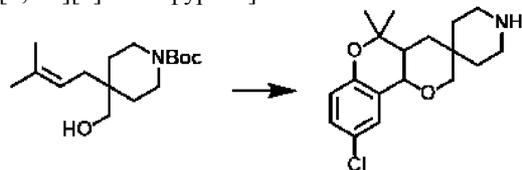
К раствору литийалюминийгидрида (9,25 г) в тетрагидрофуране (700 мл) при температуре -78°C добавляли по каплям раствор в тетрагидрофуране (300 мл) 1-трет-бутил 4-метил 4-(3-метилбут-2-ен-1-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (69,0 г), полученного на стадии а). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение часа. Реакционную смесь перемешивали при температуре -20°C в атмосфере азота в течение 5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь при температуре 0°C добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа и сушили над сульфатом магния. Реакционную смесь фильтровали через целит и отфильтрованный растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (гексан/этилацетат) с получением соединения ссылочного примера 1 (58,0 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 5,17 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 3,48-3,41 (2H, м), 3,46 (2H, с), 3,38-3,31 (2H, м), 2,09 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 1,73 (3H, с), 1,65 (3H, с), 1,51-1,37 (4H, м), 1,46 (9H, с).

ЖХ-МС (условие 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284,3/Rt (мин.) 1,08.

Ссылочный пример 2.

Рацемат (4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-c][1]бензофурана] и (4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-c][1]бензофурана].



Ссылочный пример 1

Ссылочный пример 2

К раствору соединения ссылочного примера 1 (69,0 г) в дихлорметане (1000 мл) при температуре 0°C добавляли 5-хлор-2-гидроксibenзальдегид (48,0 г), триметил ортоформиат (100 мл) и затем моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,90 г) и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме и к полученному остатку при температуре 0°C добавляли 4 моль/л хлористоводородной кислоты в этилацетате (300 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение часа. Растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на амино силикагелевой колонке (хлороформ/метанол) с получением рацемата ссылочного примера 2 (61,5 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,38 (1H, с), 7,11 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 6,70 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 4,12 (1H, д, $J=11,4$ Гц), 4,08 (1H, д, $J=10,9$ Гц), 3,31 (1H, д, $J=10,9$ Гц), 2,90-2,86 (3H, м), 2,81-2,77 (1H, м), 1,91-1,80 (3H, м), 1,57-1,53 (1H, м), 1,39-1,37 (2H, м), 1,38 (3H, с), 1,17 (3H, с), 1,11-1,05 (1H, м).

ЖХ-МС (условие 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2/Rt (мин.) 0,77.

Полученное соединение ссылочного примера 2 подвергали оптическому разделению с получением соединения ссылочного примера 3 и соединения ссылочного примера 4, которые являются оптически активными производными соединения ссылочного примера 2.

Соединение ссылочного примера 3.

Условие А; Rt (мин.)=10,35.

ЖХ-МС (условие 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2/Rt (мин.) 0,77.

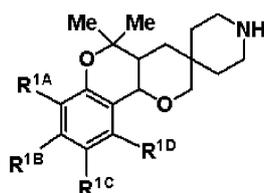
Соединение ссылочного примера 4.

Условие А; Rt (мин.)=12,07.

ЖХ-МС (условие 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2/Rt (мин.) 0,77.

Примеры 5-15.

Соединения ссылочных примеров 5-15, показанные в следующей таблице, были получены из каждого соответствующего исходного соединения по методу ссылочного примера 2.



Ссылочный пример	R ¹ _A	R ¹ _B	R ¹ _C	R ¹ _D	Рацемическое или хиральное	R _t (мин) (Условие)	ЖХ-МС (условие 1) [M+H] ⁺ / R _t (мин)
5	Cl	H	H	H	Рацемическое	-	322,5/0,72
6	Br	H	H	H	Рацемическое	-	366,2/0,74
7	H	Cl	H	H	Рацемическое	-	322,5/0,75
8	H	Cl	H	H	Хиральное	8,09 (Условие С)	322,5/0,74
9	H	Cl	H	H	Хиральное	11,27 (Условие С)	322,5/0,76
10	H	Br	H	H	Рацемическое	-	366,2/0,77
11	H	H	F	H	Рацемическое	-	306,5/0,65
12	H	H	F	H	Хиральное	6,07 (Условие В)	306,5/0,63
13	H	H	F	H	Хиральное	7,35 (Условие В)	306,5/0,65
14	H	H	Br	H	Рацемическое	-	366,2/0,75
15	H	H	N ₃	H	Рацемическое	-	329,3/0,78

Данные ЯМР для соединений ссылочных примеров 5, 6, 7, 10, 11 и 14, представленных в таблице выше, показаны далее.

Соединение ссылочного примера 5.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,28 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,27 (1H, д, J=6,7 Гц), 6,84 (1H, дд, J=7,3, 7,9 Гц), 4,17 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,94 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,34-3,27 (1H, м), 2,69-2,58 (4H, м), 1,82-1,74 (2H, м), 1,55-1,51 (1H, м), 1,41-1,37 (1H, м), 1,37 (3H, с), 1,24-1,22 (2H, м), 1,15 (3H, с), 1,10-1,06 (1H, м).

Соединение ссылочного примера 6.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,42 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,79 (1H, дд, J=7,6, 7,9 Гц), 4,18 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,94 (1H, д, J=10,8 Гц), 3,29 (2H, д, J=11,2 Гц), 2,65-2,60 (4H, м), 1,81-1,76 (2H, м), 1,54-1,51 (1H, м), 1,43-1,38 (1H, м), 1,37 (3H, с), 1,24-1,21 (2H, м), 1,15 (3H, с), 1,15-1,10 (1H, м).

Соединение ссылочного примера 7.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,33 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,80 (1H, с), 4,14-4,07 (2H, м), 3,32 (1H, д, J=11,6 Гц), 2,90-2,80 (4H, м), 1,93-1,82 (2H, м), 1,58-1,51 (1H, м), 1,38-1,34 (1H, м), 1,36 (3H, с), 1,27-1,19 (2H, м), 1,24 (3H, с), 1,12-1,06 (1H, м).

Соединение ссылочного примера 10.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,23 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,01 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,91 (1H, с), 4,09 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,94 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,28 (1H, д, J=11,6 Гц), 2,64-2,57 (4H, м), 1,80-1,69 (2H, м), 1,54-1,50 (1H, м), 1,40-1,35 (1H, м), 1,32 (3H, с), 1,22-1,21 (2H, м), 1,13 (3H, с), 1,11-1,04 (1H, м).

Соединение ссылочного примера 11.

