



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118139849 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 04

(21) 申请号 202280064600.7

(22) 申请日 2022.09.29

(66) 本国优先权数据

202111161691.X 2021.09.30 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/122536 2022.09.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/051681 ZH 2023.04.06

(71) 申请人 江苏豪森药业集团有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区

(72) 发明人 王霄 丁小华 陈国辉 孙运栋

王小雷

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

专利代理师 程伟

(51) Int.Cl.

C07D 267/22 (2006.01)

C07D 267/16 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

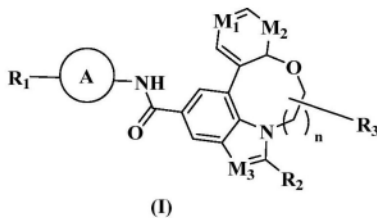
A61P 35/02 (2006.01)

(54) 发明名称

四元稠环类化合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

一种四元稠环类化合物及其制备方法和应用,具体涉及四元稠环类化合物、制备方法和含有治疗有效量的该化合物的药物组合物以及其作为酪氨酸激酶抑制剂,尤其是作为在制备抑制选自ABL1蛋白、ABL2相关蛋白和嵌合蛋白BCR-ABL1的蛋白的酪氨酸激酶活性药物中的应用。



(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 4 月 6 日 (06.04.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/051681 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 267/22 (2006.01) A61K 31/33 (2006.01)

C07D 267/16 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/122536

(22) 国际申请日: 2022 年 9 月 29 日 (29.09.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202111161691.X 2021 年 9 月 30 日 (30.09.2021) CN

(71) 申请人: 江苏豪森药业集团有限公司 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 王霄 (WANG, Xiao); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。丁小华 (DING, Xiaohua); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。陈国辉 (CHEN, Guohui); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。孙运栋 (SUN, Yundong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。王小雷 (WANG, Xiaolei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 10 层程伟, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

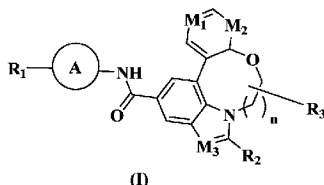
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: FOUR-MEMBERED FUSED RING COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 四元稠环类化合物及其制备方法和应用



(57) Abstract: The present invention relates to a four-membered fused ring compound, a preparation method and use thereof, and specifically relates to a four-membered fused ring compound, a preparation method, a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of the compound, and a use thereof as a tyrosine kinase inhibitor, especially as a drug for inhibiting tyrosine kinase selected from ABL1 protein, ABL2 related protein and BCR-ABL1 chimeric protein.

(57) 摘要: 一种四元稠环类化合物及其制备方法和应用, 具体涉及四元稠环类化合物、制备方法和含有治疗有效量的该化合物的药物组合物以及其作为酪氨酸激酶抑制剂, 尤其是作为在制备抑制选自 ABL1 蛋白、ABL2 相关蛋白和嵌合蛋白 BCR-ABL1 的蛋白的酪氨酸激酶活性药物中的应用。

WO 2023/051681 A1

四元稠环类化合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于医药生物领域，具体涉及四元稠环类化合物及其制备方法和应用，
5 还涉及其药学上可接受的盐及其药物组合物在治疗癌症等相关疾病中的应用。

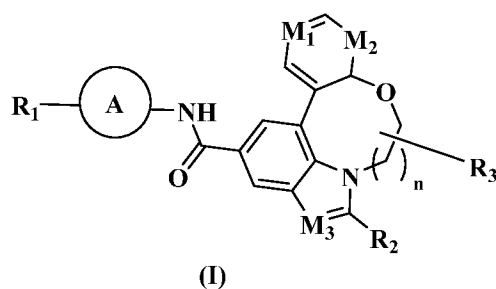
背景技术

ABL1 蛋白的酪氨酸激酶活性通常受到严格调节，SH3 域的 N-端帽区在此起
重要作用。一个调节机制涉及将 N-端帽甘氨酸-2 残基肉豆蔻酰化，然后与 SH1
10 催化结构域中的肉豆蔻酸酯结合位点相互作用。慢性髓性白血病(CML)一个标志
是费城染色体(Ph)，由造血干细胞中的 t(9,22)染色体相互易位形成。该染色体携
带 BCR-ABL1 癌基因，其编码缺乏 N-端帽并具有组成性激活的酪氨酸激酶域的
嵌合的 BCR-ABL1 蛋白。针对 BCR-ABL1 蛋白的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是 CML
患者的标准疗法，伊马替尼、尼罗替尼和达沙替尼被批准用于治疗新诊断的 CML
15 患者。

然而，一些患者由于耐药克隆的出现，其中 SH1 结构域中的突变会损害抑制
剂的结合。尽管尼罗替尼和达沙替尼对许多抗伊马替尼的 BCR-ABL1 突变形式
均保持效力，但其中苏氨酸 315 残基被异亮氨酸 (T315I) 取代的突变对所有这
三种药物均不敏感，并可能导致 CML 患者发展对治疗的抵抗力。因此，抑制
20 BCR-ABL1 突变，例如 T315I，仍未满足医学需求。除 CML 外，BCR-ABL1 融
合蛋白在一定比例的急性淋巴细胞性白血病中也是致病原因，靶向 ABL 激酶活
性的药物也可用于该适应症，因此，临床上需要更多的 BCR-ABL1 抑制剂。

发明内容

25 本发明的目的在于提供一种式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上
可接受盐：



其中：

环 A 选自 C₃₋₆ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基；

R₁ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、

5 C₁₋₆ 氰代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

M₁ 选自 N 或 CR_a；

M₂ 选自 NR_a 或 C(R_a)₂；

M₃ 选自 N 或 CR_a；

10 R_a 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氰代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

R₂ 或 R₃ 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氰代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基；

15 n 为 0、1 或 2。

在本发明优选的实施方式中，所述的式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中：

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基；

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氰代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、

20 C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基；

M₁ 选自 N 或 CH；

M₂ 选自 NH 或 CH₂；

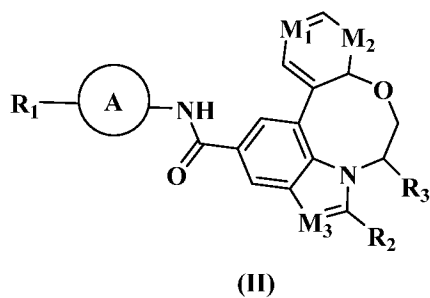
M₃ 选自 N 或 CH；

R₂ 或 R₃ 各自独立地选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氰代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷

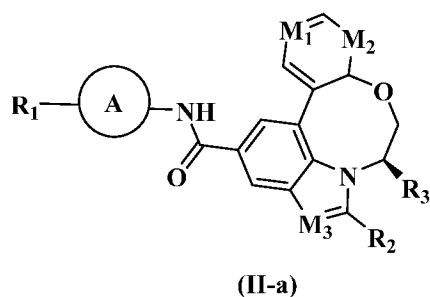
25 基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

在本发明优选的实施方式中，所述的式(I)所示的化合物进一步如通式(II)

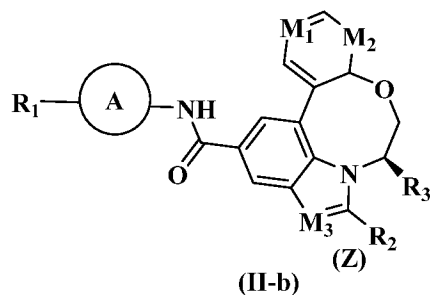
所述:



在本发明优选的实施方式中, 所述的式(I)所示的化合物进一步如(II-a)所述:



在本发明优选的实施方式中, 所述的式(I)所示的化合物进一步如(II-b)所述:



在本发明更优选的实施方式中, 环 A 为苯基或吡啶基;

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基;

M₁ 为 N;

M₂ 为 NH;

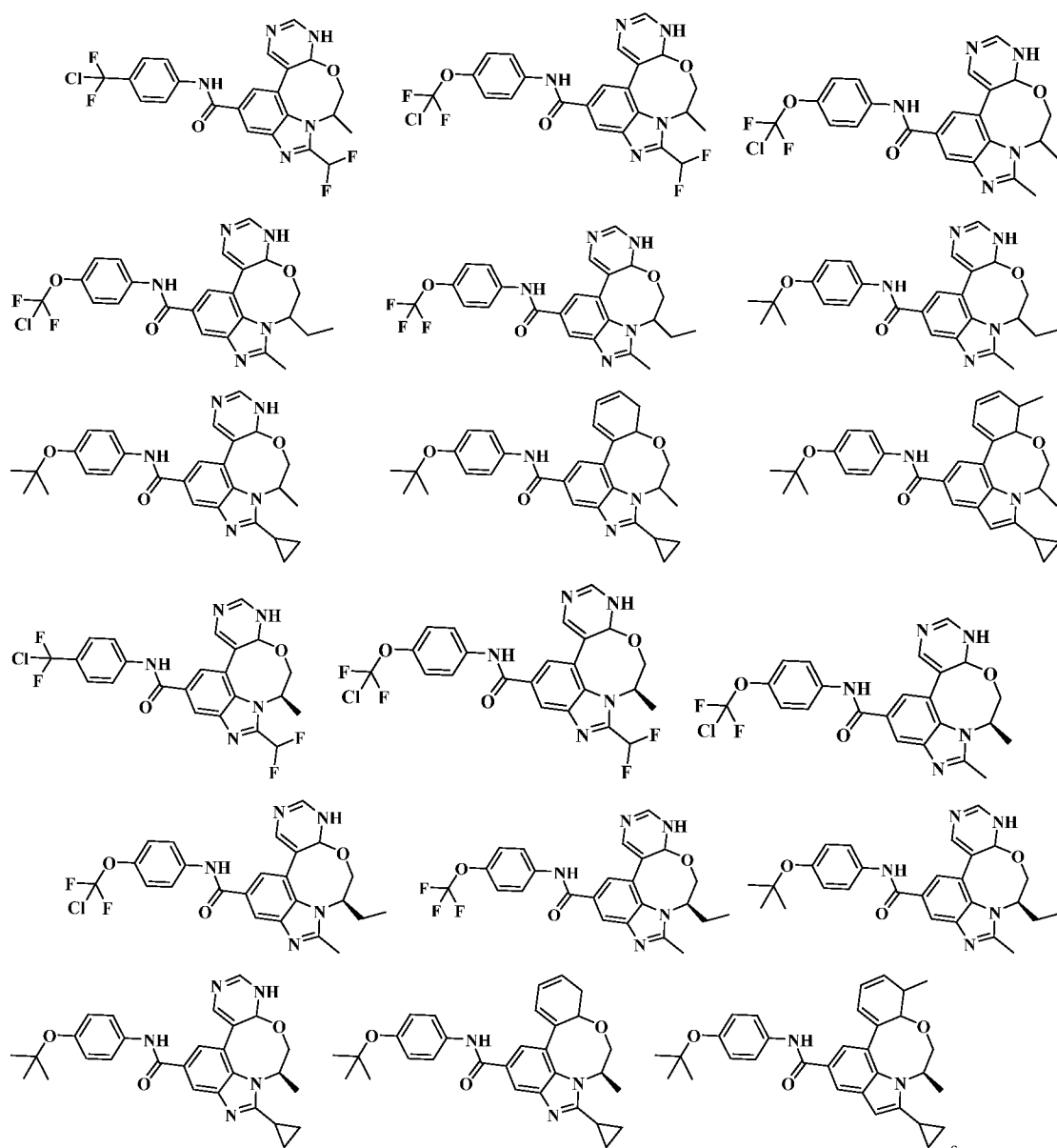
M₃ 为 N;

