

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-534707
(P2024-534707A)

(43)公表日 令和6年9月20日(2024.9.20)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 498/16 (2006.01)	C 0 7 D 498/16	C S P 4 C 0 8 6
C 0 7 D 498/06 (2006.01)	C 0 7 D 498/06	
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/395	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

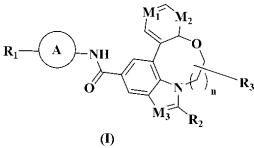
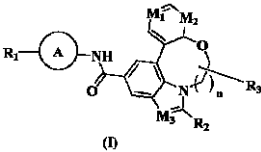
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全40頁)

(21)出願番号	特願2024-543428(P2024-543428)	(71)出願人	518402015 江▲蘇▼豪森▲葉▼▲業▼集▲団▼有限 公司 中華人民共和國 2 2 2 0 4 7 江▲蘇▼省 ▲連▼云港市▲經▼▲済▼▲技▼▲術▼ ▲開▼▲発▼区
(86)(22)出願日	令和4年9月29日(2022.9.29)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(85)翻訳文提出日	令和6年5月7日(2024.5.7)	(74)代理人	100156144 弁理士 落合 康
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/122536	(72)発明者	王 霄 中華人民共和國 2 2 2 0 4 7 江蘇省連雲 港市經濟技術開發区
(87)国際公開番号	WO2023/051681	(72)発明者	丁 小華 中華人民共和國 2 2 2 0 4 7 江蘇省連雲 港市經濟技術開發区
(87)国際公開日	令和5年4月6日(2023.4.6)		
(31)優先権主張番号	202111161691.X		
(32)優先日	令和3年9月30日(2021.9.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 4員縮合環式化合物、並びにその調製方法及び使用

(57)【要約】

本発明は、4員縮合環式化合物、並びに、その調製方法及び使用に関し、特に、4員縮合環式化合物、その調製方法、及び治療の有効量の該化合物を含有する医薬組成物、並びに、チロシンキナーゼ阻害剤として、特に、A B L 1タンパク質、A B L 2関連タンパク質及びキメラタンパク質B C R－A B L 1からなる群から選択されるタンパク質のチロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤の調製における、その使用に関する。

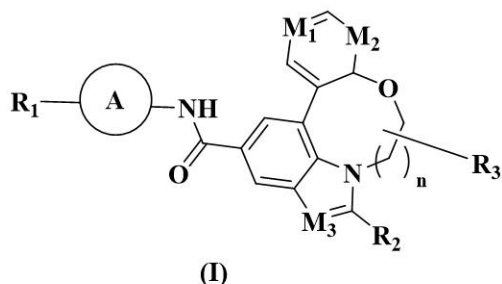


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩であって、

【化 1】



10

式中、

環 A は、C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、C₆～10 アリールまたは 5～7 員ヘテロアリールから選択され、

R₁ は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオまたは C₁～6 ハロアルコキシから選択され、

20

M₁ は、N または C R_a から選択され、

M₂ は、N R_a または C (R_a)₂ から選択され、

M₃ は、N または C R_a から選択され、

R_a は、それぞれ独立して、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオまたは C₁～6 ハロアルコキシから選択され、

R₂ または R₃ は、それぞれ独立して、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 ハロアルコキシ、C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、C₆～10 アリールまたは 5～7 員ヘテロアリールから選択され、

30

n は、0、1、または 2 である、

前記化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式中、

環 A は、C₆～10 アリールまたは 5～6 員ヘテロアリールであり、

R₁ は、C₁～3 アルキル、C₁～3 重水素化アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₁～3 ヒドロキシアルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオまたは C₁～3 ハロアルコキシから選択され、

40

M₁ は、N または C H から選択され、

M₂ は、N H または C H₂ から選択され、

M₃ は、N または C H から選択され、

R₂ または R₃ は、それぞれ独立して、C₁～3 アルキル、C₁～3 重水素化アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₁～3 ヒドロキシアルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオまたは C₁～3 ハロアルコキシから選択される、

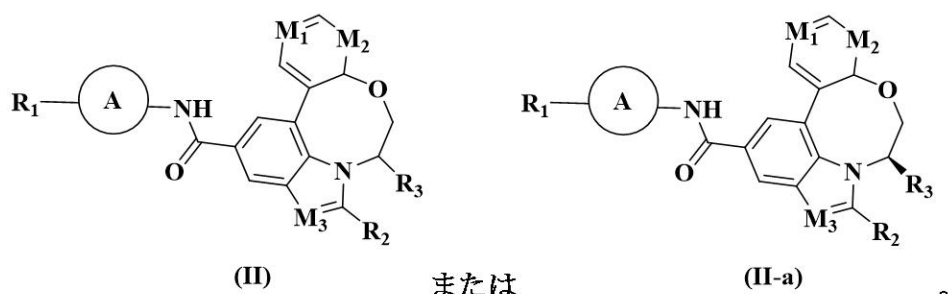
請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (I) がさらに、一般式 (II) または (II-a) に記載のとおりである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩：

50

【化 2】



10

【請求項 4】

式中、

環 A は、フェニルまたはピリジルであり、

R₁ は、C₁～3 アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₁～3 アルコキシまたは C₁～3 ハロアルコキシから選択され、M₁ は、N であり、M₂ は、NH であり、M₃ は、N であり、R₂ または R₃ は、それぞれ独立して、水素、C₁～3 アルキルまたは C₁～3 ハロアルキルから選択される、

20

請求項 3 に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式中、

R₁ は、-CF₂、-CF₃、-CF₂Cl、-OCF₂、-OCF₃ または -OCF₂Cl から選択され、R₂ または R₃ は、それぞれ独立して、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₂、-CF₃ または -CF₂Cl から選択される、

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

30

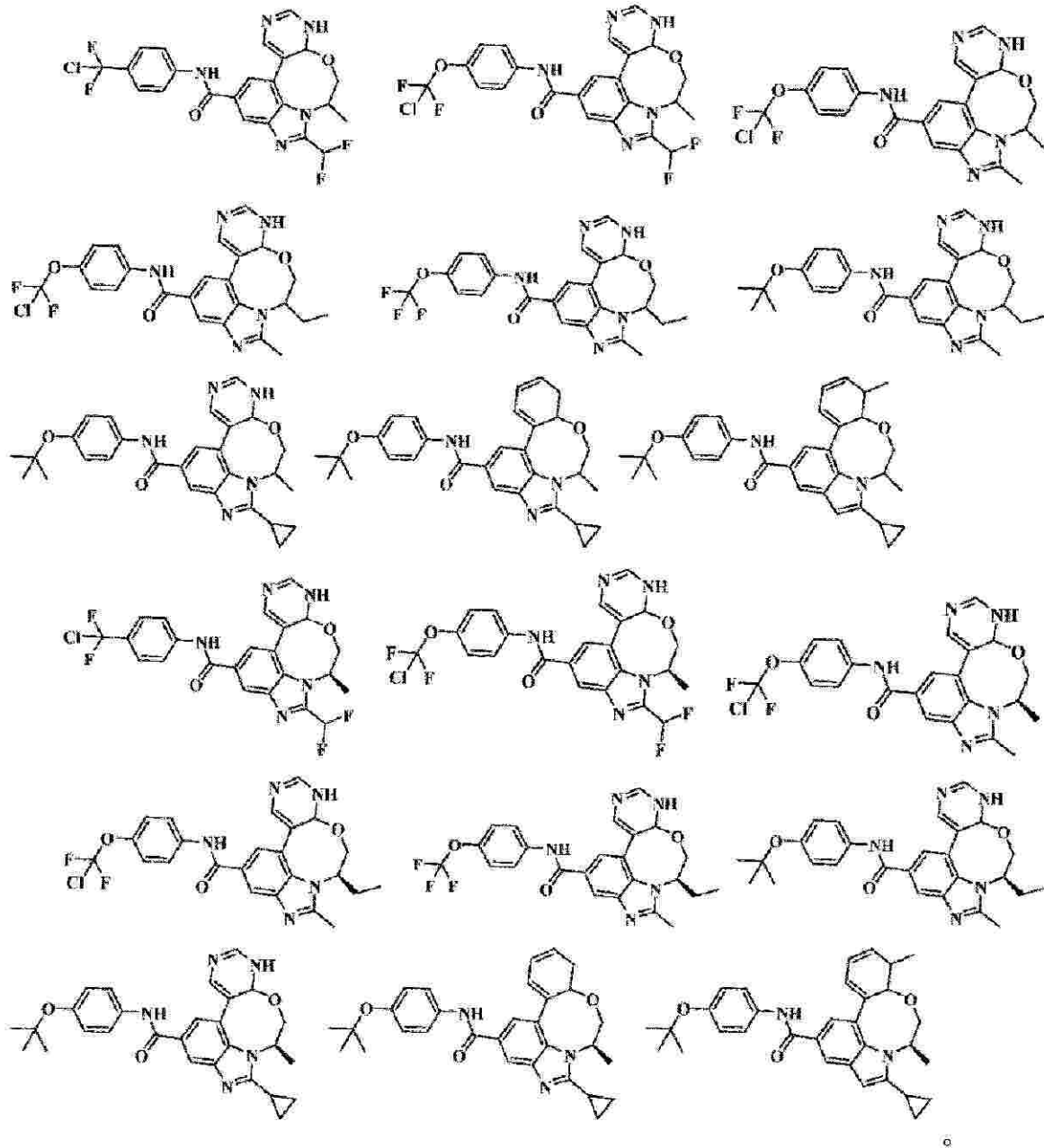
【請求項 6】

前記化合物の具体的な構造が以下のとおりである、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩：

40

50

【化 3】



10

20

30

【請求項 7】

前記薬学的に許容される塩が、硫酸塩、塩酸塩、エチルスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、イセチオン酸塩または1,5-ナフタレンジスルホン酸塩から選択され、好ましくは、p-トルエンスルホン酸塩である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 8】

治療的有効量の請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、及び1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 9】

ABL1及び／またはBCR-ABL1チロシンキナーゼ阻害剤の調製における、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、及び請求項8に記載の医薬組成物の使用。