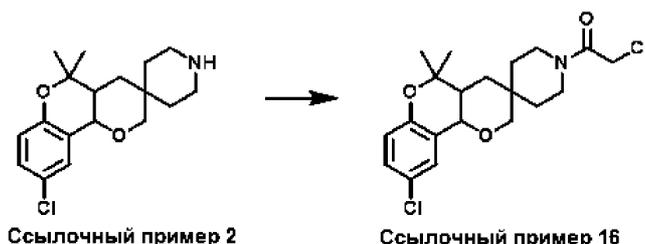
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,03-6,94 (2H, м), 6,74-6,70 (1H, м), 4,12 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,95 (1H, д, J=12,8 Гц), 3,27 (1H, д, J=11,6 Гц), 2,64-2,57 (4H, м), 1,80-1,69 (2H, м), 1,54-1,51 (1H, м), 1,41-1,37 (1H, м), 1,31 (3H, с), 1,22-1,21 (2H, м), 1,13 (3H, с), 1,07-1,04 (1H, м).

Соединение ссылочного примера 14.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,37 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,69 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,14 (1H, д, J=10,8 Гц), 3,95 (1H, д, J=10,8 Гц), 3,28 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,64-2,57 (4H, м), 1,80-1,68 (2H, м), 1,54-1,50 (1H, м), 1,40-1,35 (1H, м), 1,32 (3H, с), 1,22-1,21 (2H, м), 1,12 (3H, с), 1,11-1,04 (1H, м).

Ссылочный пример 16.

Рацемат 1-[(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-c][1]бензопиран]-1-ил]-2-хлорэтан-1-она и 1-[(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-c][1]бензопиран]-1-ил]-2-хлорэтан-1-она.



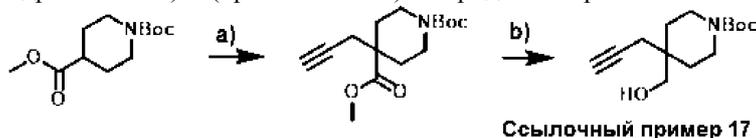
К раствору соединения ссылочного примера 2 (2,00 г) в тетрагидрофуране (150 мл) при температуре 0°C добавляли карбонат калия (4,30 г) и затем хлорацетил хлорид (0,7 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (гексан/этилацетат) с получением соединения ссылочного примера 16 (2,05 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,37 (1H, с), 7,11 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,70 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,12-4,05 (4H, м), 3,85-3,76 (1H, м), 3,60-3,36 (4H, м), 1,90-1,84 (2H, м), 1,79-1,74 (1H, м), 1,66-1,57 (1H, м), 1,49-1,40 (2H, м), 1,36 (3H, с), 1,17 (3H, с), 1,15-1,10 (1H, м).

ЖХ-МС (условие 1); [M+H]⁺ 398,2/Rt (мин.) 1,17.

Ссылочный пример 17.

трет-Бутил 4-(гидроксиметил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



а) Получение 1-трет-бутил 4-метил 4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата.

Раствор 1-трет-бутил 4-метил пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,00 г) в ТГФ (24,0 мл) охлаждали до температуры -78°C. К охлажденному раствору добавляли 1,0 моль/л гексаметилдисилазида натрия в ТГФ (8,22 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин и затем при температуре -18°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры -78°C и затем добавляли по каплям пропаргил бромид (0,62 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали от температуры -78°C до температуры -20°C и затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь два раза экстрагировали этилацетатом и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и отфильтрованный растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (982 мг).

ЖХ-МС (условие 1); [M+H]⁺ 282,3/Rt (мин.) 1,02.

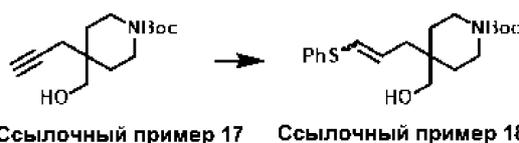
б) Получение трет-бутил 4-(гидроксиметил)-4-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (соединение ссылочного примера 17).

Раствор соединения, полученного на стадии а) (928 мг), в смеси метанола (8,2 мл) и ТГФ (8,2 мл) нагревали до температуры 55°C. В нагретый раствор добавляли боргидрид натрия (449 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение часа. Добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (449 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли водой. Смесь три раза экстрагировали этилацетатом и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и отфильтрованный растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (гексан/этилацетат) с получением соединения ссылочного примера 17 (515 мг).

ЖХ-МС (условие 1); [M+H]⁺ 254,3/Rt (мин.) 0,84.

Ссылочный пример 18.

Смесь трет-бутил 4-(гидроксиметил)-4-[(2E)-3-(фенилсульфанил)проп-2-ен-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил 4-(гидроксиметил)-4-[(2Z)-3-(фенилсульфанил)проп-2-ен-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата.

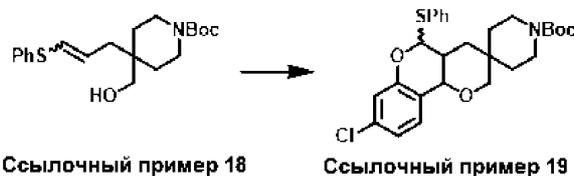


Раствор соединения ссылочного примера 17 (515 мг), азобисизобутиронитрила (100 мг) и бензолтиола (207 мкл) в толуоле (10 мл) перемешивали при температуре 80°C в атмосфере азота в течение часа. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (гексан/этилацетат) с получением соединения ссылочного примера 18 (498 мг).

ЖХ-МС (условие 1); [M+H]⁺ 364,3/Rt (мин.) 1,17.

Ссылочный пример 19.

Рацемат трет-бутил (4'aS,10'bS)-8'-хлор-5'-(фенилсульфанил)-4'a,10'b-дигидро-2'Н,4'Н,5'Н-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-карбоксилата и трет-бутил (4'aR,10'bR)-8'-хлор-5'-(фенилсульфанил)-4'a,10'b-дигидро-2'Н,4'Н,5'Н-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-карбоксилата.

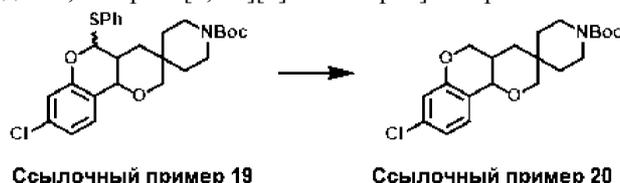


Раствор соединения ссылочного примера 18 (479 мг), триметил ортоформиата (288 мкл) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (12,5 мг) в дихлорметане (6,6 мл) перемешивали при температуре 0°C. Добавляли 4-хлор-2-гидроксibenзальдегид (411 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали хроматографией на амино силикагелевой колонке (хлороформ) с получением соединения ссылочного примера 19 (691 мг).

ЖХ-МС (условие 1); $[M+H]^+$ 446,3/Rt (мин.) 1,45.

Ссылочный пример 20.