R₂ 或 R₃ 各自独立地选自氢、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基。

在本发明进一步优选的实施方式中, R₁ 选自 -CF₂、-CF₃、-CF₂Cl、-OCF₂、-OCF₃ 或 -OCF₂Cl;

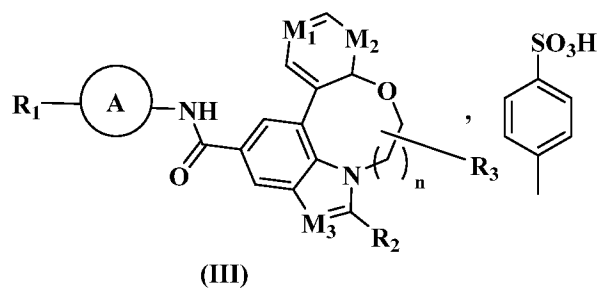
R₂ 或 R₃ 各自独立地选自 -CH₃、-CF₂、-CF₃ 或 -CF₂Cl。

在本发明进一步优选的实施方式中，包括以下具体化合物：



在本发明优选的实施方式中，所述药学上可接受的盐选自硫酸盐、盐酸盐、乙基磺酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、羟乙基磺酸盐或 1, 5-萘二磺酸盐，更优选对甲苯磺酸盐。

另一方面，本发明提供一种式 (III) 所示的甲苯磺酸盐化合物：



其中：

环 A 选自 C₃₋₆ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基；

R₁ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

M₁ 选自 N 或 CR_a；

M₂ 选自 NR_a 或 C(R_a)₂；

M₃ 选自 N 或 CR_a；

R_a 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、

10 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

R₂ 或 R₃ 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基；

n 为 0、1 或 2。

15 在本发明优选的实施方式中，环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基；

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基；

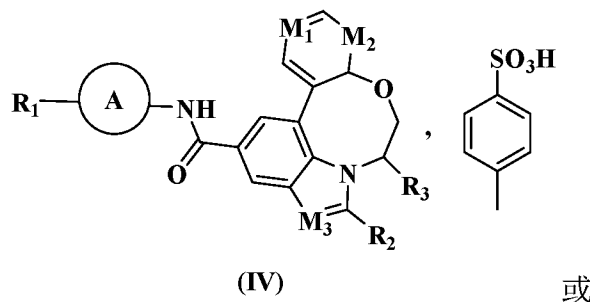
M₁ 选自 N 或 CH；

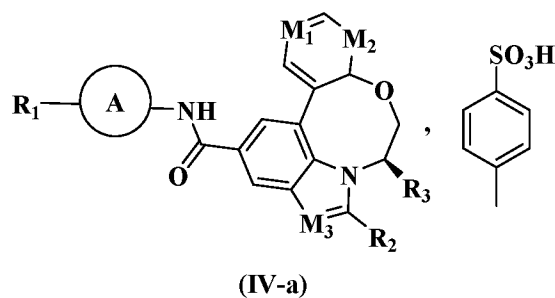
M₂ 选自 NH 或 CH₂；

20 M₃ 选自 N 或 CH；

R₂ 或 R₃ 各自独立地选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

在本发明优选的实施方式中，所示式 (III) 进一步如通式 (IV) 或 (IV-a) 所述：





在本发明优选的实施方式中，环 A 为苯基或吡啶基；

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基；

M₁ 为 N；

5 M₂ 为 NH；

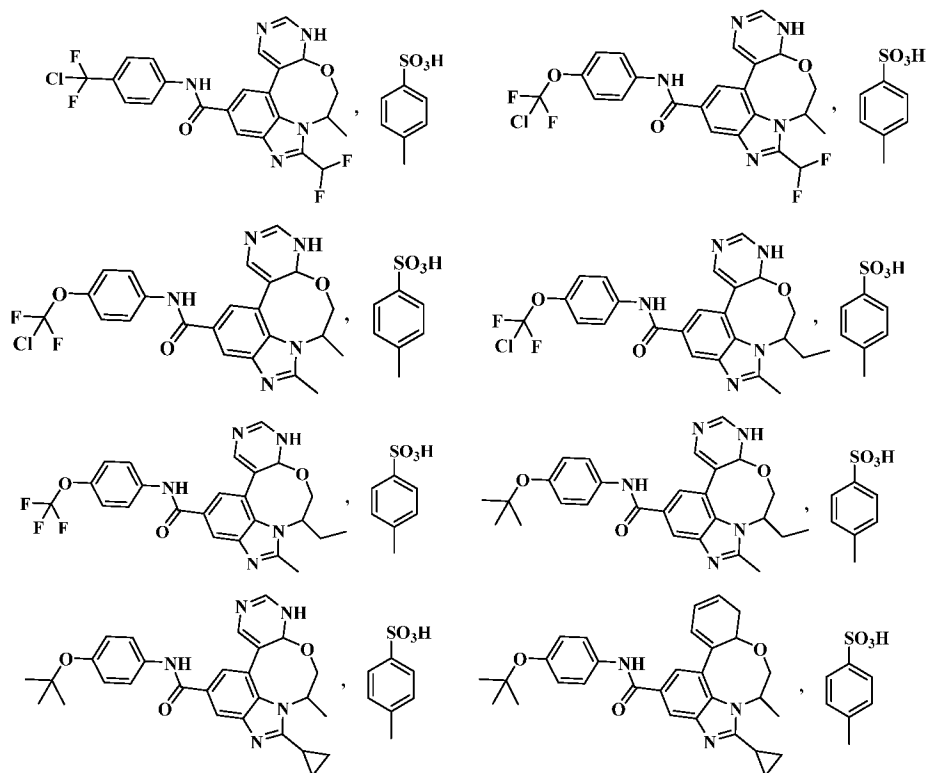
M₃ 为 N；

R₂ 或 R₃ 各自独立地选自氢、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基。

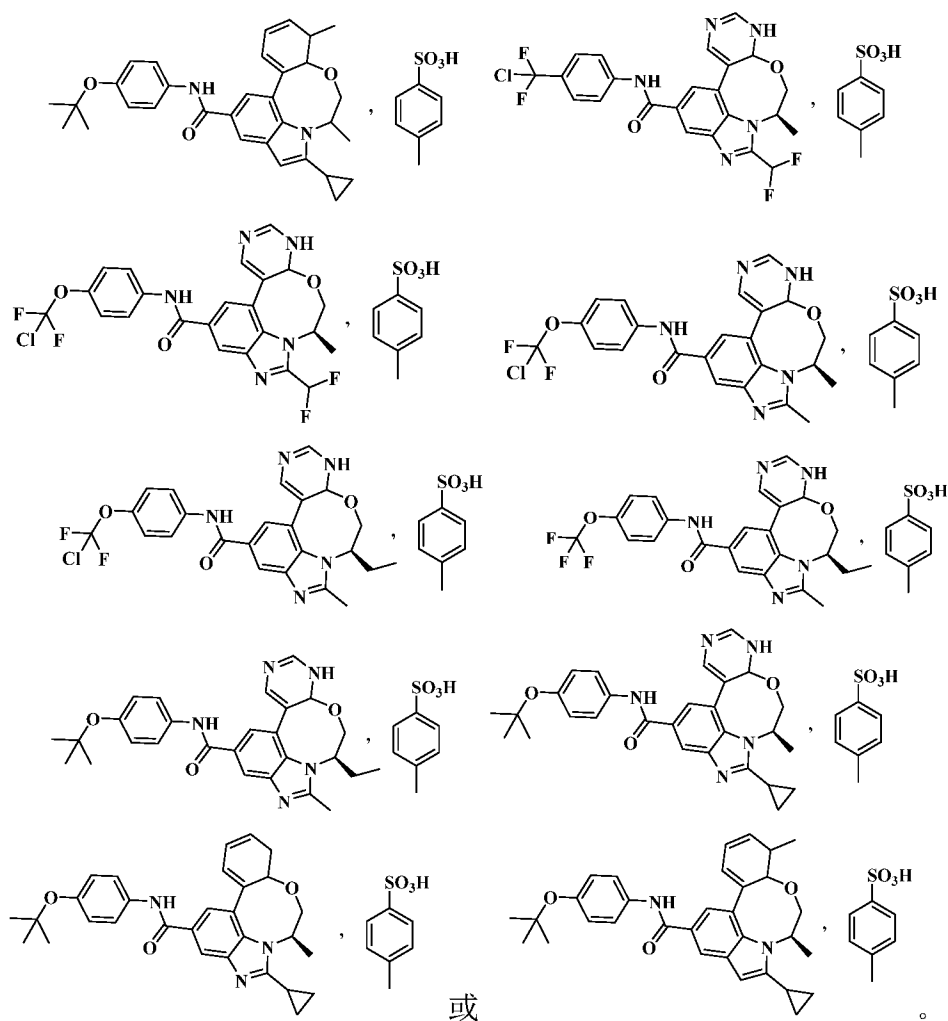
在本发明优选的实施方式中，R₁ 选自 -CF₂、-CF₃、-CF₂Cl、-OCF₂、-OCF₃ 或 -OCF₂Cl；