50

【請求項 10】

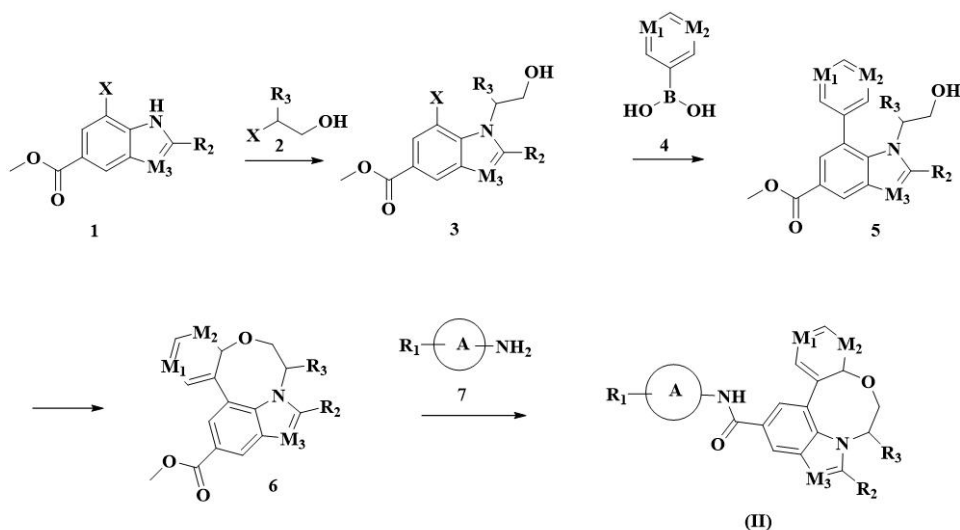
白血病関連疾患の治療のための薬剤の調製における、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、及び請求項 8 に記載の医薬組成物の使用であって、好ましくは、前記白血病は、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病から選択される、前記使用。

【請求項 11】

式 (II) の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を調製するための方法であって、

【化 4】

10



20

式中、化合物 1 及び化合物 2 は、置換を受けて化合物 3 を調製し、化合物 5 は、ホウ酸化合物 4 の作用下で調製され、化合物 5 を酸性条件下で環式化合物 6 に調整し、これを化合物 7 との縮合に供して化合物 (II)、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を調製し、

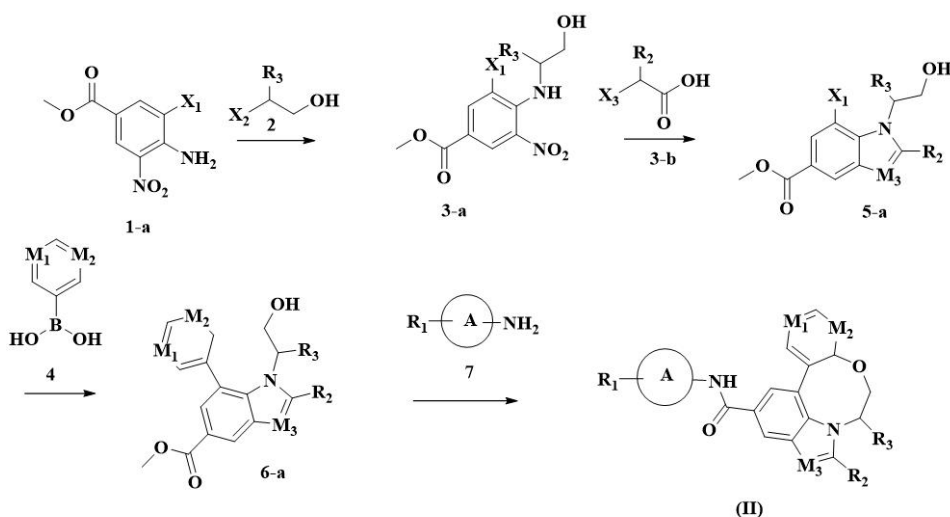
X は、ハロゲンから選択され、

環 A、 $R_1 \sim R_3$ 及び $M_1 \sim M_3$ は、請求項 3 に定義されたとおりであるか、

または、

【化 5】

30



40

化合物 1-a は、化合物 2 で置換されて化合物 3-a が調製され、これが 3-b と反応し

50

て化合物 5-a が調製され、化合物 6-a は、ホウ酸化合物 4 の作用下で化合物 5-a から調製され、化合物 6-a 及び化合物 7 が縮合して化合物 (II) が調製され、任意に、化合物 (II) を、酸と反応させて塩化合物を調製し、 X_1 、 X_2 及び X_3 は、それぞれ独立してハロゲンから選択され、環 A、 $R_1 \sim R_3$ 及び $M_1 \sim M_3$ の定義は、一般式 (II) で定義したとおりであり、好ましくは、 M_3 は、N であり、前記酸は、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学生物学の分野に属し、具体的には、4員縮合環式化合物、並びにその調製方法及び使用に関する。本発明はさらに、がん及び他の関連疾患の治療における薬学的に許容されるその塩及びその薬学的組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ABL1 タンパク質のチロシンキナーゼ活性は、通常厳密に制御されており、ここでは SH3 ドメインの N 末端キャッピング領域が重要な役割を果たしている。制御機構の 1 つは、N 末端キャッピンググリシン 2 残基のミリスチル化に関与しており、これは次に SH1 触媒ドメインのミリスチン酸結合部位と相互作用する。慢性骨髄性白血病 (CML) のマーカーは、造血幹細胞の t(9, 22) 染色体の相互転座によって形成されるフィラデルフィア染色体 (Ph) である。この染色体は、N 末端キャップを欠き、構成的に活性なチロシンキナーゼドメインを有するキメラ BCR-ABL1 タンパク質をコードする、BCR-ABL1 発がん遺伝子を保有している。BCR-ABL1 タンパク質のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) は CML 患者の標準治療法であり、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブは、新たに CML と診断された患者の治療として承認されている。

【0003】

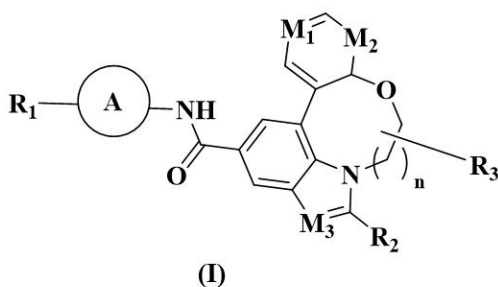
しかし、一部の患者は、SHI ドメインの変異により阻害剤の結合が損なわれる薬剤耐性クローンを発生する。ニロチニブ及びダサチニブは両方とも、BCR-ABL1 の多くのイマチニブ耐性変異型に対して有効性を保持しているが、スレオニン 315 残基がイソロイシンに置換される変異 (T315I) は、3 つの薬剤すべてに対して非感受性であり、CML 患者に治療耐性が生じる原因となり得る。したがって、T315I などの BCR-ABL1 変異の阻害は、依然として医学的ニーズを満たしていない。CML に加えて、BCR-ABL1 融合タンパク質は、一定の割合で急性リンパ芽球性白血病の原因ともなる。ABL キナーゼ活性を標的とする薬剤も、この適応症に使用することができる。したがって、臨床的にはさらに多くの BCR-ABL1 阻害剤が必要とされている。

【発明の概要】

【0004】

本発明の目的は、式 (I) で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を提供することであり、

【化 1】



10

20

30

40

50

式中、

環 A は、C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、C₆～10 アリールまたは 5～7 員ヘテロアリールから選択され、

R₁ は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオまたは C₁～6 ハロアルコキシから選択され、

M₁ は、N または C R_a から選択され、

M₂ は、N R_a または C (R_a)₂ から選択され、

M₃ は、N または C R_a から選択され、

R_a は、それぞれ独立して、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオまたは C₁～6 ハロアルコキシから選択され、

R₂ または R₃ は、それぞれ独立して、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 ハロアルコキシ、C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、C₆～10 アリールまたは 5～7 員ヘテロアリールから選択され、

n は、0、1、または 2 である。

【0005】

本発明の好ましい実施形態では、式 (I) で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、

環 A は、C₆～10 アリールまたは 5～6 員ヘテロアリールであり、

R₁ は、C₁～3 アルキル、C₁～3 重水素化アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₁～3 ヒドロキシアルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオまたは C₁～3 ハロアルコキシから選択され、

M₁ は、N または C H から選択され、

M₂ は、N H または C H₂ から選択され、

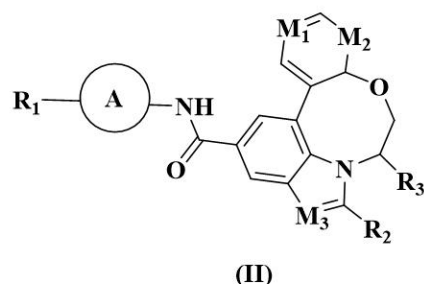
M₃ は、N または C H から選択され、

R₂ または R₃ は、それぞれ独立して、C₁～3 アルキル、C₁～3 重水素化アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₁～3 ヒドロキシアルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオまたは C₁～3 ハロアルコキシから選択される。

【0006】

本発明の好ましい実施形態では、式 (I) で表される化合物はさらに、一般式 (II) で説明される通りである。

【化 2】



【0007】

本発明の好ましい実施形態では、式 (I) で表される化合物はさらに、一般式 (II-a) で説明される通りである。

10

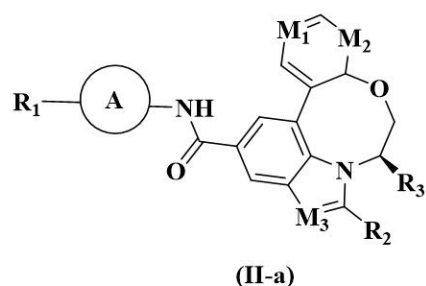
20

30

40

50

【化 3】

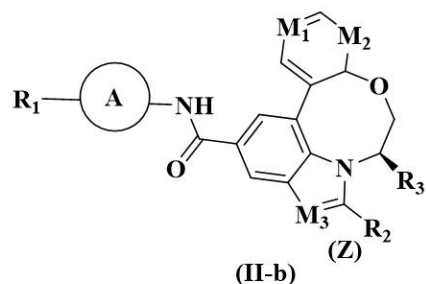


10

【0008】

本発明の好ましい実施形態では、式（I）で表される化合物はさらに、一般式（II-b）で説明される通りである。

【化 4】



20

【0009】

本発明のより好ましい実施形態では、環 A は、フェニルまたはピリジルであり、
 R_1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシから選択され、
 M_1 は、N であり、
 M_2 は、NH であり、
 M_3 は、N であり、
 R_2 または R_3 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択される。

30

【0010】

本発明のさらに好ましい実施形態では、 R_1 は、 $-CF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-OCF_2$ 、 $-OCF_3$ または $-OCF_2Cl$ から選択され、
 R_2 または R_3 は、それぞれ独立して、 $-CH_3$ 、 $-CF_2$ 、 $-CF_3$ または $-CF_2Cl$ から選択される。