Рацемат трет-бутил (4'aS,10'bS)-8'-хлор-4'a,10'b-дигидро-2'Н,4'Н,5'Н-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-карбоксилата и трет-бутил (4'aR,10'bS)-8'-хлор-4'a,10'b-дигидро-2'Н,4'Н,5'Н-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-карбоксилата.

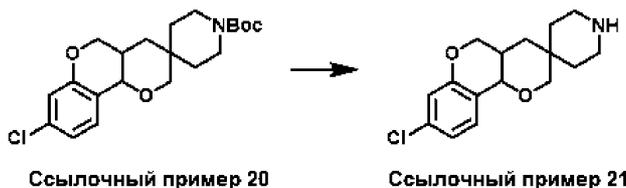


Раствор соединения ссылочного примера 19 (309 мг), азобисизобутиронитрила (10 мг) и гидроксида трибутилолова (489 мкл) в толуоле (6,2 мл) перемешивали при температуре 100°C в атмосфере азота в течение часа. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (гексан/этилацетат) с получением соединения ссылочного примера 20 (167 мг).

ЖХ-МС (условие 1); $[M+H]^+$ 338,3/Rt (мин.) 1,35.

Ссылочный пример 21.

Рацемат (4'aR,10'bS)-8'-хлор-4'a,10'b-дигидро-2'Н,4'Н,5'Н-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопирана] и (4'aS,10'bR)-8'-хлор-4'a,10'b-дигидро-2'Н,4'Н,5'Н-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопирана].

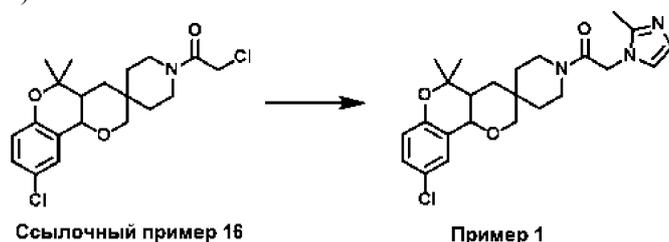


Раствор соединения ссылочного примера 20 (167 мг) в 4 моль/л хлористоводородная кислота/диоксан (1,7 мл) перемешивали при температуре 70°C в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали путем хроматографии на амино силикагелевой колонке (хлороформ/метанол) с получением соединения ссылочного примера 21 (105 мг).

ЖХ-МС (условие 1); $[M+H]^+$ 294,3/Rt (мин.) 0,70.

Пример 1.

Рацемат 1-[(4'aS,10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'Н,4'Н,5'Н-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]-2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)этан-1-она и 1-[(4'aR,10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'Н,4'Н,5'Н-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран]-1-ил]-2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)этан-1-она.



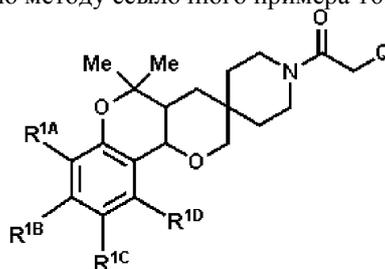
К раствору соединения ссылочного примера 16 (2,0 г) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли карбонат калия (4,0 г) и 2-метил-1Н-имидазол (1,53 г), и реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 2 ч. Реакционный раствор фильтровали через целит и растворитель удаляли в вакууме, а полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (гексан/этилацетат) с получением соединения примера 1 (2,05 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,36 (1H, с), 7,10 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,97-6,90 (1H, м), 6,83-6,75 (1H, м), 6,70 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,65 (2H, с), 4,11-4,06 (2H, м), 3,85-3,76 (1H, м), 3,47-3,36 (4H, м), 2,34 (3H, с), 1,90-1,70 (4H, м), 1,60-1,50 (1H, м), 1,43-1,37 (2H, м), 1,35 (3H, с), 1,16 (3H, с), 1,15-1,10 (1H, м).

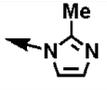
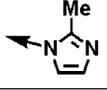
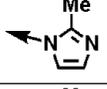
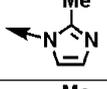
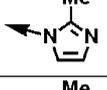
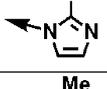
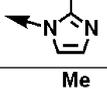
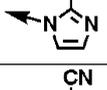
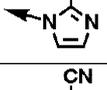
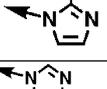
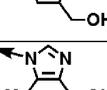
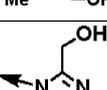
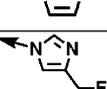
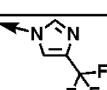
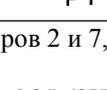
ЖХ-МС (условие 1); [M+H]⁺ 443,9/Rt (мин.) 0,79.

Пример 2-17.

Соединения примеров 2-17, показанные в следующей таблице, были получены из каждого соответствующего исходного соединения по методу ссылочного примера 16 и примера 1.



Пример	R ¹ _A	R ^{1B}	R ^{1C}	R ¹ _D	Q	Рацемическое или хиральное	Исходное соединение	ЖХ-МС (условие 1): [M+H] ⁺ /Rt (мин)
2	H	H	F	H		Рацемическое	Ссылочный пример 11	428,2/0,73

3	H	H	Cl	H		Хирально е	Ссылочный пример 3	443,9/0,79
4	H	H	Cl	H		Хирально е	Ссылочный пример 4	443,9/0,79
5	H	Cl	H	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 7	444,0/0,83
6	Cl	H	H	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 5	444,0/0,78
7	H	H	Br	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 14	488,0/0,82
8	H	Br	H	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 10	488,0/0,83
9	Br	H	H	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 6	488,0/0,81
10	H	H	N ₃	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 15	451,0/0,75
11	H	H	N ₃	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 15	462,4/1,09
12	H	H	Cl	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 2	455,3/1,12
13	H	H	Cl	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 2	460,6/0,75
14	H	H	Cl	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 2	474,0/0,76
15	H	H	Cl	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 2	460,0/0,78
16	H	H	Cl	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 2	462,0/0,85
17	H	H	Cl	H		Рацемиче ское	Ссылочный пример 2	498,4/1,15

Данные ЯМР для соединений примеров 2 и 7, представленных в таблице выше, показаны далее.

Соединение примера 2.

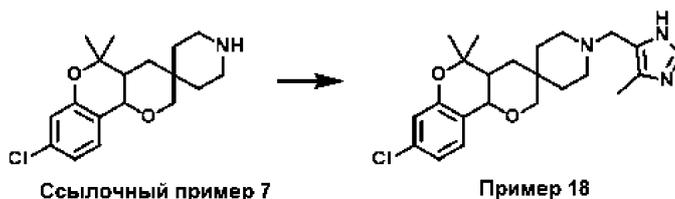
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,08-6,95 (2H, м), 6,90-6,86 (1H, м), 6,79-6,69 (1H, м), 6,66 (1H, м), 4,89 (2H, м), 4,18 (1H, д, J=10,8 Гц), 4,00 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,50-3,30 (5H, м), 2,12 (3H, с), 1,86-1,83 (1H, м), 1,74-1,66 (2H, м), 1,64-1,50 (1H, м), 1,40-1,33 (2H, м), 1,35-1,30 (1H, м), 1,33 (3H, с), 1,17-1,13 (1H, м), 1,13 (3H, с).