10 R₂ 或 R₃ 各自独立地选自 -CH₃、-CH₂CH₃、-CF₂、-CF₃ 或 -CF₂Cl。

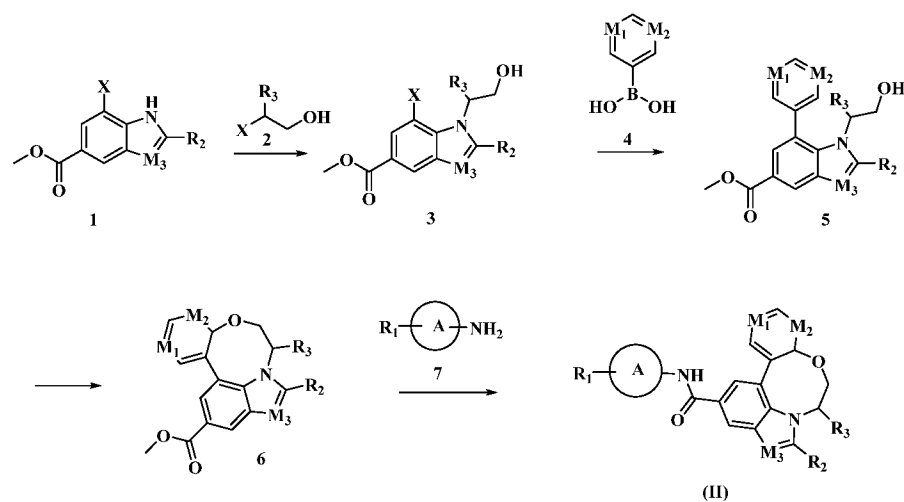
在本发明优选的实施方式中，所述对甲苯磺酸盐选自如下化合物：



15



本发明的目的还在于提供了式 (II) 化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法，



化合物 1 与化合物 2 发生取代反应制备化合物 3，在硼酸化合物 4 作用下制备化合物 5，化合物 5 在酸性条件下制备成环化合物 6，与化合物 7 发生缩合反

应制备得到 (II) 化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐;

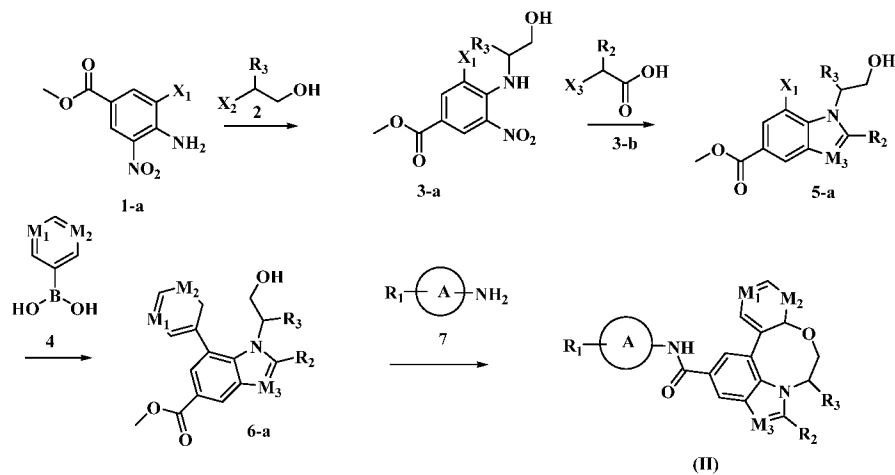
任选地, 到 (II) 化合物与酸反应制备得到盐化合物;

X 选自卤素;

环 A、R₁-R₃、M₁-M₃ 的定义如通式 (II) 所定义;

5 所述酸优选为对甲苯磺酸。

本发明的目的还在于提供了式 (II) 化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法,



化合物 1-a 与化合物 2 发生取代反应制备化合物 3-a, 与 3-b 反应制备得到
10 化合物 5-a, 化合物 5-a 在硼酸化合物 4 作用下制备化合物 6-a, 化合物 6-a 与化合物 7 发生缩合反应制备得到 (II) 化合物;

任选地, 到 (II) 化合物与酸反应制备得到盐化合物;

X₁、X₂ 和 X₃ 各自独立地选自卤素;

环 A、R₁-R₃、M₁-M₃ 的定义如通式 (II) 所定义, 优选 M₃ 为 N;

15 所述酸优选为对甲苯磺酸。

本发明的目的还在于提供了一种药物组合物, 其含有治疗有效量的所述式 (I) 化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明还提供了式 (I) 化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 以及所述的药物组合物在制备抑制选自 Abelson 蛋白 (ABL1), Abelson 相关蛋白 (ABL2) 和嵌合蛋白 BCR-ABL1 的蛋白的酪氨酸激酶酶活性药物中的应用。
20

本发明还提供了式 (I) 化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 以及其药物组合物在制备白血病相关疾病药物中的应用。

在本发明优选的方案中，所述白血病是慢性的骨髓性白血病（CML），急性髓性白血病（AML）或急性淋巴细胞性白血病（ALL）。

在本发明更优选的方案中，所述 CML 对护理标准治疗例如伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼中的一种或多种的治疗具有抗性，所述 AML 是继发性 AML，
5 其在骨髓增生异常综合症（MDS）或骨髓增生性肿瘤（MPN）之后发展。

发明的详细说明

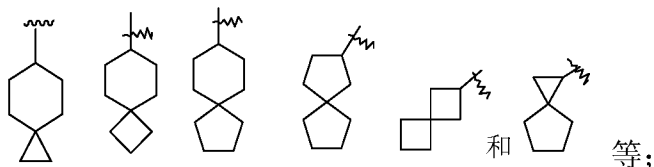
除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链
10 基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-
15 二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、
20 2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、
25 3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、
30 基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷

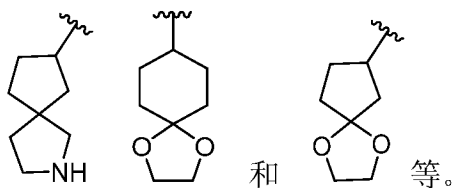
氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 8 个碳原子，最优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

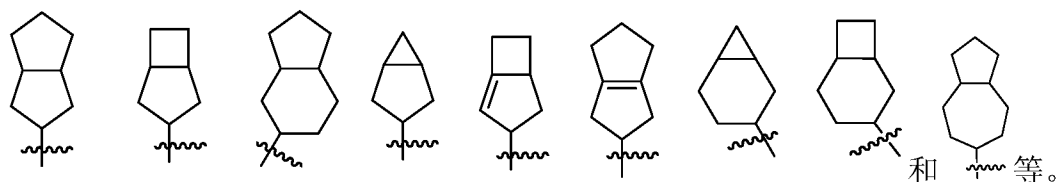
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/6 元、3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



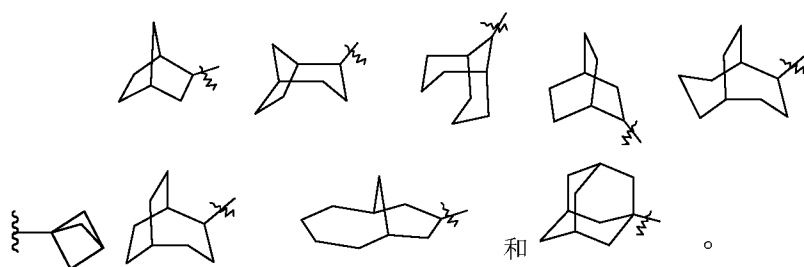
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：



术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

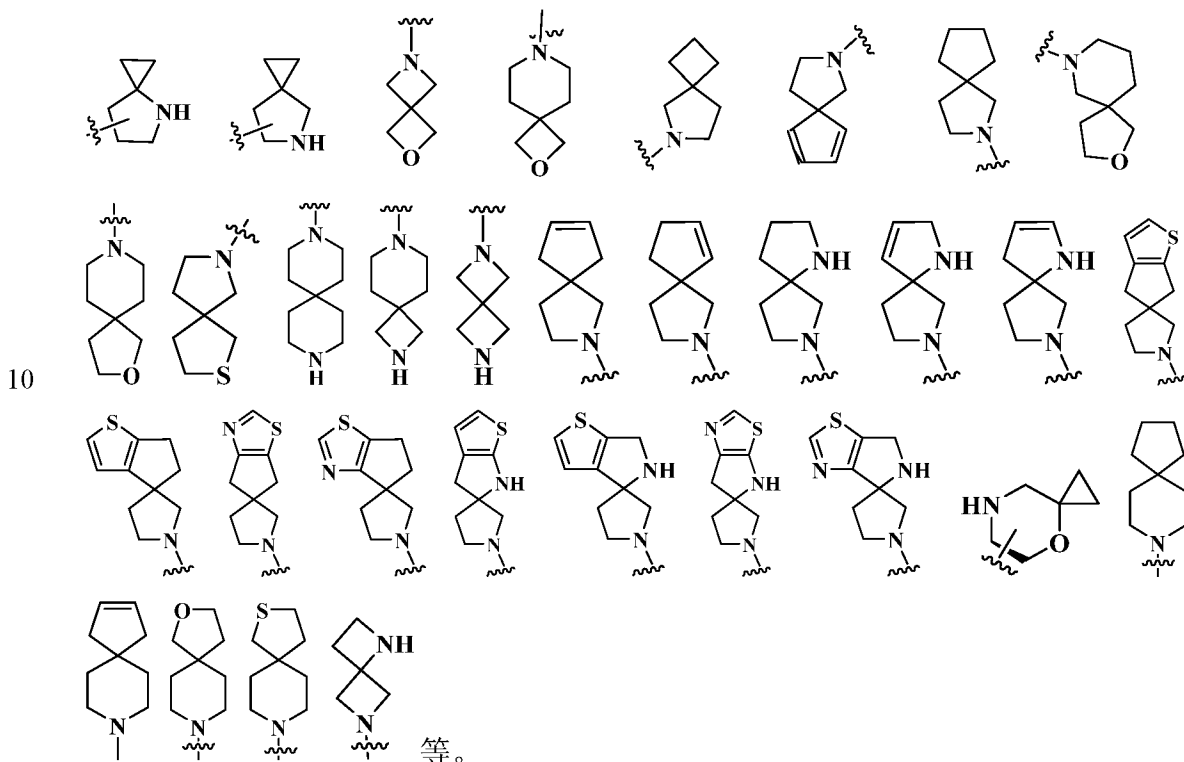


术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、C(O)或 S(O)_m(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子；进一步优选包含 1-3 氮原子的 3-8 元杂环基，任选，被 1-2 个氧原子、硫原子、氧代基取代，包括含氮单环杂环基、含氮螺杂环基或含氮稠杂环基。