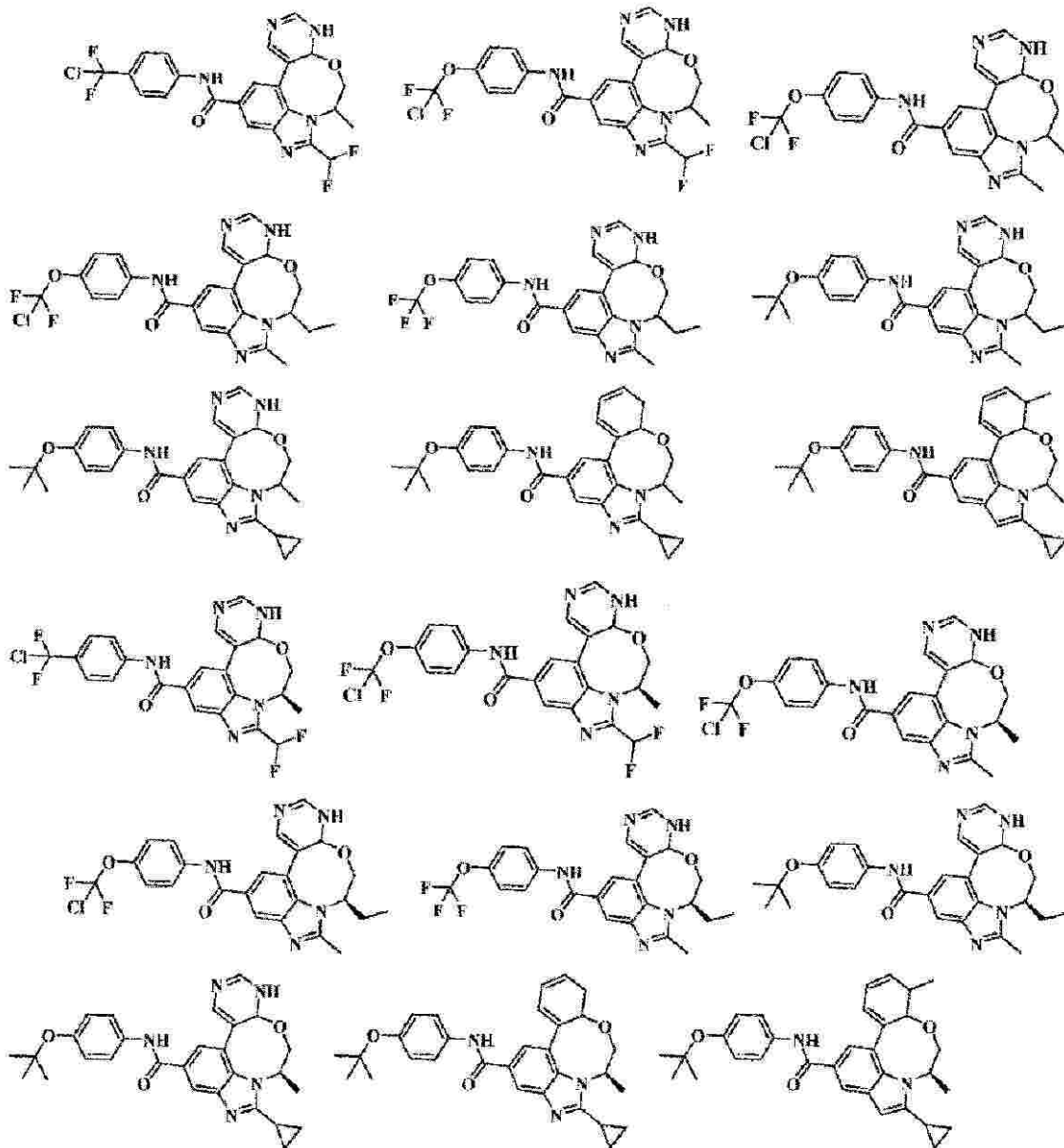
40

【0011】

本発明のさらに好ましい実施形態では、以下の特定の化合物が含まれる：

50

【化 5】



【0012】

本発明の好ましい実施形態では、薬学的に許容される塩は、硫酸塩、塩酸塩、エチルスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ヒドロキシエチルスルホン酸塩または1,5-ナフタレンジスルホン酸塩から選択され、より好ましくはp-トルエンスルホン酸塩である。

【0013】

別の態様では、本発明は、式(III)で表されるトルエンスルホン酸塩化合物を提供し、

10

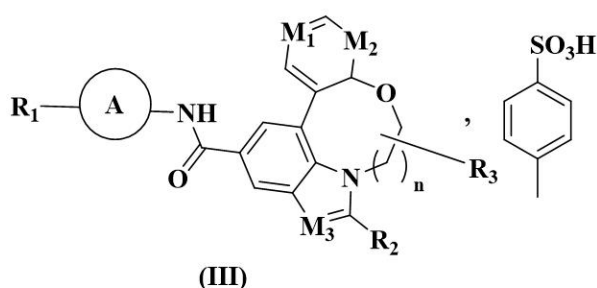
20

30

40

50

【化 6】



10

式中、

環 A は、C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、C₆～10 アリールまたは 5～7 員ヘテロアリールから選択され、

R₁ は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオまたは C₁～6 ハロアルコキシから選択され、

M₁ は、N または C R_a から選択され、

M₂ は、N R_a または C (R_a)₂ から選択され、

20

M₃ は、N または C R_a から選択され、

R_a は、それぞれ独立して、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオまたは C₁～6 ハロアルコキシから選択され、

R₂ または R₃ は、それぞれ独立して、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 重水素化アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 ヒドロキシアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 ハロアルコキシ、C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、C₆～10 アリールまたは 5～7 員ヘテロアリールから選択され、

n は、0、1、または 2 である。

【0014】

30

本発明の好ましい実施形態では、環 A は、C₆～10 アリールまたは 5～6 員ヘテロアリールであり、

R₁ は、C₁～3 アルキル、C₁～3 重水素化アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₁～3 ヒドロキシアルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオまたは C₁～3 ハロアルコキシから選択され、

M₁ は、N または C H から選択され、

M₂ は、N H または C H₂ から選択され、

M₃ は、N または C H から選択され、

R₂ または R₃ は、それぞれ独立して、C₁～3 アルキル、C₁～3 重水素化アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₁～3 ヒドロキシアルキル、C₁～3 アルコキシ、C₁～3 アルキルチオまたは C₁～3 ハロアルコキシから選択される。

40

【0015】

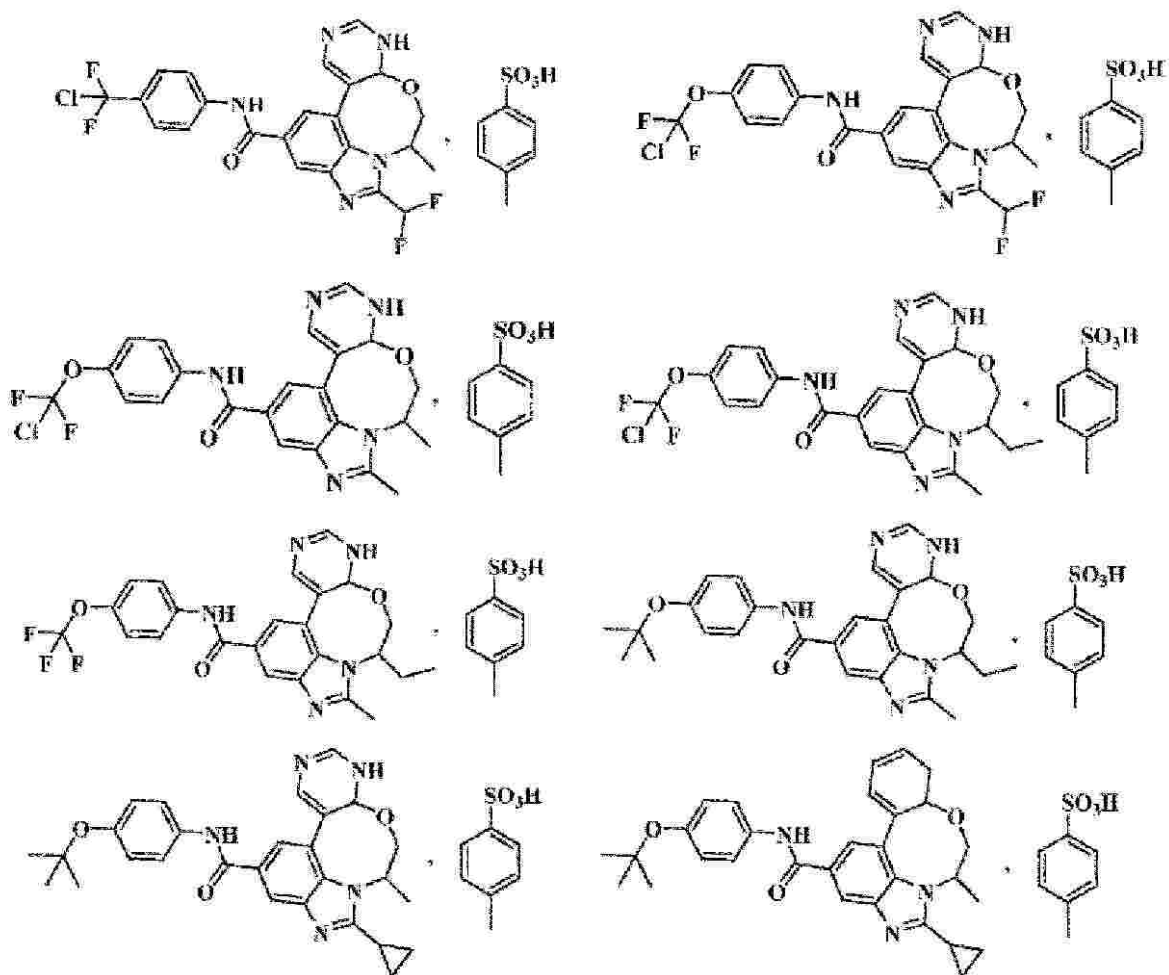
本発明の好ましい実施形態では、式 (III) はさらに、一般式 (IV) または (IV-a) で説明される通りである：