Соединение примера 7.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,39 (1H, с), 7,30 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,88 (1H, с), 6,72-6,66 (2H, м), 4,90-4,88 (2H, м), 4,19 (1H, д, J=10,8 Гц), 4,01 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,50-3,36 (5H, м), 2,12 (3H, с), 1,86-1,83 (1H, м), 1,76-1,66 (2H, м), 1,64-1,53 (1H, м), 1,40-1,33 (2H, м), 1,36-1,31 (1H, м), 1,34 (3H, с), 1,18-1,13 (1H, м), 1,14 (3H, с).

Пример 18.

Рацемат (4'aR,10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-c][1]бензопирана] и (4'aS,10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-c][1]бензопирана].



К раствору соединения ссылочного примера 7 (200 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) при температуре 0°C добавляли 4-метил-1H-имидазол-5-карбальдегид (137 мг) и затем триацетоксиборгидрид натрия (397 мг) и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в атмосфере азота в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли воду и насыщенный водный раствор карбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (хлороформ/метанол) с получением соединения примера 18 (49 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,61 (1H, д, J=17,7 Гц), 7,35 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,28 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,87 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,77 (1H, с), 4,11 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,87 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,34-3,26 (3H, м), 2,49 (3H, с), 2,31-2,22 (4H, м), 2,11-2,03 (1H, м), 1,71-1,67 (2H, м), 1,60-1,56 (1H, м), 1,49-1,44 (1H, м), 1,31 (3H, с), 1,13 (3H, с), 1,13-1,08 (2H, м).

ЖХ-МС (условие 1); [M+H]⁺ 416,7/Rt (мин.) 0,59.

Примеры 19-37.

Соединения примеров 19-37, показанные в следующей таблице, были получены из каждого соответствующего исходного соединения по методике примера 18.



Пример	R ¹ _A	R ¹ _B	R ¹ _C	R ¹ _D	Q	Рацемическое или хиральное	Исходное соединение	ЖХ-МС (Условие 1): [M+H] ⁺ /Rt (мин)
19	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 8	416,3/0,60
20	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 9	416,3/0,59
21	H	H	F	H		Рацемическое	Ссылочный пример 11	400,4/0,61
22	H	H	F	H		Хиральное	Ссылочный пример 12	400,3/0,60
23	H	H	F	H		Хиральное	Ссылочный пример 13	400,3/0,61

24	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	416,0/0,60
25	H	H	Cl	H		Хиральное	Ссылочный пример 3	416,0/0,61
26	H	H	Cl	H		Хиральное	Ссылочный пример 4	416,1/0,60
27	Cl	H	H	H		Рацемическое	Ссылочный пример 5	416,4/0,66
28	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	444,3/0,66
29	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	402,3/0,75
30	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	416,3/0,70
31	H	H	F	H		Рацемическое	Ссылочный пример 11	400,4/0,55
32	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	416,6/0,57
33	H	Cl	H	H		Рацемическое	Ссылочный пример 7	416,6/0,93
34	Cl	H	H	H		Рацемическое	Ссылочный пример 5	416,3/0,62
35	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	402,0/0,70
36	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	416,0/0,77
37	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 9	486,4/0,65

Данные ЯМР для соединений примеров 20 и 33, представленных в таблице выше, показаны далее.

Соединение примера 20.

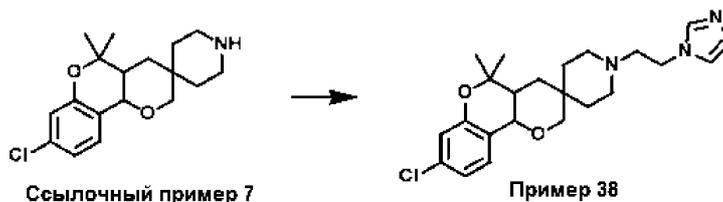
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,61 (1H, д, J=17,7 Гц), 7,35 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,28 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,87 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,77 (1H, с), 4,11 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,87 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,34-3,26 (3H, м), 2,49 (3H, с), 2,31-2,22 (4H, м), 2,11-2,03 (1H, м), 1,71-1,67 (2H, м), 1,60-1,56 (1H, м), 1,49-1,44 (1H, м), 1,31 (3H, с), 1,13 (3H, с), 1,13-1,08 (2H, м).

Соединение примера 33.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,50 (1H, с), 7,29 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,77 (1H, с), 6,71 (1H, с), 4,12 (1H, д, J=10,8 Гц), 3,88 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,58 (3H, м), 3,44-3,30 (2H, м), 2,39-2,20 (4H, м), 1,74-1,70 (2H, м), 1,60-1,51 (2H, м), 1,50-1,30 (2H, м), 1,32 (3H, с), 1,14 (3H, с), 1,13-1,10 (1H, м).

Пример 38.

Рацемат (4'aR,10'bR)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопирана] и (4'aS,10'bS)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопирана].



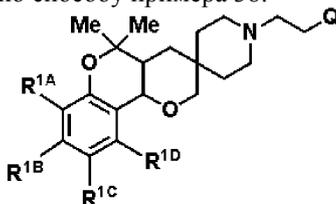
К раствору соединения ссылочного примера 7 (200 мг) в ацетонитриле (10,0 мл) при температуре 0°C добавляли 2-бромэтанол (137 мг) и триэтиламин (0,70 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в атмосфере азота в течение часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и концентрировали. Добавляли дихлорметан (10,0 мл), триэтиламин (0,57 мл) и метансульфонилхлорид (0,09 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. При комнатной температуре добавляли имидазол (0,50 г) и реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в атмосфере азота в течение часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (хлороформ/метанол) с получением соединения примера 38 (49 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,59 (1H, с), 7,29 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, с), 6,88 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,83 (1H, с), 6,78 (1H, с), 4,12 (1H, д, J=11,2 Гц), 4,04-4,01 (2H, м), 3,90 (1H, д, J=10,8 Гц), 3,32-3,26 (3H, м), 2,59 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,52-2,46 (4H, м), 2,43-2,25 (4H, м), 1,73 (2H, д, J=7,9 Гц), 1,60-1,56 (1H, м), 1,49-1,44 (1H, м), 1,32 (3H, с), 1,13 (3H, с), 1,13-1,08 (2H, м).