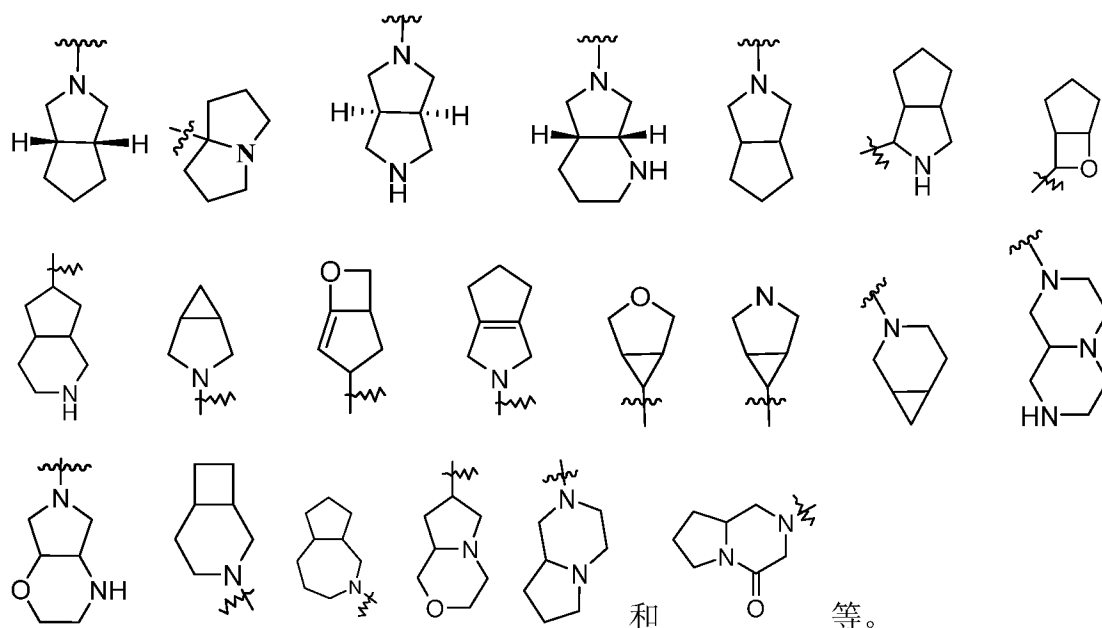
- 15 单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡庚基、1,4-二氮杂环庚基、吡喃基或四氢噻喃二氧化物基等；优选氧杂环丁基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢噻喃二氧化物基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、六氢吡嗪基、六氢嘧啶基、吡庚基、1,4-二氮杂环庚基和哌嗪基；更优选哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷
- 20

基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

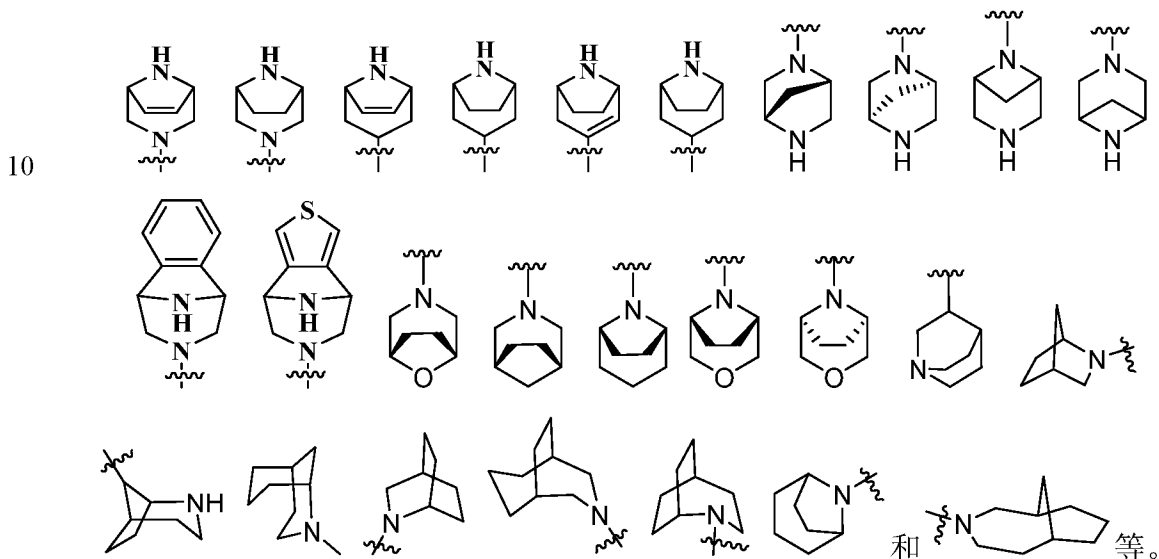
- 术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 5 至 12 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



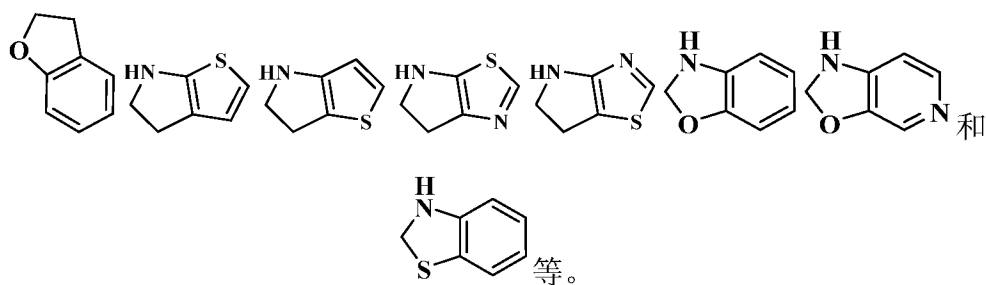
- 术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



- 术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子
- 5 环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 6 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：

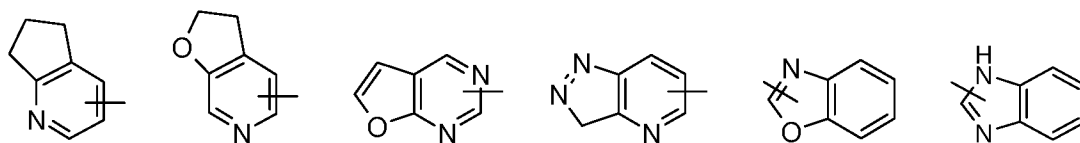


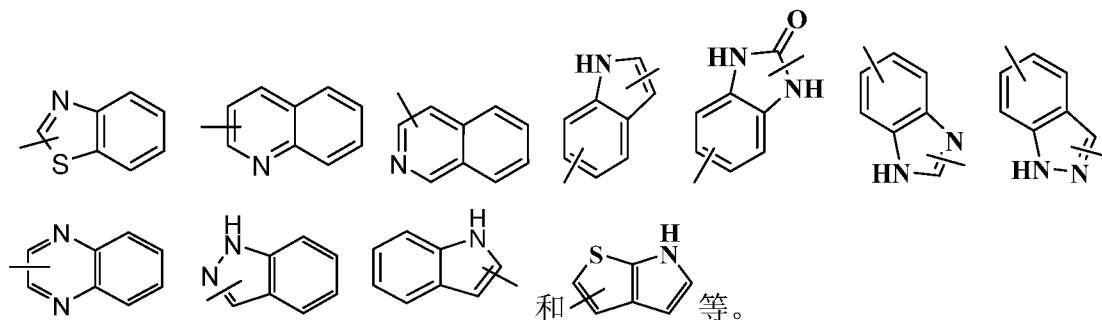
杂环基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,包括苯并3-8元环烷基、苯并3-8元杂烷基,优选苯并3-6元环烷基、苯并3-6元杂烷基,其中杂环基为含1-3氮原子、氧原子、硫原子的杂环基;或者还包含含苯环的三元含氮稠环,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。

芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元,更优选为5元或6元,例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等,优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基或噻唑基;更有选吡唑基和噁唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:





术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基,其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基,其中烷氧基如上所定义。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

术语“烷硫基”指-S-(烷基)和-S-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。

烷硫基的非限制性实例包括:甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环己硫基,烷硫基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“烯基”指链烯基,又称烯烃基,其为包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团,优选含有 2 至 8 个碳原子的烯基,更优选 2 至 6 个碳原子的烯基,最更优选 2 至 4 个碳原子的烯基。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代,例如:烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指，其为包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 2 至 8 个碳原子的炔基，更优选 2 至 6 个碳原子的炔基，最更优选 2 至 4 个碳原子的炔基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。可选的取代基包括包括氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代，优选氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基。