50

9

50

【化 8 - 1】



10

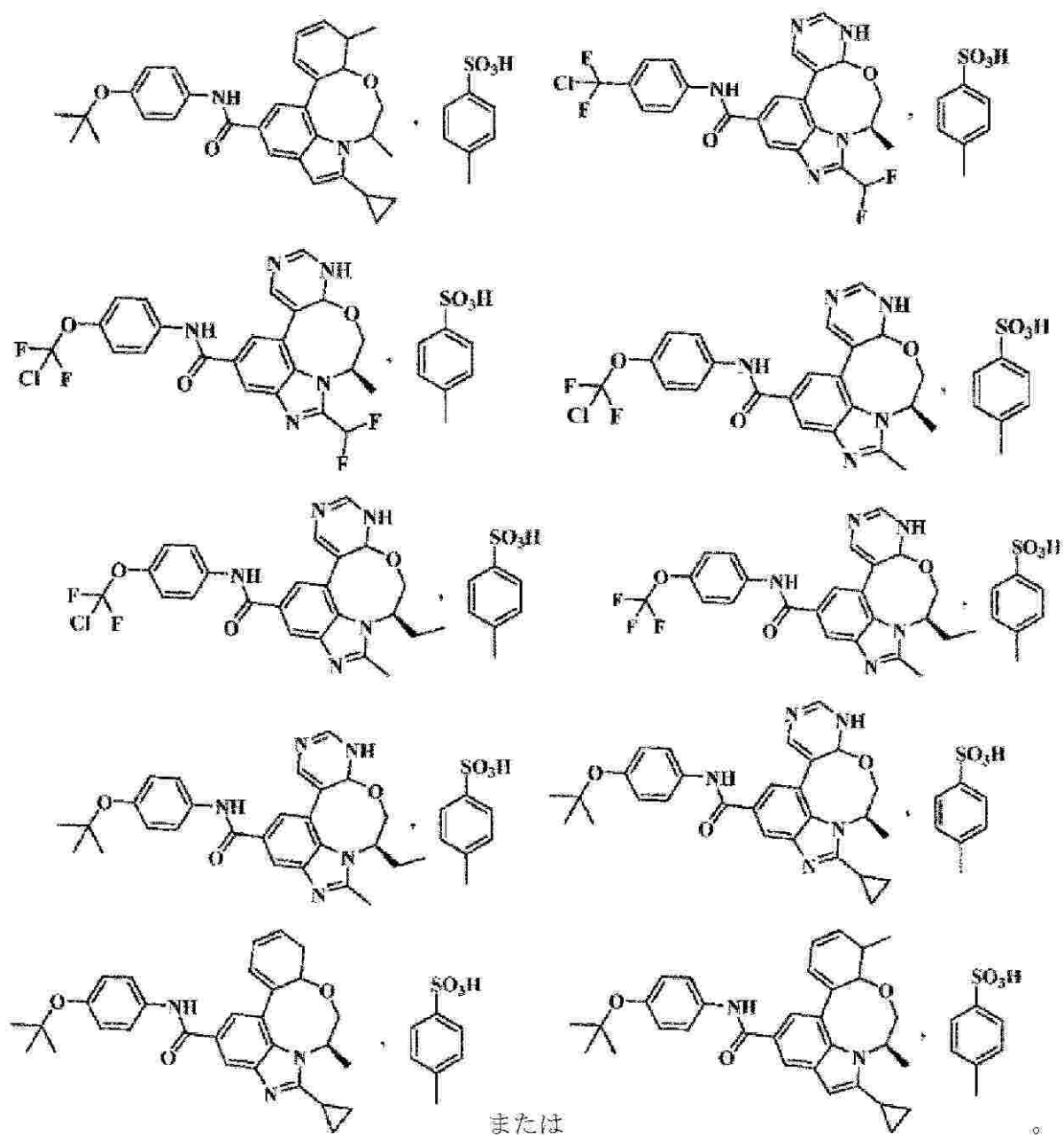
20

30

40

50

【化 8 - 2】



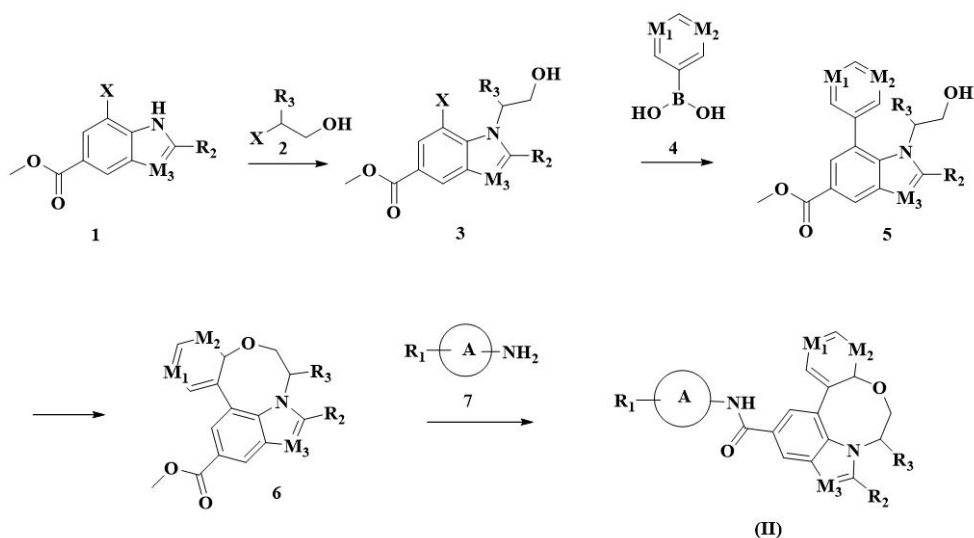
【0019】

本発明のさらなる目的は、式（II）で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を調製する方法を提供することであり、

40

50

【化 9】



10

式中、化合物 1 及び化合物 2 は、置換を受けて化合物 3 を調製し、化合物 5 は、ホウ酸化合物 4 の作用下で調製され、化合物 5 を酸性条件下で環式化合物 6 に調整し、これを化合物 7 との縮合に供して化合物 (I I)、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を調製し、

20

任意に、化合物 (I I) を、酸と反応させて塩化合物を調製し、

X は、ハロゲンから選択され、

環 A、 $R_1 \sim R_3$ 及び $M_1 \sim M_3$ の定義は、一般式 (I I) で定義したとおりであり、

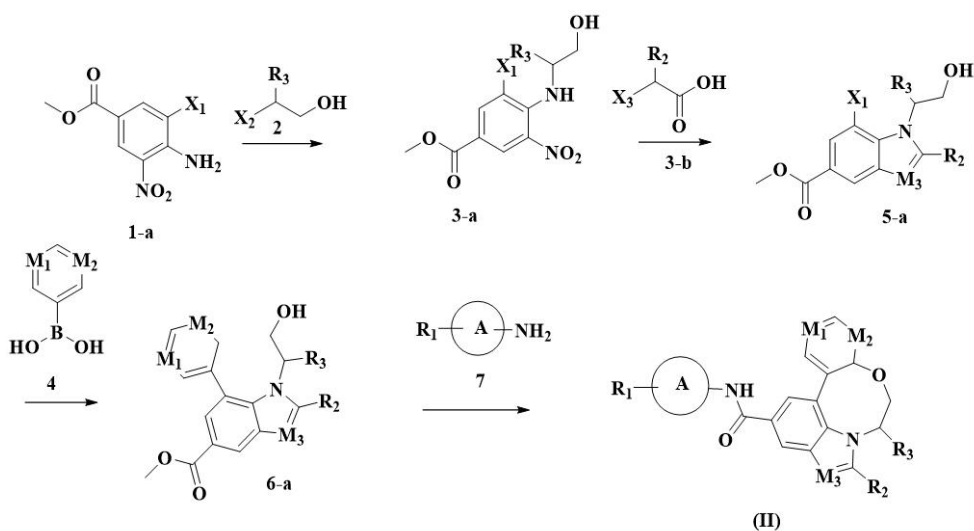
酸は、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。

【0020】

本発明のさらなる目的は、式 (I I) で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を調製する方法を提供することであり、

【化 10】

30



40

化合物 1-a は、化合物 2 で置換されて化合物 3-a が調製され、これが 3-b と反応して化合物 5-a が調製され、化合物 6-a は、ホウ酸化合物 4 の作用下で化合物 5-a から調製され、化合物 6-a 及び化合物 7 が縮合して化合物 (I I) が調製され、

任意に、化合物 (I I) を、酸と反応させて塩化合物を調製し、

X_1 、 X_2 及び X_3 は、それぞれ独立してハロゲンから選択され、

50

環 A、 $R_1 \sim R_3$ 及び $M_1 \sim M_3$ の定義は、一般式 (I) で定義したとおりであり、好ましくは、 M_3 は、N であり、
酸は、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。

【0021】

本出願のさらなる目的は、治療的有効量の式 (I) の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、及び 1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤を含有する医薬組成物を提供することである。

【0022】

本発明はさらに、エーベルソンタンパク質 (ABL1)、エーベルソン関連タンパク質 (ABL2) 及びキメラタンパク質 BCR-ABL1 から選択されるタンパク質のチロシンキナーゼ酵素活性を阻害するための薬剤の調製における、式 (I) の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、及び医薬組成物の使用を提供する。

10

【0023】

本発明はさらに、白血病関連疾患の薬剤の調製における、式 (I) の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物の使用を提供する。

【0024】

本発明の好ましい実施形態では、白血病は、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、または急性リンパ芽球性白血病 (ALL) である。

【0025】

本発明のより好ましい実施形態では、CML は、イマチニブ、ニロチニブ及びダサチニブなどの 1 つ以上の標準治療による治療に抵抗性であり、AML は、骨髄異形成症候群 (MDS) または骨髄増殖性疾患 (MPN) の後に発症する続発性 AML である。

20

【0026】

(発明の詳細な説明)

本明細書及び特許請求の範囲において使用される用語は、別段断りがない限り、以下の意味を有する。

【0027】

「アルキル」という用語は、飽和脂肪族炭化水素基を指し、これは、1~20 個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の基であり、好ましくは、1~8 個の炭素原子を含むアルキル、より好ましくは、1~6 個の炭素原子のアルキル、最も好ましくは、1~3 個の炭素原子のアルキルである。非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2, 3-ジメチルブチル、n-ヘブチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2, 3-ジメチルペンチル、2, 4-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、n-オクチル、2, 3-ジメチルヘキシル、2, 4-ジメチルヘキシル、2, 5-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、n-ノニル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2, 2-ジエチルペンチル、n-デシル、3, 3-ジエチルヘキシル、2, 2-ジエチルヘキシル、及びそれらの様々な分岐異性体等が挙げられる。より好ましいものは、1~6 個の炭素原子を含む低級アルキルであり、非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチ