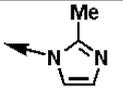
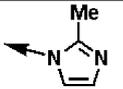
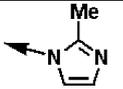
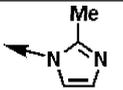
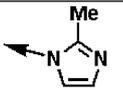
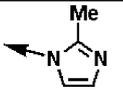
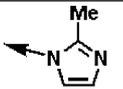
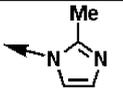
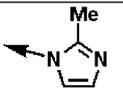
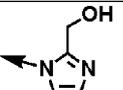
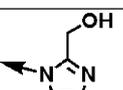
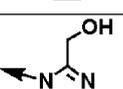
ЖХ-МС (условие 1); [M+H]⁺ 416,7/Rt (мин.) 0,59.

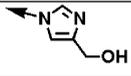
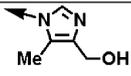
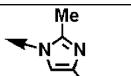
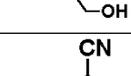
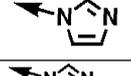
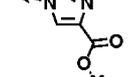
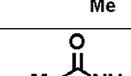
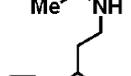
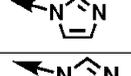
Примеры 39-63.

Соединения примеров 39-63, показанные в следующей таблице, были получены из каждого соответствующего исходного соединения по способу примера 38.



Пример	R ¹ _A	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	Рацемическое или хиральное	Исходное соединение	ЖХ-МС (условие): [M+H] ⁺ /Rt (мин)
39	H	H	F	H		Рацемическое	Ссылочный пример 11	400,4/0,52
40	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	416,3/0,57
41	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 8	416,3/0,57
42	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 9	416,3/0,58

43	H	H	F	H		Рацемическое	Ссылочный пример 11	414,4/0,53
44	H	H	F	H		Хиральное	Ссылочный пример 12	414,4/0,54
45	H	H	F	H		Хиральное	Ссылочный пример 13	414,4/0,54
46	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	430,3/0,57
47	H	H	Cl	H		Хиральное	Ссылочный пример 3	430,3/0,57
48	H	H	Cl	H		Хиральное	Ссылочный пример 4	430,4/0,58
49	H	Cl	H	H		Рацемическое	Ссылочный пример 7	430,3/0,60
50	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 8	430,3/0,63
51	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 9	430,3/0,61
52	H	H	F	H		Рацемическое	Ссылочный пример 11	430,4/0,55
53	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	446,3/0,61
54	H	Cl	H	H		Рацемическое	Ссылочный пример 7	446,3/0,61

55	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	446,3/0,61
56	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	460,3/0,63
57	H	Cl	H	H		Рацемическое	Ссылочный пример 7	460,3/0,62
58	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	441,0/0,84
59	H	H	Cl	H		Рацемическое	Ссылочный пример 2	474,3/1,15
60	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 9	501,2/0,76
61	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 9	501,3/0,66
62	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 9	459,2/0,89
63	H	Cl	H	H		Хиральное	Ссылочный пример 9	473,3/0,74

Данные ЯМР для соединений примеров 42, 60, 61, и 63, представленных в таблице выше, показаны далее.

Соединение примера 42.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,59 (1H, c), 7,29 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, c), 6,88 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,83 (1H, c), 6,78 (1H, c), 4,12 (1H, д, J=11,2 Гц), 4,04-4,01 (2H, м), 3,90 (1H, д, J=10,8 Гц), 3,32-3,26 (3H, м), 2,59 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,52-2,46 (4H, м), 2,43-2,25 (4H, м), 1,73 (2H, д, J=7,9 Гц), 1,60-1,56 (1H, м), 1,49-1,44 (1H, м), 1,32 (3H, c), 1,13 (3H, c), 1,13-1,08 (2H, м).

Соединение примера 60.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,31 (1H, c), 6,99-6,90 (2H, м), 6,99 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,82 (1H, c), 4,11-4,07 (2H, м), 4,00-3,96 (2H, м), 3,76-3,72 (2H, м), 3,33 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,93-2,90 (2H, м), 2,67-2,66 (2H, м), 2,55-2,45 (3H, м), 2,39-2,32 (1H, м), 1,99 (3H, c), 1,91-1,87 (2H, м), 1,80-1,77 (1H, м), 1,65-1,55 (1H, м), 1,44-1,41 (2H, м), 1,41 (3H, c), 1,29 (3H, c), 1,21-1,12 (1H, м).

Соединение примера 61.

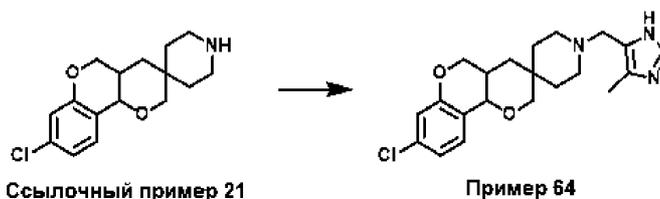
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,42 (1H, c), 7,21 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,18 (1H, c), 6,77 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,69-6,67 (2H, м), 6,54 (1H, c), 3,99-3,96 (2H, м), 3,91-3,88 (2H, м), 3,43-3,42 (2H, м), 3,21 (1H, д, J=11,2 Гц), 2,67-2,64 (2H, м), 2,61-2,58 (2H, м), 2,45-2,35 (3H, м), 2,30-2,24 (1H, м), 1,87 (3H, c), 1,76-1,67 (2H, м), 1,53-1,49 (1H, м), 1,42-1,38 (1H, м), 1,35-1,30 (1H, м), 1,28 (3H, c), 1,08 (3H, c), 1,04-0,97 (1H, м).

Соединение примера 63.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 8,18 (1H, д, J=4,4 Гц), 7,72 (1H, c), 7,45 (1H, c), 7,29 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,88 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,77 (1H, c), 4,37-4,33 (2H, м), 4,10 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,88 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,31-3,26 (2H, м), 2,70 (3H, c), 2,57-2,53 (2H, м), 2,37-2,29 (4H, м), 1,72-1,67 (2H, м), 1,60-1,55 (1H, м), 1,50-1,40 (1H, м), 1,32-1,23 (2H, м), 1,29 (3H, c), 1,13 (3H, c), 1,13-1,06 (1H, м).

Пример 64.

Рацемат (4'aS,10'bR)-8'-хлор-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-c][1]бензопирана] и (4'aR,10'bS)-8'-хлор-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a,10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-c][1]бензопирана].