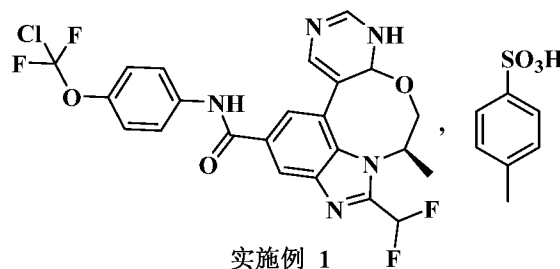
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

- 5 “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

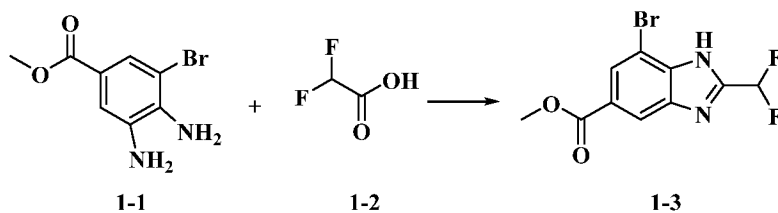
以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

- 10 实施例 1 (3R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-3,4,5a,6-四氢-5-氧杂-1,2a,6,8-四氮杂苯并[4,5]环辛基[1,2,3-cd]茚-11-甲酰胺对甲苯磺酸盐



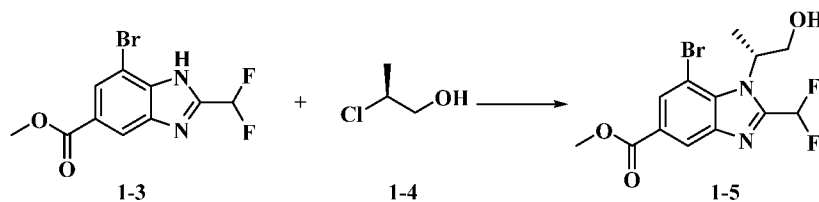
方法一：

步骤一：7-溴-2-(二氟甲基)-1H-二氟甲基-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯的合成



- 15 向 100 mL 反应瓶内加入 3,4-二氨基-5-溴苯甲酸甲酯 20g，二氟乙酸 60mL，搅拌 10~30 分钟，氮气置换三次，将温度升温至 70℃，搅拌反应 18~20 小时，反应完全后，加入乙酸乙酯 100mL，有机相用碳酸氢钠水溶液调 pH=7，搅拌 5~10 分钟，收集有机相，弃去水相；有机相中加入氯化钠溶液 50mL 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩至干，柱层析得到产物 22.3g，收率 90%。

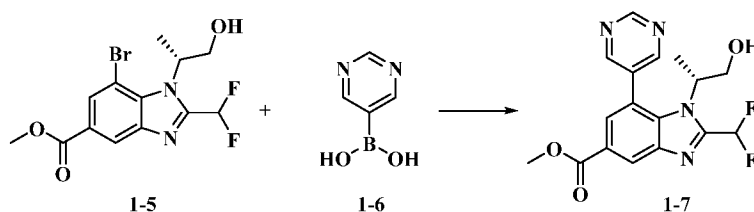
步骤二：(R)-7-溴-2-(二氟甲基)-1-[1-羟丙基-2-基]-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯的合成



向 500mL 反应瓶内加入 7-溴-2-(二氟甲基)-1H-二氟甲基-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯 20g、十六烷基三甲基溴化铵 4.8g、18.1g 碳酸钾和 200mL 乙腈，室温搅拌下滴加 9.3g/50mL (S)-2-氯-1-丙醇/乙腈溶液。滴加完毕，加热至回流反应 8 小时。

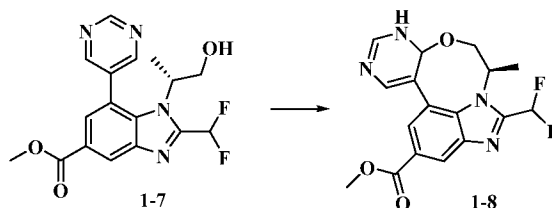
- 5 反应完毕，反应液冷却至室温，将反应液倒入冰水中，析出固体，经柱层析纯化后得产物 16.3g，收率 60%。

步骤三：(R)-2-(二氟甲基)-1-[1-羟丙基-2-基]-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯的合成



- 10 将 15g (R)-7-溴-2-(二氟甲基)-1-[1-羟丙基-2-基]-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯、16.2g 醋酸钾、7.9g 氟化钾、105mL 1,4-二氧六环、15mL 水加入 250mL 三口瓶中，氮气置换 3 次。加 2.4g $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，氮气置换 3 次，加热到 80°C，滴加 5-嘧啶硼酸四氢呋喃溶液 (6.1g/15mL)，滴加完毕，再搅拌反应 5 小时，TLC 监控显示原料反应完全，冷却到室温。向反应体系中加入 250mL 水、120mL 乙酸乙酯，
- 15 3 g N-乙酰半胱氨酸，搅拌 0.5 h，加 3 L 饱和碳酸氢钠溶液，分液，水相用 120mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相，5 L 饱和氯化钠溶液洗涤，浓缩至干，柱层析纯化后得 10.3g 产物，收率 69%。

步骤四：(3R)-2-(二氟甲基)-3-甲基-3,4,5a,6-四氢-5-氧杂-1,2a,6,8-四氮杂苯并[4,5]环辛基[1,2,3-cd]茚-11-羧酸甲酯的合成

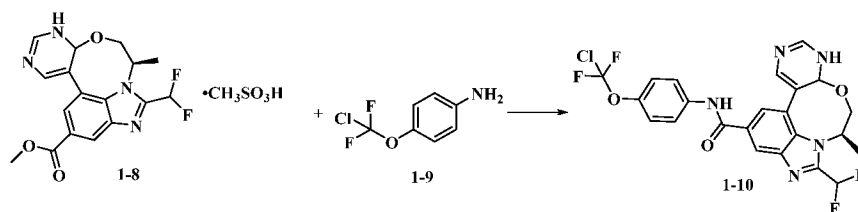


20

向 250mL 反应瓶中加入 10g (R)-2-(二氟甲基)-1-[1-羟丙基-2-基]-7-(嘧啶-5-

基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯、2.6g 甲磺酸及 150mL 二氯甲烷，室温搅拌 1 小时，过滤干燥后得产物 11.5g，收率 91%。

步骤五：(3R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-3,4,5a,6-四氢-5-氧杂-1,2a,6,8-四氮杂苯并[4,5]环辛基[1,2,3-cd]茚-11-甲酰胺的合成

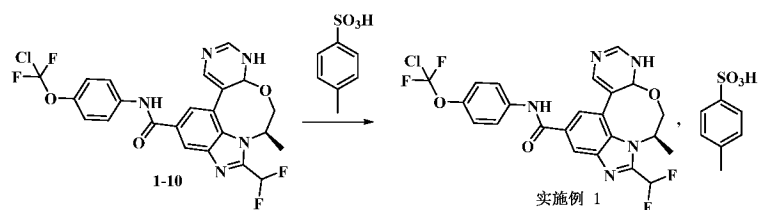


5

向250mL反应瓶中加入10g 化合物1-8，5.8g 4-(氯二氟甲氧基)苯胺和100mL 四氢呋喃，5-10℃滴加44mL双三甲基硅基胺基锂(1.0 M in THF)，滴加完毕，室温搅拌反应15小时。向反应液中滴加氯化铵饱和水溶液100mL淬灭反应，加入200mL乙酸乙酯萃取，有机相浓缩至干。向浓缩物中加100mL乙酸乙酯，加热浓

10 缩液至50℃，搅拌0.5小时，缓慢滴加50 mL正庚烷，继续搅拌0.5小时后降温至20-30℃，搅拌3小时，过滤，真空干燥得9.1g 类白色固体，收率82%。

步骤六：(3R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-3,4,5a,6-四氢-5-氧杂-1,2a,6,8-四氮杂苯并[4,5]环辛基[1,2,3-cd]茚-11-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐的合成



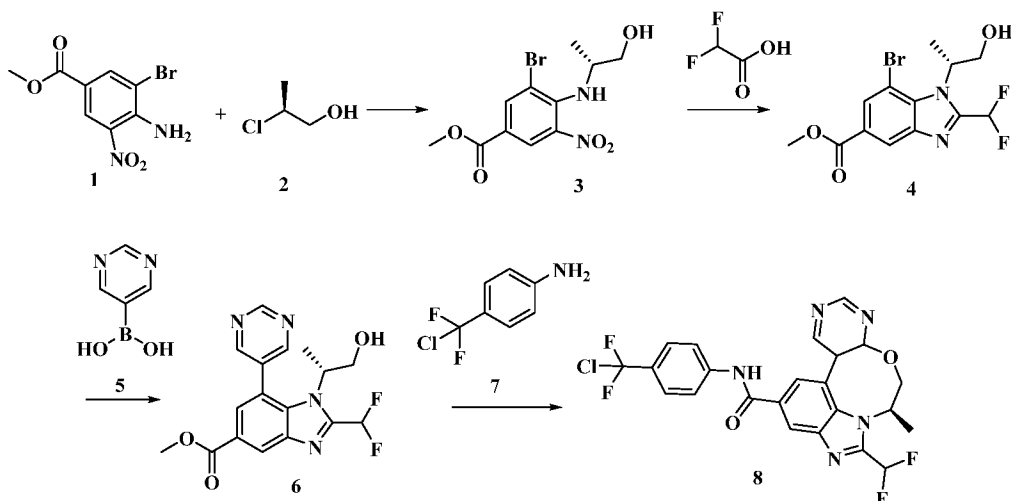
15 称取9 g化合物1-10，加入90mL乙腈，升温至50℃加热搅拌30分钟，加入对甲苯磺酸的乙醇溶液(4g/20mL)，加完后保温反应22~24小时。过滤，滤饼50℃真空干燥24小时，得到产物10.1g，收率84%。

^1H NMR(400Hz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.58-8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92-7.95 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.84-7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.56 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.48-7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36-7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.11-7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (br, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.36-1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

20

MS (ESI, m/z): 524.2 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$.