30

40

50

ルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2, 3-ジメチルブチル等が挙げられる。アルキルは、置換されていても置換されていなくてもよく、置換される場合、置換基は、可能な任意の結合点で置換され得る。置換基は、好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、オキソ、カルボキシルまたはカルボキシレートから独立して選択される1つ以上の基である。本発明においては、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、重水素化アルキル、アルコキシ置換アルキル、及びヒドロキシル置換アルキルが好ましい。

10

【0028】

「シクロアルキル」という用語は、飽和または部分不飽和の単環式または多環式の環式炭化水素置換基を指す。シクロアルキル環は、3～20個の炭素原子、好ましくは、3～12個の炭素原子、より好ましくは、3～8個の炭素原子、最も好ましくは、3～6個の炭素原子を含む。単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブチル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル等が挙げられ、多環式シクロアルキルとしては、スピロ、縮合及び架橋シクロアルキル、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル及びシクロヘブチルが挙げられる。

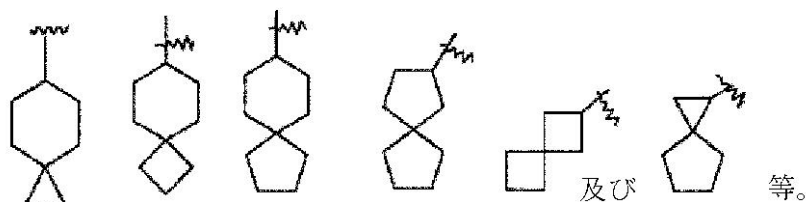
20

【0029】

「スピロシクロアルキル」という用語は、単環が単一の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有する5～20員の多環式基を指し、その炭素原子には1つ以上の二重結合が含まれる場合があるが、どの環も完全に共役した π 電子系を持たない。好ましくは、それは6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。スピロシクロアルキルは、環間で共有されるスピロ原子の数に応じて、モノスピロシクロアルキル、ビスピロシクロアルキルまたはポリスピロシクロアルキルに分けられ、好ましくは、モノスピロシクロアルキル及びビスピロシクロアルキルである。より好ましくは、3員/6員、3員/5員、4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員または5員/6員モノスピロシクロアルキルである。スピロシクロアルキルの非限定的な例としては以下が挙げられる：

30

【化11】



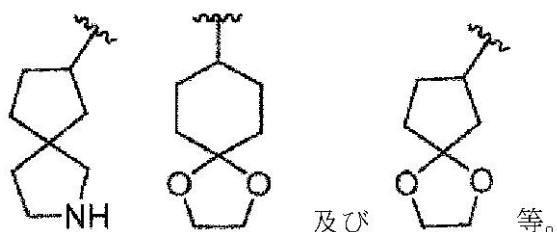
40

【0030】

また、モノスピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルがスピロ原子を共有するスピロシクロアルキルも含まれ、非限定的な例としては以下が挙げられる：

50

【化 1 2】



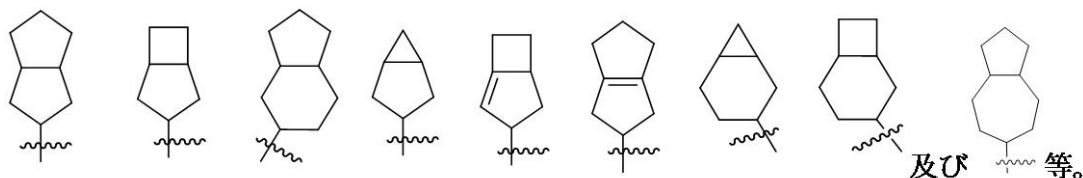
10

【0031】

「縮合シクロアルキル」という用語は、5～20員の全炭素多環式基を指し、系内の各環は、系内の他の環と隣接する一対の炭素原子を共有しており、1つ以上の環が、1つ以上の二重結合を含み得るが、どの環も完全に共役した π 電子系を持っていない。好ましくは、それは6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。構成環の数に応じて、二環式、三環式、四環式または多環式縮合シクロアルキルに分けることができ、好ましくは、二環式または三環式、より好ましくは、5員／5員または5員／6員の二環式アルキルである。縮合シクロアルキルの非限定的な例としては以下が挙げられる：

【化 1 3】

20



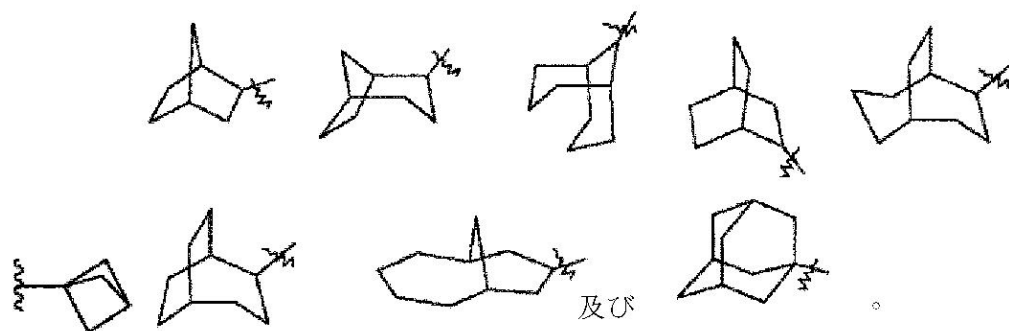
【0032】

「架橋シクロアルキル」という用語は、5～20員の全炭素多環式基を指し、任意の2つの環が、直接結合していない2つの炭素原子を共有しており、1つ以上の二重結合を含み得るが、どの環も完全に共役した π 電子系を持っていない。好ましくは、それは6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。構成環の数に応じて、二環式、三環式、四環式または多環式架橋シクロアルキルに分けることができ、好ましくは二環式、三環式または四環式、より好ましくは、二環式または三環式である。架橋シクロアルキルの非限定的な例としては以下が挙げられる：

30

【化 1 4】

40



【0033】

「ヘテロシクリル」という用語は、3～20個の環式原子を含む飽和または部分的に不飽和の単環式または多環式炭化水素置換基を指し、1つ以上の環式原子が、窒素、酸素、C(O)またはS(O)_m (mは0～2の整数) から選択されるヘテロ原子であるが、－

50

O-O-、-O-S-、または-S-S-の環式部分を除き、残りの環式原子は炭素である。好ましくは、3～12個の環原子を含み、そのうち1～4個はヘテロ原子であり、より好ましくは、3～8個の環原子を含み、最も好ましくは、3～8個の環原子を含み、さらに好ましくは、1～3個の窒素原子を含む3～8員ヘテロシクリルであり、任意に、1～2個の酸素原子、硫黄原子、またはオキソ基で置換されている。窒素含有単環式ヘテロシクリル、窒素含有スピロヘテロシクリル、または窒素含有縮合ヘテロシクリルが含まれる。

【0034】

単環式ヘテロシクリルの非限定的な例としては、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、アゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ピラニル、またはテトラヒドロチオピラニルジオキシド等；好ましくは、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニルジオキシド、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロピラジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、アゼパニル、1,4-ジアゼパニル及びピペラジニル；及び、より好ましくは、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、オキセタニルまたはアゼチジニルが挙げられる。多環式ヘテロシクリルには、スピロ、縮合及び架橋ヘテロシクリルが含まれ、関与するスピロ、縮合及び架橋ヘテロシクリルは、任意に、単結合を介して他の基に接続されるか、または環上の任意の2つ以上の原子を介して他のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル及びヘテロアリアルにさらに接続される。

【0035】

「スピロヘテロシクリル」という用語は、単環が1つの原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有する5～20員多環式ヘテロ環基を指し、環原子の1つ以上が、窒素、酸素、またはS(O)_m（mは0～2の整数）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素である。1つ以上の二重結合を含み得るが、どの環も完全に共役したπ電子系を持っていない。好ましくは、それは5～12員であり、より好ましくは、7～10員である。スピロヘテロシクリルは、環間で共有されるスピロ原子の数に応じて、モノスピロヘテロシクリル、ビススピロヘテロシクリルまたはポリスピロヘテロシクリルに分けられ、好ましくは、モノスピロヘテロシクリル及びビススピロヘテロシクリルである。より好ましくは、3員／5員、3員／6員、4員／4員、4員／5員、4員／6員、5員／5員または5員／6員モノスピロヘテロシクリルである。スピロヘテロシクリルの非限定的な例としては以下が挙げられる：