К раствору соединения ссылочного примера 21 (103 мг) и 4-метил-1H-имидазол-5-карбальдегида (77 мг) в ТГФ (3,5 мл) и метаноле (1,0 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (223 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли еще триацетоксиборгидрид натрия (77 мг) и реакционную смесь перемешивали дополнительно 30 мин. Реакционный раствор концентрировали и полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (этилацетат/метанол) с получением соединения примера 64 (97 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 11,65 (0,5H, с), 11,60 (0,5H, с), 7,35 (1H, с), 7,25 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,89 (1H, дд, $J=8,3, 1,8$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 4,17 (1H, дд, $J=11,0, 3,7$ Гц), 4,12 (1H, д, $J=10,4$ Гц), 3,86-3,92 (2H, м), 3,26-3,38 (3H, м), 2,21-2,37 (4H, м), 2,11 (1,5H, с), 2,03 (1,5H, с), 1,86-1,95 (1H, м), 1,75 (1H, д, $J=12,2$ Гц), 1,55 (2H, шир.), 1,27 (2H, шир.), 0,95 (1H, т, $J=12,5$ Гц), ЖХ-МС (условие 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,7/Rt (мин.) 0,57.

Примеры 64а и 64b.

Полученное соединение примера 64 подвергали оптическому разделению с получением соединения примера 64а и соединения примера 64b, которые являются оптически активными производными соединения примера 64.

Пример 64а.

Условие D; Rt (мин.)=10,26.

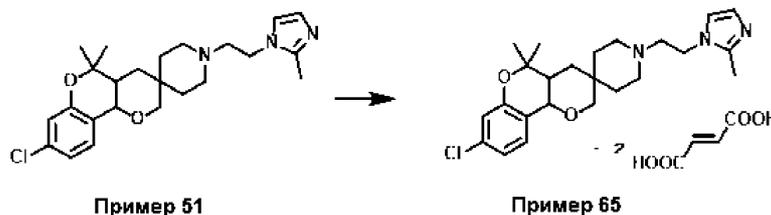
ЖХ-МС (условие 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,1/Rt (мин.) 0,60.

Пример 64b.

Условие D; Rt (мин.)=14,02.

ЖХ-МС (условие 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,0/Rt (мин.) 0,61.

Пример 65.



К раствору соединения примера 51 (15 мг) в метаноле (0,2 мл) добавляли фумаровую кислоты (8,1 мг) и реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение часа. Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи и высушивали упариванием. К остатку добавляли этилацетат (0,3 мл) и смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 4 ч. Выпавший твердый осадок собирали на фильтре Кігіуата, промывали этилацетатом и сушили при температуре 50°C в вакууме с получением соединения примера 65 (15 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,29 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,88 (1H, дд, $J=8,2, 2,1$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,78 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,59 (4H, с), 4,12 (1H, д, $J=11,0$ Гц), 3,97 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,90 (1H, д, $J=11,6$ Гц), 3,30 (1H, д, $J=11,6$ Гц), 2,59 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,46-2,39 (2H, м), 2,38-2,25 (2H, м), 2,32 (3H, с), 1,81-1,65 (2H, м), 1,65-1,55 (1H, м), 1,37-1,23 (1H, м), 1,32 (3H, с), 1,15-1,05 (1H, м), 1,13 (3H, с).

ЖХ-МС (условие 2); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430/Rt (мин.) 1,519.

Примеры 66-78.

Соединения по примерам 66-78, показанные в следующей таблице, были получены из каждого соответствующего исходного соединения путем преобразования каждого из них в соль, как в примере 65.

Пример	Соль	Валентность	Исходное соединение	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ:
66	фосфат	2	Пример 20	7,66 (1H, c), 7,29 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,89 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,79 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,70 (9H, шир. c), 4,15 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,94 (3H, c), 3,36 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,01-2,77 (4H, м), 2,19 (3H, c), 1,84-1,62 (4H, м), 1,54-1,47 (2H, м), 1,34 (3H, c), 1,14 (3H, c).
67	фосфат	2	Пример 32	7,73 (1H, c), 7,24 (1H, дд, J=2,7, 0,9 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 6,92 (1H, c), 6,74 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,58 (10H, шир. c), 4,15 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,91 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,67 (2H, c), 3,63 (3H, c), 3,33 (1H, д, J=11,4 Гц), 2,59-2,52 (2H, м), 1,83-1,52 (5H, м), 1,41-1,35 (2H, м), 1,33 (3H, c), 1,13 (3H, c), 1,14-1,10 (1H, м).
68	фумарат	2	Пример 34	7,56 (1H, c), 7,29 (1H, д, J=4,6 Гц), 6,88 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,76 (1H, c), 6,60 (4H, c), 4,12 (1H, д, J=10,5 Гц), 3,88 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,59 (3H, c), 3,47 (2H, c), 3,31 (1H, д, J=11,4 Гц), 2,44-2,34 (3H, м), 2,33-2,24 (1H, м), 1,80-1,66 (2H, м), 1,65-1,45 (2H, м), 1,35-1,28 (2H, м), 1,32 (3H, c), 1,15-

				1,06 (1H, м), 1,13 (3H, с).
69	фосфат	2	Пример 34	7,71 (1H, с), 7,29 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,90 (1H, с), 6,89 (1H, дд, J=8,5, 2,1 Гц), 6,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 5,23 (13H, шир. с), 4,13 (d, 1H, J=10,5 Гц), 3,90 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,65 (2H, с), 3,63 (3H, с), 3,33 (1H, д, J=11,4 Гц), 2,60-2,48 (3H, м), 1,84-1,50 (4H, м), 1,40-1,35 (2H, м), 1,33 (3H, с), 1,15-10,8 (2H, м), 1,13 (3H, с).
70	п-толуол-сульфонат	2	Пример 34	9,62-9,14 (0,5H, шир. м), 9,05 (1H, с), 7,79 (1H, с), 7,47 (4H, дт, J=7,9, 2,1 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,11 (4H, д, J=7,9 Гц), 6,91 (1H, дд, J=8,2, 2,1 Гц), 6,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,49 (1,5H, шир. с), 4,34 (0,5H, шир. с), 4,17 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,87 (3H, с), 3,63-2,94 (2H, м), 2,28 (6H, с), 1,79-1,69 (1H, м), 1,67-1,22 (6H, м), 1,15 (3H, с).
71	фумарат	2	Пример 42	7,66 (1H, с), 7,29 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,18 (1H, с), 6,91-6,82 (2H, м), 6,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,61 (4H, с), 4,15-3,99 (3H, м), 3,90 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,30 (1H, д, J=11,4 Гц), 2,65 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,47-2,29 (2H, м), 1,80-1,56 (3H, м), 1,56-1,44 (1H, м), 1,35-1,29 (2H, м), 1,32 (3H, с), 1,19-1,05 (1H, м), 1,13 (3H, с).
72	фосфат	2	Пример 42	7,74 (1H, с), 7,29 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,21 (1H, с), 6,92 (1H, с), 6,89 (1H, дд, J=8,2, 1,8 Гц), 6,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,15-4,07 (3H, м), 3,90 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,31 (1H, д, J=11,0 Гц), 2,72 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,45-2,36 (2H, м), 1,81-1,58 (3H, м), 1,58-1,47 (1H, м), 1,38-1,27 (2H, м), 1,33 (3H, с), 1,17-1,06 (1H, м), 1,13 (3H, с).