方法二：



向 500 mL 反应瓶内加入 4-氨基-3-溴-5-硝基苯甲酸甲酯（化合物 1）20g，十六烷基三甲基溴化铵 5.30g、20.07g 碳酸钾和 200mL 乙腈，室温搅拌下滴加 10.3g/50mL (S)-2-氯-1-丙醇/乙腈溶液。滴加完毕，加热至回流反应 8 小时。反应
5 完毕，反应液浓缩至干，向残留物加入乙酸乙酯和水，萃取，有机相使用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液经柱层析纯化后得 13.32g 化合物 3，收率 55%。

向 100mL 反应瓶内加入 (R)-3-溴-4-[(1-羟基异丙烷-2-基)氨基]-5-硝基苯甲酸甲酯（化合物 3）10g，38mL 二氟乙酸，室温条件下加入 16.76g 铁粉，加热
10 至 40-50℃ 反应 3 小时。降温，向反应体系中加入乙酸乙酯，过滤，滤液分别使用水和饱和氯化钠洗涤各一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后直接投入下一步反应。

将 15g (R)-7-溴-2-(二氟甲基)-1-[1-羟丙基-2-基]-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯（化合物 4）、16.2g 醋酸钾、7.9g 氟化钾、105mL 1,4-二氧六环、15mL 水加入 250m
15 L 三口瓶中，氮气置换 3 次。加 2.4g Pd(PPh₃)₄，氮气置换 3 次，加热到 80℃，滴加 5-嘧啶硼酸四氢呋喃溶液（6.1g/15mL），滴加完毕，再搅拌反应 5 小时，TLC 监控显示原料反应完全，冷却到室温。向反应体系中加入 250mL 水、120mL 乙酸乙酯，3 g N-乙酰半胱氨酸，搅拌 0.5 h，加 3 L 饱和碳酸氢钠溶液，分液，水相用 120mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相，5 L 饱和氯化钠溶液洗涤，浓缩至干，
20 柱层析纯化后得 10.3g 化合物 6，收率 69%。

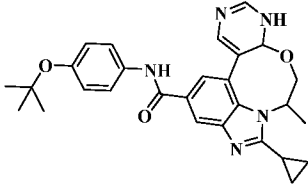
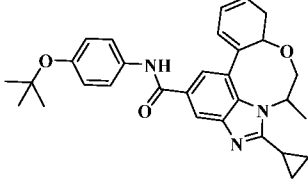
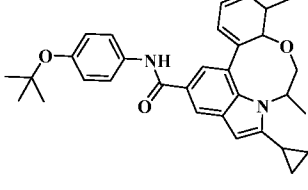
向 250mL 反应瓶中加入 10g 化合物 6，5.8g 4-(氯二氟甲氧基)苯胺和 100mL 四氢呋喃，5-10℃ 滴加 44mL 双三甲基硅基胺基锂 (1.0 M in THF)，滴加完毕，室温

搅拌反应15小时。向反应液中滴加氯化铵饱和水溶液100mL淬灭反应，加入200mL乙酸乙酯萃取，有机相浓缩至干。向浓缩物中加100mL乙酸乙酯，加热浓缩液至50℃，搅拌0.5小时，缓慢滴加50 mL正庚烷，继续搅拌0.5小时后降温至-20~-30℃，搅拌3小时，过滤，真空干燥得9.1g 类白色固体，收率82%。

- 5 ^1H NMR(400Hz, Acetone- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.09-9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90-7.92 (m, 3H), 7.7.81 (s, 1H), 7.74 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 7.27-7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.66-4.67 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 1.56-1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

其他实施例的制备参考实施例 1。

实施例 编号	结构	ESI-MS [M-C ₇ H ₈ O ₃ S+H] ⁺
2		524.1
3		488.2
4		502.3
5		486.2
6		474.3

7		486.3
8		484.2
9		497.3

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明,但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

5 一、本发明化合物对 ABL1 WT 激酶的抑制活性研究

1. 试验目的

评价本发明化合物对 ABL1 WT 激酶的体外抑制活性。

2. 试验方法

使用毛细管电泳方法,利用检测底物肽段磷酸化转化率,从而测定待测化合物对激酶(ABL1-WT)抑制的 IC₅₀ 值。试验中化合物检测的最高浓度为 1000 nM, 3 倍稀释,共 12 个浓度(1000 - 0.0056 nM)。首先配制酶反应体系(酶 ABL1-WT 的浓度为 1.3 nM,底物 FLPeptide2 浓度为 1.5 μM,反应因子为 10 mM MgCl₂)室温孵育 30 min 后,加入 5 μL 4×ATP 溶液启动酶反应。室温反应 90 min 后,加入终止缓冲液(包含 0.5 M EDTA)终止反应。使用 EZ reader 分析样品(分析条件:压力-1.5PSI,上压电流-2250V,下压电流-500V,分离时间 40sec,系统延迟 100.0sec)。

3. 数据处理

EZ Reader 读取的转化率,根据如下公式计算剩余活率。

$$\text{Remaining Activity (\%)} = 100\% \times \frac{CR_{\text{sample}} - CR_{LC}}{CR_{HC} - CR_{LC}}$$

使用 XLfit 计算 IC₅₀，拟合公式选取公式 201 计算 IC₅₀。

4. 试验结果

表 1. 本发明化合物对 ABL1 WT 激酶体外酶学抑制活性

化合物	最高浓度(μM)	ABL1-WT IC ₅₀ (nM)
实施例 1	1	0.43

5 体外酶学试验显示,本发明化合物对 ABL1 WT 激酶显示出良好的抑制活性。

二、过表达不同 BCR-ABL1 融合突变的 BaF3 细胞株的增殖抑制活性研究

1. 试验目的

评价本发明化合物对体外培养的小鼠原 B 细胞 Ba/F3 BCR-ABL1-T315I、
10 Ba/F3 BCR-ABL1-E255K、Ba/F3 BCR-ABL1-E255V、Ba/F3 BCR-ABL1-G250E
突变模型的增殖抑制活性。

2. 细胞株

细胞系	细胞类型
Ba/F3 BCR-ABL1-T315I	小鼠原 B 细胞 过表达 BCR-ABL1 融合基因, 且 ABL1 上第 315 位氨基酸突变为 I
Ba/F3 BCR-ABL1-E255V	小鼠原 B 细胞 过表达 BCR-ABL1 融合基因, 且 ABL1 上第 255 位上氨基酸突变 为 V
Ba/F3 BCR-ABL1-E255K	小鼠原 B 细胞 过表达 BCR-ABL1 融合基因, 且 ABL1 上第 255 位氨基酸突变为 K
Ba/F3 BCR-ABL1-G250E	小鼠原 B 细胞 过表达 BCR-ABL1 融合基因, 且 ABL1 上第 250 位氨基酸突变为 E

3. 试验方法

应用 CellTiter-Glo®发光法细胞活力检测试剂盒 (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay) 检测药物对肿瘤细胞增殖生长的抑制作用。直接取过夜培养的对数生长期细胞吹打混匀计数后, 根据细胞不同密度需求调整细胞密度, 配制成细胞悬液铺于 96 孔板。加入不同浓度的药物, 每个浓度设 3 复孔, 同时设相应的溶媒对照, Ba/F3 BCR-ABL1-T315I、Ba/F3 BCR-ABL1-E255K 细胞中最高检测浓度为 10000 nM, 3.16 倍梯度稀释, 共 9 个浓度 (10000-1.0058 nM), 其他细胞中化合物检测的最高浓度为 500 nM, 3.16 倍梯度稀释, 共 9 个浓度 (500-0.0503 nM)。将加完化合物的细胞在 37℃、5% CO₂ 条件下再培养 72 小时。将培养板及其内容物平衡到室温, 加入 CellTiter-Glo®试剂, 在振荡器上混合内容物 5 分钟诱导细胞裂解, 将培养板在室温进一步避光孵育 20 分钟, 用酶标仪读取冷光值。

4. 试验结果

表 2. 本发明化合物对 BCR-ABL1 突变细胞增殖抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)			
	Ba/F3	Ba/F3	Ba/F3	Ba/F3
	BCR-ABL1-T315I	BCR-ABL1-E255V	BCR-ABL1-E255K	BCR-ABL1-G250E
实施例 1	46.76	7.15	26.27	5.36

15 本发明化合物能够显著抑制 Ba/F3 BCR-ABL1-T315I、E255K、E255V、G250E 突变细胞的增殖。

三、对 BCR-ABL1 融合突变的肿瘤细胞株的增殖抑制活性研究

1. 试验目的

20 评价本发明化合物对体外培养的人红白血病细胞 K562、人外周血嗜碱性白血病细胞 Ku812、人慢性粒细胞白血病细胞 KCL22-s 及 KCL22-r 的增殖抑制活性。

2. 细胞株

细胞系	细胞类型
K562	人红白血病细胞

细胞系	细胞类型
Ku812	BCR-ABL1 基因融合突变
	人外周血嗜碱性白血病细胞
	BCR-ABL1 基因融合突变
KCL22-s	人慢性粒细胞白血病细胞，BCR-ABL1 基因融合突变，伊马替尼敏感株
KCL22-r	人慢性粒细胞白血病细胞，BCR-ABL1 基因融合突变，伊马替尼耐药株

3. 试验方法

应用 CellTiter-Glo®发光法细胞活力检测试剂盒（CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay）检测药物对肿瘤细胞增殖生长的抑制作用。直接取过夜培养的对数生长期细胞吹打混匀计数后，根据细胞不同密度需求调整细胞密度，配制成细胞悬液铺于 96 孔板。加入不同浓度的药物，每个浓度设三复孔，同时设相应的溶媒对照，每个浓度设 3 复孔，同时设相应的溶媒对照，化合物检测的最高浓度为 500 nM，3 倍梯度稀释，共 9 个浓度（500-0.076 nM）。将加完化合物的细胞在 37℃、5% CO₂ 条件下再培养 72 小时。将培养板及其内容物平衡到室温，加入 CellTiter-Glo®试剂，在振荡器上混合内容物 3 分钟诱导细胞裂解，将培养板在室温进一步避光孵育 10 分钟，用酶标仪（BioTek SynergyH1）测定化学发光信号值。