10

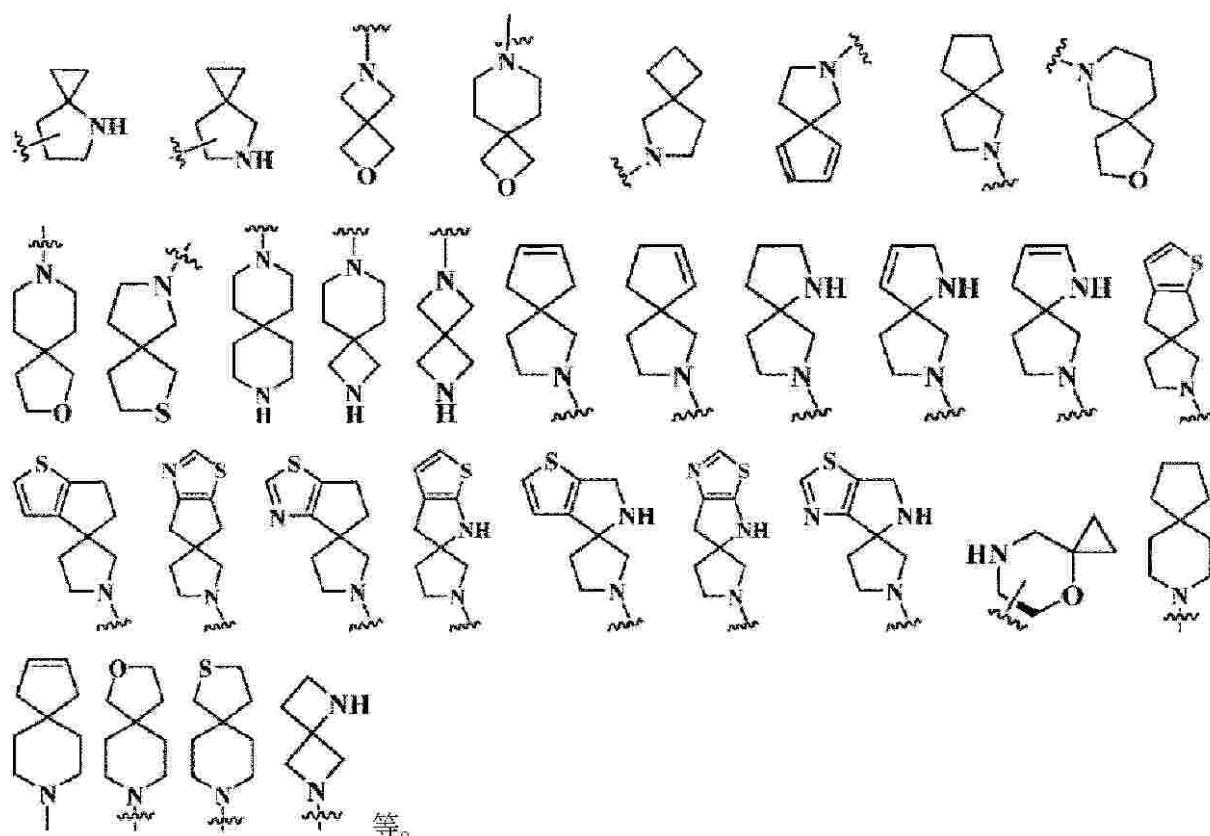
20

30

40

50

【化 1 5】



10

20

【0036】

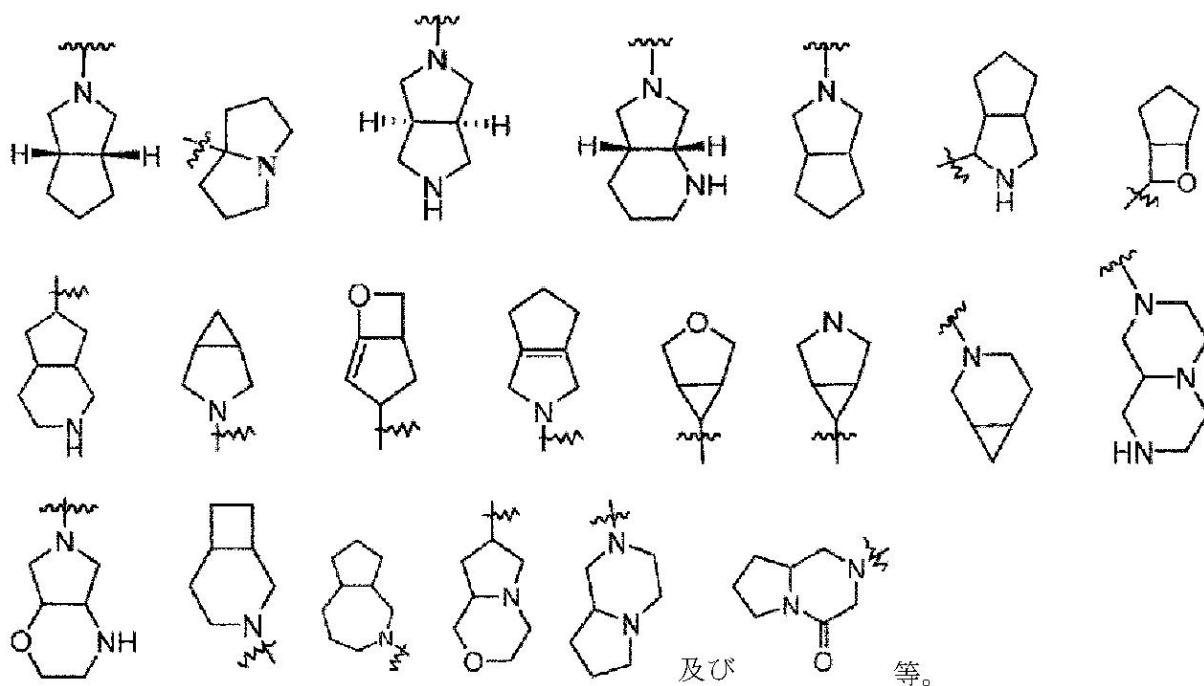
「縮合ヘテロシクリル」という用語は、5～20員の多環式ヘテロ環基を指し、系内の各環は系内の他の環と隣接する一対の原子を共有しており、1つ以上の環が、1つ以上の二重結合を含み得るが、どの環も完全に共役した π 電子系を持たず、1つ以上の環原子が窒素、酸素、または $S(O)_m$ (m は0～2の整数)から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素である。好ましくは、それは6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。構成環の数に応じて、二環式、三環式、四環式または多環式縮合ヘテロシクリルに分けることができ、好ましくは、二環式または三環式、より好ましくは、5員／5員または5員／6員の二環式縮合ヘテロシクリルである。縮合ヘテロシクリルの非限定的な例としては以下が挙げられる：

30

40

50

【化 1 6】



【0037】

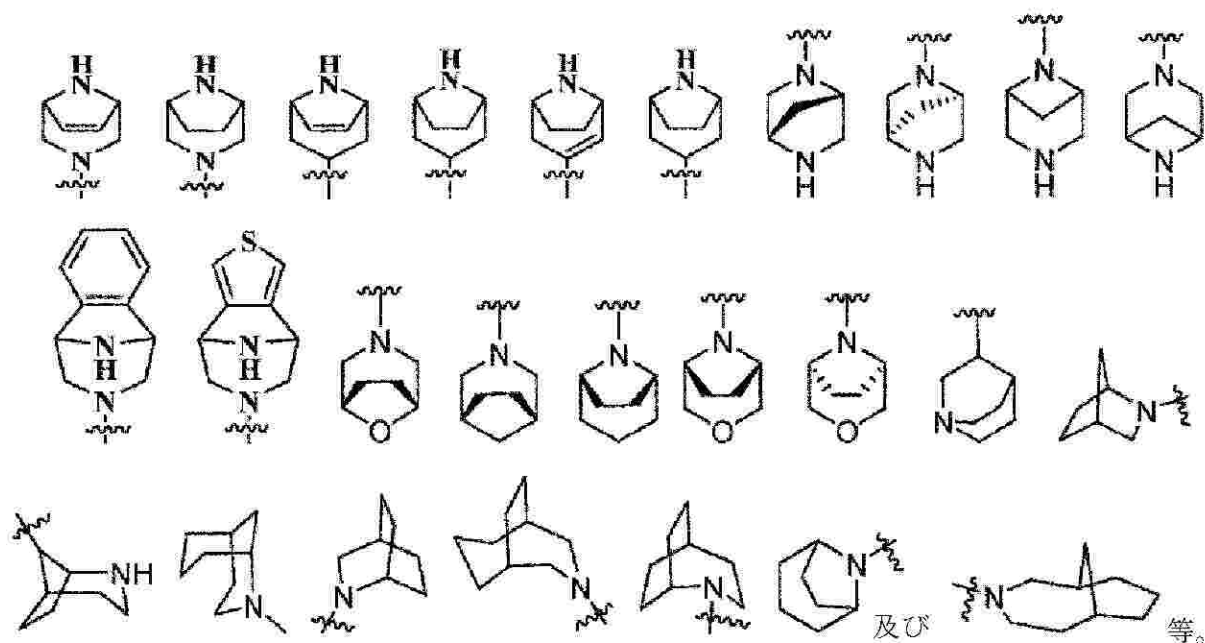
「架橋ヘテロシクリル」という用語は、5～14員の多環式ヘテロ環基を指し、任意の2つの環は、直接接続されていない2つの原子を共有しており、1つ以上の二重結合を含み得るが、どの環も完全に共役した π 電子系を持たず、1つ以上の環原子が、窒素、酸素、または $S(O)_m$ (m は0～2の整数)から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素である。好ましくは、それは6～14員であり、より好ましくは、6～10員である。構成環の数に応じて、二環式、三環式、四環式または多環式架橋ヘテロシクリルに分けることができ、好ましくは二環式、三環式または四環式、より好ましくは、二環式または三環式である。架橋ヘテロシクリルの非限定的な例としては以下が挙げられる：

30

40

50

【化 1 7】



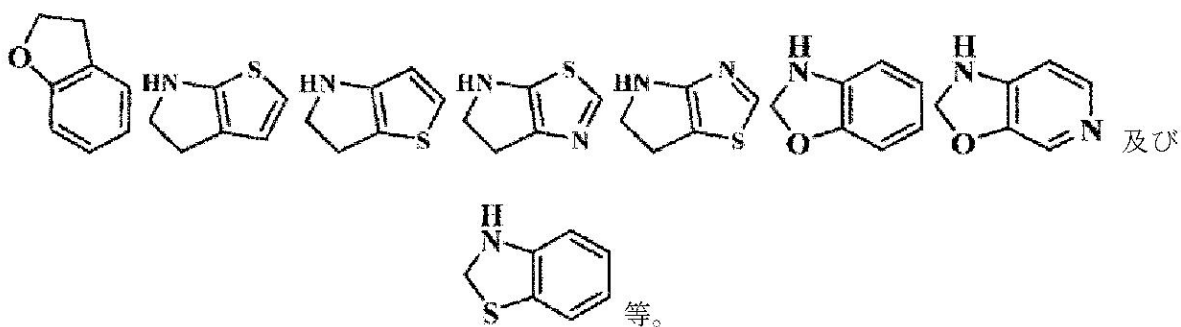
10

20

【0038】

ヘテロシクリル環は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキル環に縮合していてもよく、親構造に接続している環はヘテロシクリルであり、その非限定的な例には、以下が挙げられる：

【化 1 8】



30

【0039】

ヘテロシクリルは、任意に、置換されていても、置換されていなくてもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、オキソ、カルボキシルまたはカルボキシレートから独立して選択される1つ以上の基である。

40

【0040】

「アリール」という用語は、フェニル及びナフチルなど、共役した π 電子系を有する、6員～14員、好ましくは、6員～10員全炭素単環式または縮合多環式（すなわち、隣接する一対の炭素原子を共有する環）基である。より好ましくは、フェニルである。アリール環は、ベンゾー3～8員シクロアルキル、ベンゾー3～8員ヘテロアルキル、好ましくは、ベンゾー3～6員シクロアルキル、ベンゾー3～6員ヘテロアルキルを含む、ヘテ

50

ロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル環に縮合することができ、ヘテロシクリルは、1～3個の窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子を含むか、または、ベンゼン環を含む3員窒素含有縮合環も含む、ヘテロ環基であり、親構造に接続している環は、アリール環である。

【0041】

アリールは、置換されていても非置換であってもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシルまたはカルボキシレートから独立して選択される1つ以上の基である。