73	п-толуол-сульфонат	2	Пример 42	9,11 (1H, c), 7,78 (1H, т, J=1,6), 7,72 (1H, т, J=1,6 Гц), 7,47 (4H, дт, J=8,2, 1,8 Гц), 7,30 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,11 (4H, д, J=8,2 Гц), 6,91 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,80 (1H, д, J=2,3 Гц), 4,62 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,17 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,65 (2H, шир. c), 3,28-2,89 (3H, м), 2,28 (6H, c), 2,23-2,00 (1H, м), 1,80-1,68 (1H, м), 1,68-1,43 (3H, м), 1,42-1,26 (4H, м), 1,15 (3H, c).
74	фумарат	2	Пример 44	7,10 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,01 (1H, дд, J=9,1, 3,2 Гц), 6,97 (1H, тд, J=8,5, 3,2 Гц), 6,80 (1H, д, J=1,4 Гц), 6,72 (1H, дд, J - 8,9, 4,8 Гц), 6,59 (4H, c), 4,13 (1H, д, J=10,5 Гц), 3,97 (2H, т, J =6,4 Гц), 3,91 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,30 (1H, д, J=11,4 Гц), 2,59 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,46-2,38 (3H, м), 2,38-2,31 (2H, м), 2,31 (3H, c), 1,79-1,56 (3H, м), 1,55-1,44 (1H, м), 1,36-1,26 (2H, м), 1,31 (3H, c), 1,14-1,05 (1H, м), 1,11 (3H, c).
75	фосфат	2	Пример 44	7,27 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,04-6,98 (2H, м), 6,96 (1H, дд, J=8,7, 3,2 Гц), 6,72 (1H, дд, J=8,7, 4,6 Гц), 6,09 (10H, шир. c), 4,13 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,07 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,91 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,31 (1H, д, J=11,4 Гц), 2,68 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,45-2,39 (2H, м), 2,40 (3H, c), 1,80-1,58 (3H, м), 1,57-1,46 (1H, м), 1,37-1,30 (2H, м), 1,31 (3H, c), 1,14-1,07 (1H, м), 1,11 (3H, c).
76	п-толуол-сульфонат	2	Пример 44	9,41-9,16 (1H, шир. м), 7,66 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,47 (4H, дт, J=8,2, 1,8 Гц), 7,11 (4H, д, J=7,8 Гц), 7,06-6,96 (2H, м), 6,74 (1H, дд, J=8,9, 4,8

				Гц), 4,50 (2Н, т, J=6,9 Гц), 4,38-4,12 (2Н, м), 3,69-3,51 (3Н, м), 3,28-2,98 (3Н, м), 2,61 (3Н, с), 2,28 (6Н, с), 1,90 (1,5Н, с), 1,80-1,59 (2Н, м), 1,69-1,46 (2Н, м), 1,40-1,27 (5Н, м), 1,18-1,08 (4Н, м).
77	фосфат	2	Пример 51	7,29 (1Н, д, J=8,5 Гц), 7,22 (1Н, д, J=1,2 Гц), 6,95 (1Н, д, J=1,2 Гц), 6,88 (1Н, дд, J=8,2, 2,1 Гц), 6,78 (1Н, д, J=1,8 Гц), 5,47 (10Н, шир. с), 4,12 (1Н, д, J=11,0 Гц), 4,01 (2Н, т, J=6,4 Гц), 3,90 (1Н, д, J=11,0 Гц), 3,31 (1Н, д, J=11,0 Гц), 2,64 (2Н, т, J=6,4 Гц), 2,48-2,42 (2Н, м), 2,42-2,33 (2Н, м), 2,37 (3Н, с), 1,80-1,67 (2Н, м), 1,66-1,56 (1Н, м), 1,56-1,45 (1Н, м), 1,38-1,27 (2Н, м), 1,33 (3Н, с), 1,15-1,07 (1Н, м), 1,13 (3Н, с).
78	п-толуол-сульфонат	2	Пример 51	9,39-9,16 (1Н, шир. м), 7,65 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,61 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,47 (4Н, дт, J=8,2, 1,8 Гц), 7,33-7,27 (1Н, м), 7,11 (4Н, дт, J=7,8 Гц), 6,91 (1Н, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,80 (1Н, д, J=2,3 Гц), 4,50 (2Н, т, J=6,9 Гц), 4,37-4,12 (2Н, м), 3,68-3,51 (3Н, м), 3,28-2,98 (3Н, м), 2,61 (3Н, с), 2,28 (6Н, с), 2,25-2,07 (2Н, м), 1,90 (1,5Н, с), 1,80-1,47 (5Н, м), 1,45-1,27 (5Н, м), 1,21-1,08 (4Н, м).

Тесты.

Далее показаны результаты тестов, в которых соединения по настоящему изобретению оценивали с помощью фармакологических экспериментов, которые также объясняют фармакологическую активность соединений, однако технический объем настоящего изобретения не должен этим ограничиваться.

Тест 1. Тест по ингибированию для анализа сферообразующей способности раковых клеток.

Надежные методы, разработанные для определения способности клеток к самообновлению, что является одним из свойств CSC, включают метод определения сферообразующей способности раковых клеток в неприлипающем состоянии в отсутствие сыворотки (Cancer Res 65, 5506-5511 (2005)). Клетки Т-29 были получены из Американской коллекции типовых культур (АТСС). Клетки НТ-29 культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂, используя среду McCoy's 5a, содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1% пенициллина/стрептомицина. Клетки НТ-29 высевали в 384-луночный микропланшет с черным прозрачным дном и со сверхнизким связыванием (Corning Cat. № 3827) в количестве 350-800 клеток/лунку с использованием среды DMEM/F12, содержащей 2% добавки B27 (GIBCO), 20 нг/мл эпидермального фактора роста (EGF) (пепротех), 10 нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF) (пепротех), 5 мкг/мл инсулина (Sigma) и 1% пенициллина/стрептомицина. В каждую лунку добавляли каждое тестируемое соединение с доведением конечной концентрации ДМСО до 0,1%, и клетки культивировали в течение 4 дней. Затем количество жизнеспособных клеток в каждой лунке измеряли с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo™ (Promega) для расчета концентрации каждого тестируемого соединения, вызывающей 50%-ное ингибирование пролиферации клеток (значение Sphere IC₅₀; мкмоль/л).

Эксперимент по тесту 1 проводили для каждого соединения каждого примера. Концентрация каждого тестируемого соединения, вызывающая 50%-ное ингибирование пролиферации клеток, (значение сферного вещества; мкмоль/л) показана в следующей таблице.