4. 试验结果

表 3 本发明化合物对 BCR-ABL1 基因融合突变细胞增殖抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)			
	K562	Ku812	KCL22-s	KCL22-r
实施例 1	13.00	4.13	2.99	14.64

试验结果显示，本发明化合物能够显著抑制 BCR-ABL1 融合突变的肿瘤细胞的增殖。

四、人慢性髓系白血病细胞株 KCL22-s 异种移植瘤模型上的药效研究

1 实验目的：

评价受试化合物对人慢性髓系白血病细胞株 KCL22-s 在 BALB/c 裸小鼠皮下异种

移植瘤模型上的药效。

2 实验操作及数据处理：

2.1 动物

BALB/c 裸小鼠，8-10 周。

5 2.2 细胞培养及细胞悬液制备

a, 从细胞库中取出一株 KCL22-s 细胞, 用 RPMI-1640 培养基(RPMI-1640+10% FBS+1% P/S) 复苏细胞, 复苏后的细胞置细胞培养瓶中(在瓶壁标记好细胞种类、日期、培养人名字等) 置于 CO₂ 培养箱中培养(培养箱温度为 37℃, CO₂ 浓度为 5%)。

10 b, 细胞传代, 传代后细胞继续置于 CO₂ 培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

c, 收集培养好的细胞, 用全自动细胞计数仪计数, 根据计数结果用 PBS 重悬细胞, 制成细胞悬液(密度 $5 \times 10^7/\text{mL}$), 置于冰盒中待用。

2.3 细胞接种

15 a, 接种前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠

b, 接种时混匀细胞悬液, 用 1 mL 注射器抽取 0.1-1 mL 细胞悬液、排除气泡, 然后将注射器置于冰袋上待用。

c, 左手保定好裸鼠, 用 75%酒精消毒裸鼠右侧背部靠右肩位置(接种部位), 30 秒后开始接种。

20 d, 依次给试验裸鼠接种(每只小鼠接种 0.1 mL 细胞悬液)。

2.4 荷瘤鼠量瘤、分组、给药

a, 根据肿瘤生长情况, 在接种后第 15 天量瘤、并计算肿瘤大小。

肿瘤体积计算: $\text{肿瘤体积}(\text{mm}^3) = \text{长}(\text{mm}) \times \text{宽}(\text{mm}) \times \text{宽}(\text{mm}) / 2$

b, 根据荷瘤鼠体重和肿瘤大小, 采用随机分组的方法进行分组。

25 c, 根据分组结果, 开始给予测试药物(给药方式: 口服给药; 给药剂量: 1.5、3、7.5 mg/kg; 给药体积: 10 mL/kg; 给药频率: 1-2 次/天; 给药周期: 15 天; 溶媒: 0.5% HPMC K4M)。

d, 开始给予测试药物后每周两次量瘤、称重。

e, 实验结束后安乐死动物。

30 f, 用 Excel 等软件处理数据。化合物抑瘤率 TGI(%)的计算: 当肿瘤无消退时, $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。当肿瘤有消退时, $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}] \times 100\%$ 。

35 3 实验结果:

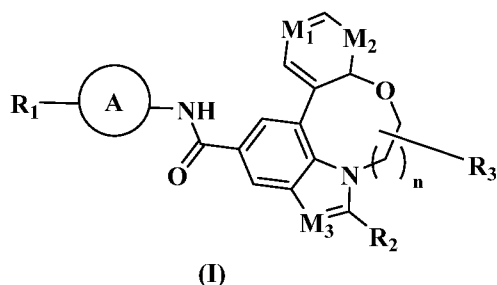
表 4. 本发明化合物对 KCL22-s 异种移植瘤模型的抑瘤药效评价

分组	肿瘤体积 (mm ³) a	T/C (%)	TGI (%)
Vehicle bid	2,034±235	-	-
Imatinib 75 mg/kg qd	954±220	46.92	56.03
实施例 1 3 mg/kg qd	81±19	3.98	127.26
实施例 1 1.5 mg/kg bid	143±35	7.05	98.20
实施例 1 3 mg/kg bid	14±5	0.69	187.08
实施例 1 7.5 mg/kg bid	11±7	0.52	190.62

本发明化合物对人慢性粒细胞白血病细胞株 KCL22-s 异种移植瘤模型具有显著的抑瘤作用。

权利要求书:

1. 式 (I) 所示化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐:



5 其中:

环 A 选自 C₃₋₆ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基;

R₁ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氰代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基;

10 M₁ 选自 N 或 CR_a;

M₂ 选自 NR_a 或 C(R_a)₂;

M₃ 选自 N 或 CR_a;

R_a 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氰代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基;

15 R₂ 或 R₃ 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氰代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基;

n 为 0、1 或 2。

20 2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基;

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氰代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 卤代烷氧基;

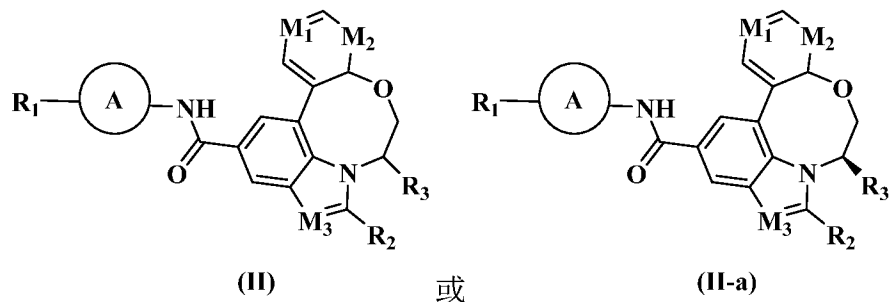
25 M₁ 选自 N 或 CH;

M₂ 选自 NH 或 CH₂;

M₃ 选自 N 或 CH;

R_2 或 R_3 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，式 (I) 进一步如通式 (II) 或 (II-a) 所述：



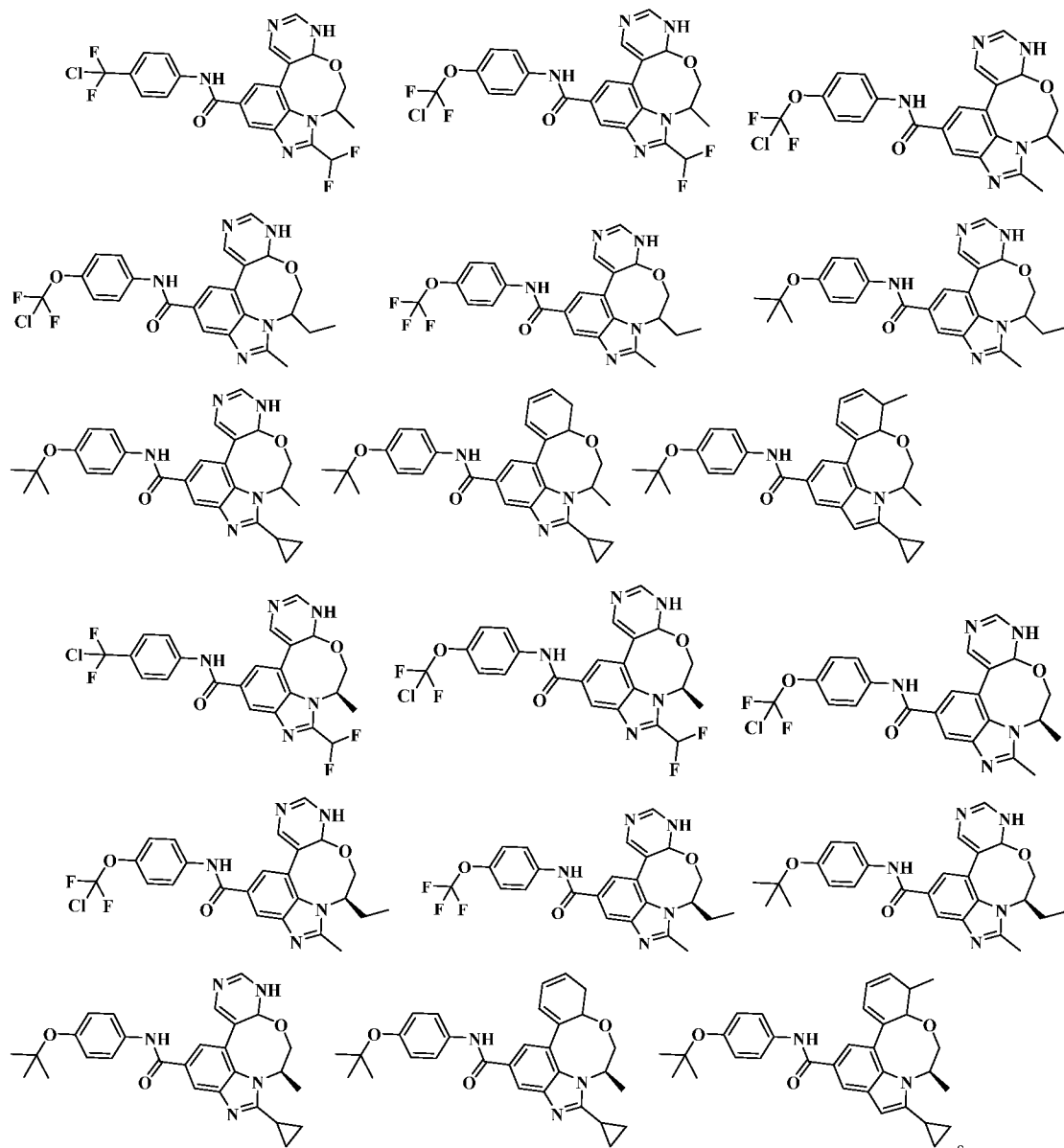
4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