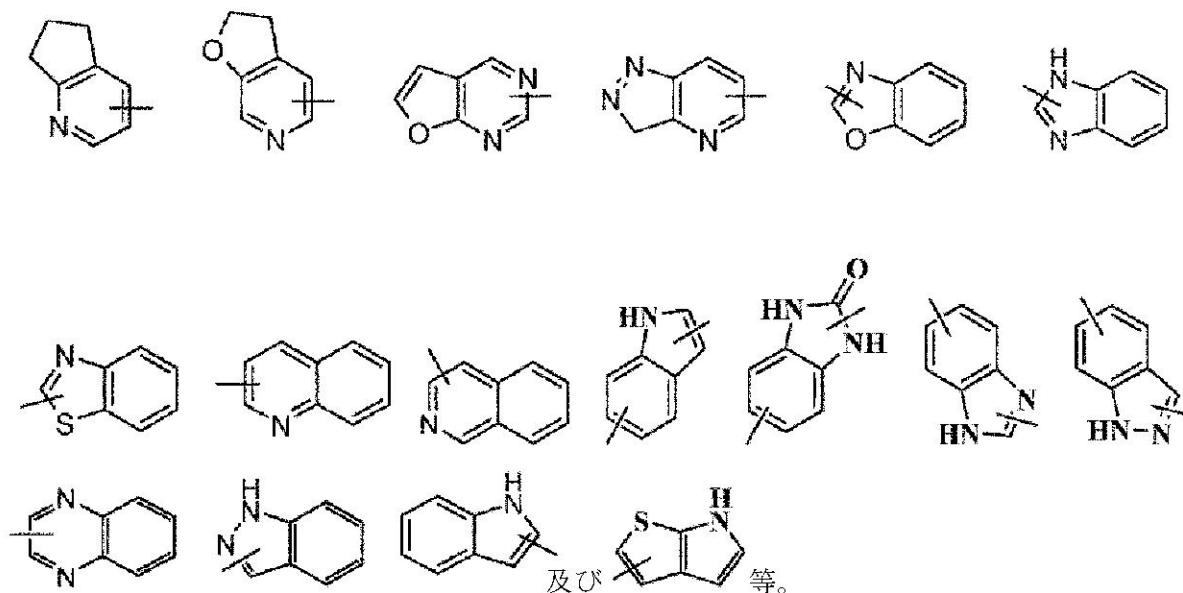
10

【0042】

「ヘテロアリール」という用語は、1～4個のヘテロ原子及び5～14個の環原子を含むヘテロ芳香族系を指し、ヘテロ原子は、酸素、硫黄及び窒素から選択される。ヘテロアリールは、好ましくは、5～10員、より好ましくは、5員または6員であり、例えばイミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラジニル等であり、好ましくは、トリアゾリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニルまたはチアゾリル、より好ましくは、ピラゾリル及びオキサゾリルである。ヘテロアリール環は、アリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルキル環に縮合していてもよく、親構造に接続している環は、ヘテロアリール環であり、その非限定的な例には、以下が挙げられる：

20

【化19】



30

【0043】

「アルコキシ」という用語は、 $-O-$ （アルキル）及び $-O-$ （非置換シクロアルキル）を指し、アルキルは上で定義したとおりである。アルコキシの非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシが挙げられる。アルコキシは、任意に、置換されていても、置換されていなくてもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシルまたはカルボキシレートから独

50

立して選択される1つ以上の基である。

【0044】

「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲンで置換されたアルキルを指し、アルキルは、上で定義したとおりである。

【0045】

「ハロアルコキシ」という用語は、1つ以上のハロゲンで置換されたアルコキシを指し、アルコキシは、上で定義したとおりである。

【0046】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシルで置換されたアルキルを指し、アルキルは、上で定義したとおりである。

10

【0047】

「アルキルチオ」という用語は、 $-S-$ （アルキル）及び $-S-$ （非置換シクロアルキル）を指し、アルキルは、上で定義したとおりである。アルキルチオの非限定的な例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、及びシクロヘキシルチオが挙げられる。アルキルチオは、任意に、置換されていても、置換されていなくてもよく、置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシルまたはカルボキシレートから独立して選択される1つ以上の基である。

20

【0048】

「アルケニル」とは、アルキレン基としても知られるアルケニルを指し、2～20個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖基であり、好ましくは、2～8個の炭素原子を含むアルケニル、より好ましくは、2～6個の炭素原子を含むアルケニル、最も好ましくは、2～4個の炭素原子を含むアルケニルである。アルケニルは、さらに他の関連する基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシルまたはカルボキシレートで置換されていてもよい。

30

【0049】

「アルキニル」という用語は、2～20個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の基を指し、好ましくは、2～8個の炭素原子を含むアルキニル、より好ましくは、2～6個の炭素原子を含むアルキニル、最も好ましくは、2～4個の炭素原子を含むアルキニルである。アルキニルは、さらに他の関連する基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、メルカプト、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシルまたはカルボキシレートで置換されていてもよい。

40

【0050】

「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0051】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【0052】

「アミノ」は、 $-NH_2$ を示す。

【0053】

「シアノ」は、 $-CN$ を指す。

【0054】

「Xは、A、B、またはCから選択される」、「Xは、A、B、及びCから選択される

50

」、「Xは、A、B、またはCである」、及び「Xは、A、B、及びCである」は、異なる表現で同じことを意味しており、それは、Xは、A、B、及びCのいずれか1つ以上であるということである。

【0055】

本発明に記載の水素原子は、その同位体重水素で置き換えることができ、本発明に関する例示的な化合物中の任意の水素原子も重水素原子で置き換えることができる。

【0056】

「任意の」または「任意に」とは、続いて記載される事象または状況が発生する場合があるが必ずしも発生せず、その記載が、事象または状況が発生する場合と発生しない場合を含むことを意味する。例えば、「アルキルで任意に置換されるヘテロ環基」とは、アルキルが存在してもよいが、存在する必要はないことを意味し、ヘテロ環基がアルキルで置換されている場合とヘテロ環基がアルキルで置換されていない場合を含めて記載される。

10

【0057】

「置換される」とは、基中の1つ以上の水素原子、好ましくは、最大5個、より好ましくは、1～3個の水素原子が、対応する数の置換基で独立して置換されることを意味する。言うまでもなく、置換基は可能な化学位置にのみ存在し、当業者は過度の努力をせずに（実験的または理論的に）可能な置換または不可能な置換を決定することができる。例えば、遊離水素を有するアミノまたはヒドロキシルは、不飽和結合（オレフィン結合など）で炭素原子に結合すると不安定になる可能性がある。任意の置換基としては、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、オキソ、チオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのうちの1つ以上が挙げられ、好ましくは、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、オキソ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、 $3 \sim 12$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール及び $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールである。

20

【0058】

「医薬組成物」とは、本明細書に記載される1つ以上の化合物またはその生理学的／薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグと、他の化学成分、及び生理学的／薬学的に許容される担体及び賦形剤などの他の成分との混合物を意味する。医薬組成物の目的は、生体への投与を容易にし、活性成分の吸収を促進して生物活性を発揮することである。

30

【0059】

「薬学的に許容される塩」とは、哺乳動物に使用した場合に安全かつ有効であり、望ましい生物学的活性を有する本発明の化合物の塩を指す。

【発明を実施するための形態】

【0060】

実施例を参照して本発明を以下にさらに説明するが、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

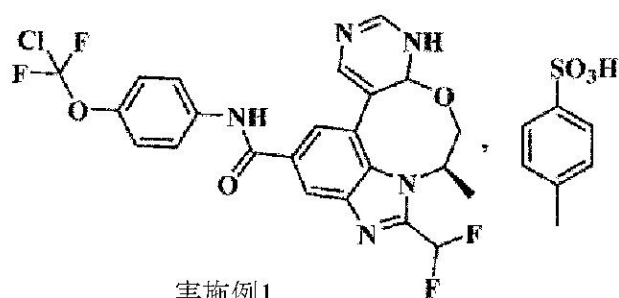
40

【0061】

実施例1 (3R) - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 3, 4, 5a, 6 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a, 6, 8 - テトラアザベンゾ [4, 5] シクロオクチル [1, 2, 3 - cd] インデン - 11 - カルボキサミド p - トルエンスルホン酸塩

50

【化 2 0】

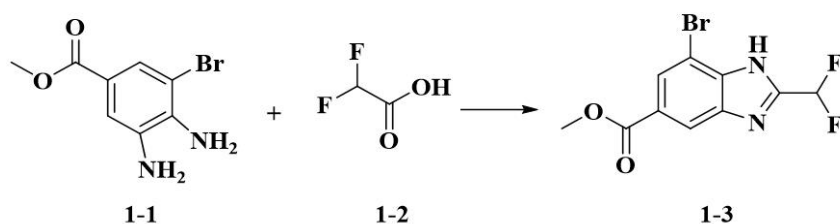


10

方法 1 :

ステップ 1 : メチル 7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1H-ジフルオロメチル-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化 2 1】



20

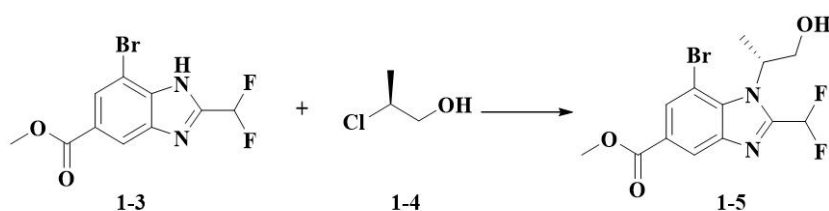
100 mL の反応フラスコに、20 g のメチル 3, 4-ジアミノ-5-ブromo安息香酸、60 mL のジフルオロ酢酸を加え、10~30 分間攪拌し、3 回の窒素置換に供した。温度を 70℃ に加熱し、反応物を 18~20 時間攪拌した。反応終了後、100 mL の酢酸エチルを加え、重炭酸ナトリウム水溶液で有機相を pH=7 に調整し、混合物を 5~10 分間攪拌した。有機相を収集し、水相を廃棄した。有機相を、50 mL の塩化ナトリウム溶液を添加して洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。系を濾過し、濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーに供し、22.3 g の生成物を、収率 90% で得た。

30

【0062】

ステップ 2 : メチル (R)-7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-[1-ヒドロキシプロパ-2-イル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレートの合成