Пример	IC ₅₀ (мкмоль/л)	Пример	IC ₅₀ (мкмоль/л)	Пример	IC ₅₀ (мкмоль/л)
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		

Как показано в приведенной выше таблице, соединения примеров 20, 26, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56 и 64a проявляли сильную активность в отношении ингибирования пролиферации клеток в условиях сферной культуры.

Тест 2. Тест по оценке ингибирования hERG.

К культивируемому штамму клеток CHO, которые стабильно экспрессируют hERG, добавляли каждое тестируемое соединение, чтобы довести конечную концентрацию ДМСО до 0,0135-0,5%. Ток hERG измеряли с помощью QPatch HT (Sophion Inc.) и рассчитывали концентрацию, при которой 50% тока hERG подавлялось каждым тестируемым соединением (значение IC₅₀; мкМ).

Соединения примеров тестировали в соответствии с тестом 2. И hERG/HT-29 рассчитывали путем деления концентрации соединения, полученной в тесте 2 (ингибируется 50% тока hERG) на концентрацию соединения, полученную в тесте 1 (подавляется 50% пролиферации клеток HT-29). Результаты показаны в следующей таблице.

Пример	Ингибирование связывания (IC ₅₀ , мкМ)	hERG/HT-29	Пример	Ингибирование связывания (IC ₅₀ , мкМ)	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			

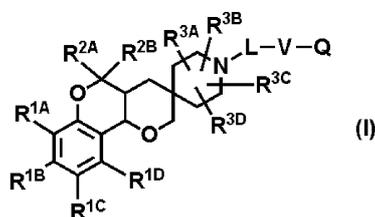
Как показано в приведенной выше таблице, соединения примеров 20, 26, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56 и 64a показали хорошую разницу между концентрацией, ингибирующей 50% пролиферации клеток, и концентрацией, ингибирующей 50%-ный ток hERG.

Промышленная применимость.

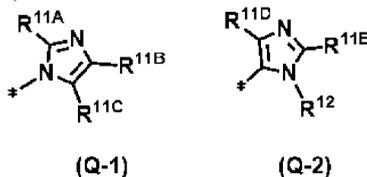
Соединения по настоящему изобретению обладают сильным ингибирующим действием на сферообразующую способность раковых клеток и, таким образом, могут быть использованы в качестве противоопухолевого агента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена или азид, при условии, что все R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} не представляют собой атом водорода, R^{2A} и R^{2B} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил, R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} и R^{3D} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена или C_{1-6} алкил, L представляет собой связь или $-C(O)-$, V представляет собой C_{1-3} алкилен, Q имеет формулу (Q-1) или (Q-2):



где R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} и R^{11E} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена, циано, C_{1-6} алкил (который может быть замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, циано, гидроксид, C_{1-6} алкокси, $-NR^{5a}R^{6a}$ и $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} алкенил (который может быть замещен от 1 до 3 гидроксидными группами), $-CO_2R^{4a}$ или $-CONR^9R^{10}$,

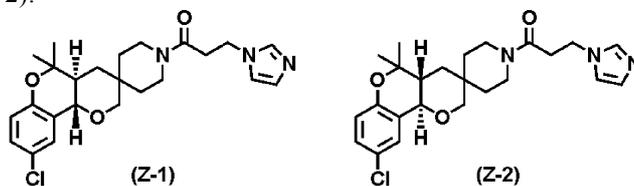
R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^9 и R^{10} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил, или когда R^{5a} и R^{6a} , оба, представляют собой C_{1-3} алкил, они могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла, и

когда R^9 и R^{10} , оба, представляют собой C_{1-3} алкил, они могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла,

R^{4a} и R^{8a} , независимо, представляют собой C_{1-3} алкил,

R^{12} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, и

звездочка (*) обозначает точку присоединения к V, при условии, что исключены следующие соединения формул (Z-1) и (Z-2):



2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} и R^{3D} представляют собой атом водорода.

3. Соединение по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} и R^{2B} , каждый, независимо, представляют собой C_{1-3} алкил.

4. Соединение по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} и R^{2B} представляют собой метил.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой связь.

6. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-CO-$.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой этилен.

8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой метилен.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, атом фтора или атом хлора, при условии, что все R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} и R^{1D} не представляют собой атом водорода.

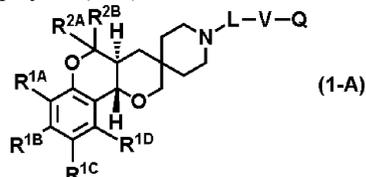
10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} и R^{11E} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, циано, C_{1-6} алкил (который может быть замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом фтора, гидроксид и $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} алкенил (который может быть замещен одной гидроксидной группой) или $-CO_2R^{4a}$.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} и R^{11E} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, циано, C_{1-3} алкил, или C_{2-6} алкенил, где алкил и алкенил, каждый, могут быть независимо замещены одной гидроксидной группой.

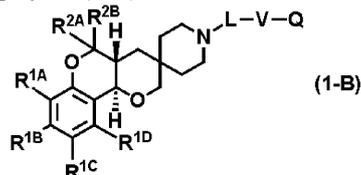
12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} и R^{11E} , каждый, независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил.

13. Соединение по любому из пп.1, 10-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹² представляет собой атом водорода.

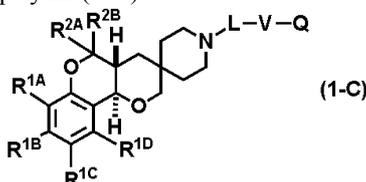
14. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединением формулы (I) является соединение формулы (1-A)



15. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединением формулы (I) является соединение формулы (1-B)



16. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединением формулы (I) является соединение формулы (1-C)



17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из следующих соединений:

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-9'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-1'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-7'-хлор-5',5'-диметил-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-9'-фтор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-9'-фтор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-9'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-9'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H, 4'H, 5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопирана].

27. Соединение по п.1 или его фосфат, выбранное из следующих соединений:

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран] и

(4'aR, 10'bR)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран].

28. Соединение по п.1 или его фумарат, выбранное из следующих соединений:

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран] и

(4'aR, 10'bR)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран].

29. Соединение по п.1 или его п-толуолсульфонат, выбранное из следующих соединений:

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-5',5'-диметил-1-[(4-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aR, 10'bR)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-8'-хлор-1-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5',5'-диметил-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран],

(4'aS, 10'bS)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран] и

(4'aR, 10'bR)-9'-фтор-5',5'-диметил-1-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этил]-4'a, 10'b-дигидро-2'H,4'H,5'H-спиро[пиперидин-4,3'-пирано[3,2-с][1]бензопиран].

30. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественного новообразования, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые добавки.