- 10 环 A 为苯基或吡啶基；
 R_1 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基；
 M_1 为 N；
 M_2 为 NH；
 M_3 为 N；
15 R_2 或 R_3 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

5. 根据权利要求 1-4 任一项权利要求所述的化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

- R_1 选自 $-CF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-OCF_2$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OCF_2Cl$ ；
20 R_2 或 R_3 各自独立地选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CF_2Cl$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，化合物的具体结构如下：



5

10

15

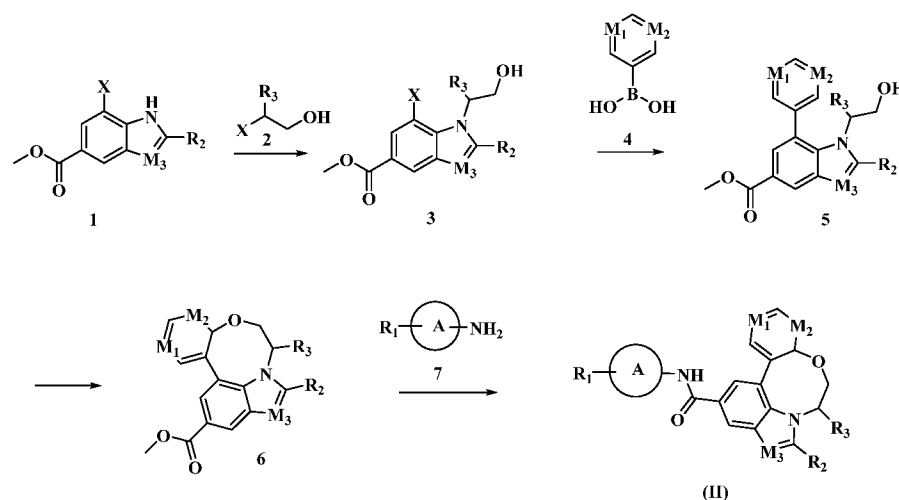
7. 根据权利要求 1-6 所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 药学上可接受的盐选自硫酸盐、盐酸盐、乙基磺酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、羟乙基磺酸盐或 1, 5-萘二磺酸盐, 优选对甲苯磺酸盐。

8. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的权利要求 1-7 任一项所述化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

9. 根据权利要求 1-7 任一项所述化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 以及权利要求 8 所述的药物组合物在制备 ABL1 和/或 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂中的应用。

10. 根据权利要求 1-7 任一项所述化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 以及权利要求 8 所述的药物组合物在制备治疗白血病相关疾病药物中的应用, 优选地, 所述白血病选自慢性骨髓性白血病, 急性髓性白血病或急性淋巴细胞性白血病。

11. 一种制备式 (II) 化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法,

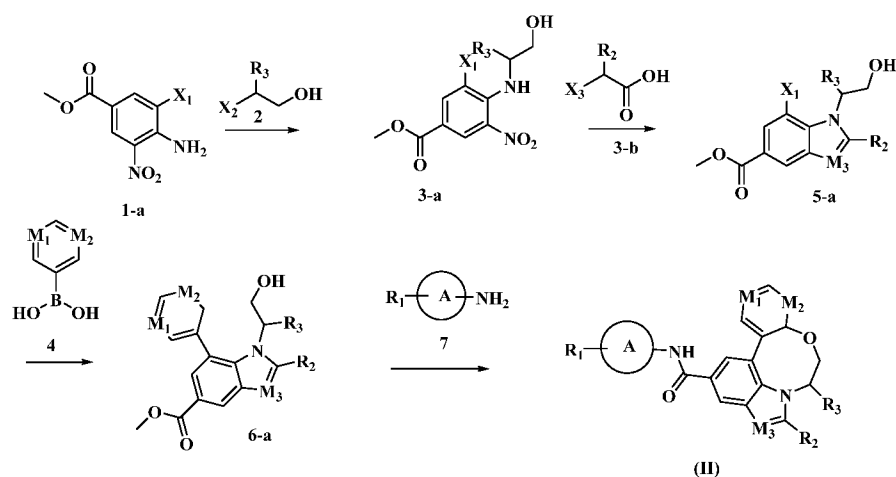


化合物 1 与化合物 2 发生取代反应制备化合物 3, 在硼酸化合物 4 作用下制备化合物 5, 化合物 5 在酸性条件下制备成环化合物 6, 与化合物 7 发生缩合反应制备得到 (II) 化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐;

15 X 选自卤素;

环 A、R₁-R₃、M₁-M₃ 的定义如权利要求 3 所述;

或者,



化合物 1-a 与化合物 2 发生取代反应制备化合物 3-a，与 3-b 反应制备得到化合物 5-a，化合物 5-a 在硼酸化合物 4 作用下制备化合物 6-a，化合物 6-a 与化合物 7 发生缩合反应制备得到 (II) 化合物；

5 任选地，到 (II) 化合物与酸反应制备得到盐化合物；

X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地选自卤素；

环 A、 R_1 - R_3 、 M_1 - M_3 的定义如通式 (II) 所定义，优选 M_3 为 N；

所述酸优选为对甲苯磺酸。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/122536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 267/22(2006.01)i; C07D 267/16(2006.01)i; C07D 498/22(2006.01)i; A61K 31/33(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT; WPABS; DWPI; CNKI; Registry(STN); CAPlus(STN); Marpat(STN); 豪森; 王霄; 酪氨酸; 蛋白; 激酶; 抑制; 白血病; 四氮杂; 环辛; 茚; HANSOH; tyrosine; kinase; inhibit+; abelson; ABL; protein; BCR-ABL; CML; AML; ALL; cyclooctane; indene; structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021101872 A1 (THE USA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al.) 08 April 2021 (2021-04-08) description, paragraphs [0066], [0111]-[0120], and [0160]	1-11
A	US 2004029850 A1 (ASTRAZENECA AB et al.) 12 February 2004 (2004-02-12) description, paragraphs [0005]-[0032] and [0104]-[0119]	1-11
A	CN 109790144 A (ASTAR BIOTECH LLC.) 21 May 2019 (2019-05-21) descriptions [0016] and [0020]-[0037], and embodiments 001-067	1-11
A	CN 103113355 A (WUXI ALLNATURE BIOLOGICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.) 22 May 2013 (2013-05-22) descriptions [0004]-[0017], and embodiments 1-7	1-11
A	DERATT, L. G. et al. "Tandem Suzuki Coupling/Intramolecular Oxetane Ring Opening to Form Polycyclic Ring Systems" <i>Organic Letters</i> , Vol. 22, No. 15, 23 July 2020 (2020-07-23), pp. 5828-5832	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 December 2022

Date of mailing of the international search report

15 December 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/122536

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2021101872	A1	08 April 2021	WO	2019173761	A1	12 September 2019
				CL	2020002317	A1	08 January 2021
US	2004029850	A1	12 February 2004	SE	0003476	D0	28 September 2000
				JP	2004509954	A	02 April 2004
				DE	60129829	D1	20 September 2007
				AT	369348	T	15 August 2007
				WO	0226724	A1	04 April 2002
				US	2005192318	A1	01 September 2005
				AU	9048001	A	08 April 2002
				EP	1324992	A1	09 July 2003
				ES	2288988	T3	01 February 2008
CN	109790144	A	21 May 2019	JP	2019515932	A	13 June 2019
				EP	3448852	A1	06 March 2019
				WO	2017186148	A1	02 November 2017
CN	103113355	A	22 May 2013	None			

A. 主题的分类

C07D 267/22(2006.01)i; C07D 267/16(2006.01)i; C07D 498/22(2006.01)i; A61K 31/33(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNXT; WPABS; DWPI; CNKI; Registry(STN); CAPlus(STN); Marpat(STN); 豪森; 王霄; 酪氨酸; 蛋白; 激酶; 抑制; 白血病; 四氮杂; 环辛; 茚; HANSOH; tyrosine; kinase; inhibit+; abelson; ABL; protein; BCR-ABL; CML; AML; ALL; cyclooctane; indene; 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2021101872 A1 (The USA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES等) 2021年4月8日 (2021 - 04 - 08) 说明书第[0066], [0111]-[0120], [0160]段	1-11
A	US 2004029850 A1 (ASTRAZENECA AB等) 2004年2月12日 (2004 - 02 - 12) 说明书第[0005]-[0032], [0104]-[0119]段	1-11
A	CN 109790144 A (爱仕达生物技术有限责任公司) 2019年5月21日 (2019 - 05 - 21) 说明书第[0016], [0020]-[0037], 实施例001-067	1-11
A	CN 103113355 A (无锡爱内特生物科技有限公司) 2013年5月22日 (2013 - 05 - 22) 说明书第[0004]-[0017], 实施例1-7	1-11
A	DERATT, Lindsey.G. 等. "Tandem Suzuki Coupling/Intramolecular Oxetane Ring Opening to Form Polycyclic Ring Systems" Organic Letters, 第22卷, 第15期, 2020年7月23日 (2020 - 07 - 23), 第5828-5832页	1-11

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年12月2日

国际检索报告邮寄日期

2022年12月15日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

冯媛

电话号码 (86-10)53962319

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/122536

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2021101872	A1	2021年4月8日	W0	2019173761	A1	2019年9月12日
				CL	2020002317	A1	2021年1月8日
US	2004029850	A1	2004年2月12日	SE	0003476	D0	2000年9月28日
				JP	2004509954	A	2004年4月2日
				DE	60129829	D1	2007年9月20日
				AT	369348	T	2007年8月15日
				W0	0226724	A1	2002年4月4日
				US	2005192318	A1	2005年9月1日
				AU	9048001	A	2002年4月8日
				EP	1324992	A1	2003年7月9日
				ES	2288988	T3	2008年2月1日
CN	109790144	A	2019年5月21日	JP	2019515932	A	2019年6月13日
				EP	3448852	A1	2019年3月6日
				W0	2017186148	A1	2017年11月2日
CN	103113355	A	2013年5月22日	无			