【化 2 2】



40

500 mL の反応フラスコに、20 g のメチル 7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1H-ジフルオロメチル-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート、4.8 g のセチルトリメチルアンモニウムブロミド、18.1 g の炭酸カリウム、及び 200 mL のアセトニトリルを加え、室温で攪拌しながら 9.3 g / 50 mL の (S)-2-クロロ-1-プロパノール / アセトニトリル溶液を滴加した。滴加終了後、混合物を加熱して

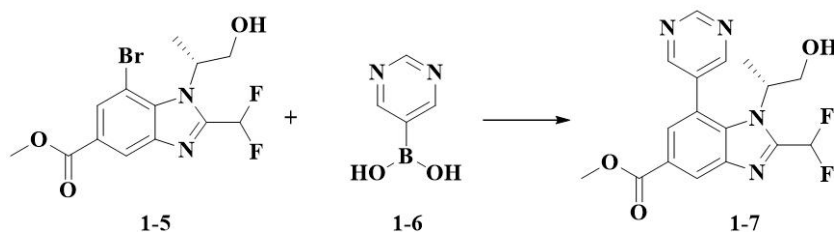
50

還流させ 8 時間反応させた。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、氷水に注いで固体を沈殿させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、16.3 g の生成物を、収率 60 % で得た。

【0063】

ステップ 3：メチル (R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 1 - [1 - ヒドロキシプロパ-2-イル] - 7 - (ピリミジン-5-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレートの合成

【化 23】

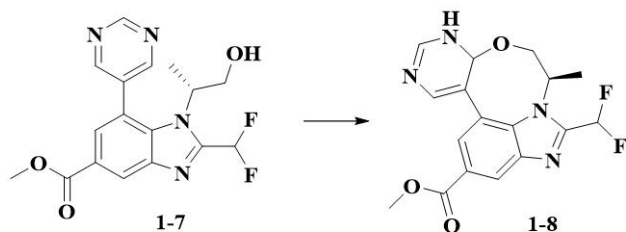


250 mL の三口フラスコに、15 g のメチル (R) - 7 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 1 - [1 - ヒドロキシプロパ-2-イル] - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレート、16.2 g の酢酸カリウム、7.9 g のフッ化カリウム、105 mL の 1,4-ジオキサン、及び 15 mL の水を加え、系を 3 回窒素置換に供した。2.4 g の Pd (PPh₃)₄ を加え、窒素置換を 3 回行い、系を 80 °C に加熱し、テトラヒドロフラン中の 5-ピリミジンボロン酸の溶液 (6.1 g / 15 mL) を滴加した。滴加終了後、反応物をさらに 5 時間攪拌し、TLC モニタリングにより原料が完全に反応したことが示された後、系を室温まで冷却した。250 mL の水、120 mL の酢酸エチル、及び 3 g の N-アセチルシステインを反応系に加え、系を 0.5 時間攪拌した後、3 L の飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えた。系を相分離させ、水相を 120 mL の酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、5 L の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製して、10.3 g の生成物を、収率 69 % で得た。

【0064】

ステップ 4：メチル (3R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 3,4,5a,6-テトラヒドロ-5-オキサ-1,2a,6,8-テトラアザベンゾ [4,5] シクロオクチル [1,2,3-cd] インデン-11-カルボキシレートの合成

【化 24】

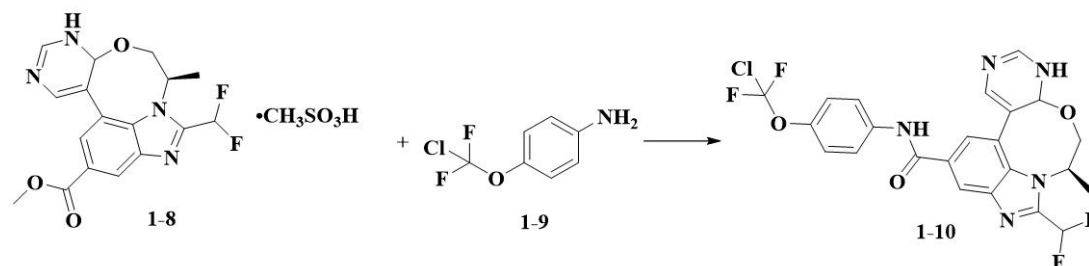


250 mL の反応フラスコに、10 g のメチル (R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 1 - [1 - ヒドロキシプロピル-2-イル] - 7 - (ピリミジン-5-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレート、2.6 g のメタンスルホン酸、及び 150 mL の塩化メチレンを加え、室温で 1 時間攪拌し、濾過し、乾燥させて、11.5 g の生成物を、収率 91 % で得た。

【0065】

ステップ 5：(3R) - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - (ジ

フルオロメチル) - 3 - メチル - 3, 4, 5 a, 6 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a, 6, 8 - テトラアザベンゾ [4, 5] シクロオクチル [1, 2, 3 - c d] インデン - 11 - カルボキサミドの合成
【化 2 5】



10

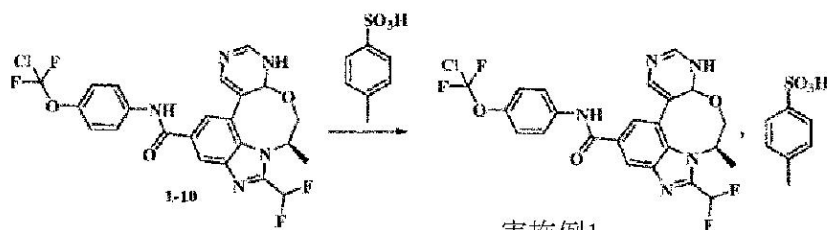
250 mL の反応フラスコに、10 g の化合物 1 - 8、5.8 g の 4 - (クロロジフルオロメトキシ) アニリン、及び 100 mL のテトラヒドロフランを加え、44 mL のリチウムビストリメチルシリルアミド (THF 中 1.0 M) を 5 ~ 10 °C で滴加した。滴加が完了した後、反応物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に 100 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液を滴加して反応をクエンチし、200 mL の酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を濃縮乾固した。濃縮物に 100 mL の酢酸エチルを加え、濃縮物を 50 °C に加熱し、0.5 時間攪拌し、50 mL の n - ヘプタンをゆっくり滴加した。系をさらに 0.5 時間攪拌し、次いで 20 ~ 30 °C に冷却し、3 時間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、9.1 g のオフホワイトの固体を、収率 82 % で得た。

20

【0066】

ステップ 6 : (3 R) - N - (4 - (クロロジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 3, 4, 5 a, 6 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a, 6, 8 - テトラアザベンゾ [4, 5] シクロオクチル [1, 2, 3 - c d] インデン - 11 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の合成

【化 2 6】



実施例 1

30

9 g の化合物 1 - 10 を秤量し、90 mL のアセトニトリルを加え、混合物を 50 °C に加熱し、30 分間加熱攪拌した。エタノール中の p - トルエンスルホン酸の溶液 (4 g / 20 mL) を加え、次いで、系をインキュベートして 22 ~ 24 時間反応させた。混合物を濾過し、濾過ケーキを 50 °C で 24 時間真空乾燥して、10.1 g の生成物を、収率 84 % で得た。

40

【0067】

¹H NMR (400 Hz, DMSO - d₆) 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

50

= 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)。

【0068】

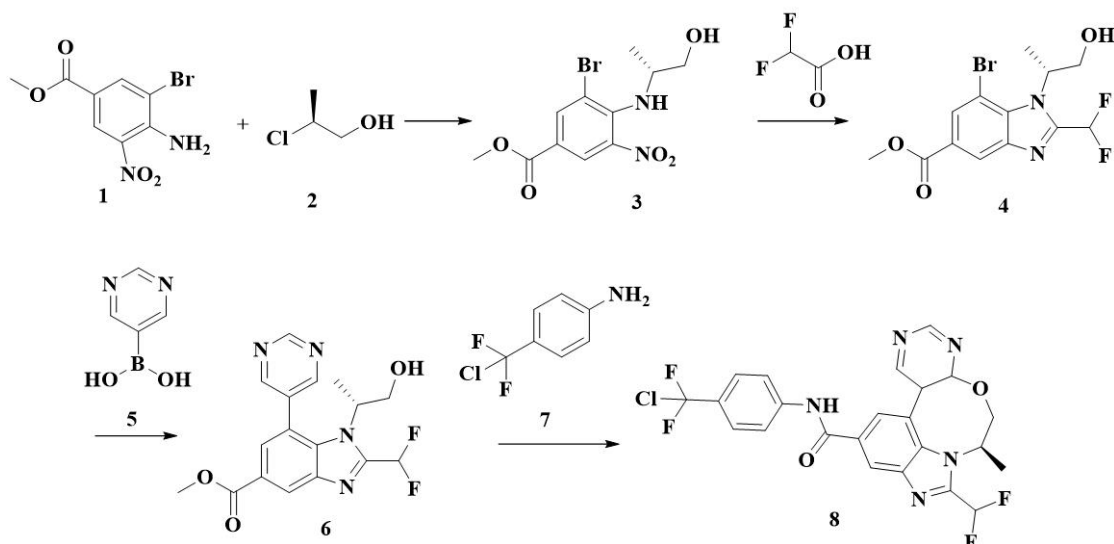
MS (ESI, m/z) : 524.2 [M - C₇H₈O₃S + H]⁺。

【0069】

方法2：

【化27】

10



20

500 mLの反応フラスコに、20 gのメチル4-アミノ-3-ブロモ-5-ニトロ安息香酸（化合物1）、5.30 gのセチルトリメチルアンモニウムブロミド、20.07 gの炭酸カリウム、及び200 mLのアセトニトリルを加えた。10.3 g / 50 mLの（S）-2-クロロ-1-プロパノール／アセトニトリル溶液を、室温で攪拌しながら滴加した。滴加終了後、混合物を加熱して還流させ8時間反応させた。反応終了後、反応混合物を濃縮乾固し、残渣に酢酸エチル及び水を加え、混合物を抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。系を濾過し、濾液をカラムクロマトグラフィーで精製して、13.32 gの化合物3を、収率55%で得た。

30

【0070】

100 mLの反応フラスコに、10 gのメチル（R）-3-ブロモ-4-[(1-ヒドロキシイソプロパノ-2-イル)アミノ]-5-ニトロ安息香酸（化合物3）及び38 mLのジフルオロ酢酸を加え、16.76 gの鉄粉を室温に加え、混合物を40～50℃に加熱して3時間反応させた。反応系を冷却し、酢酸エチルをそこに加えた。反応物系を濾過した。濾液を水及び飽和塩化ナトリウムでそれぞれ1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、次の反応工程に直接入れた。

40

【0071】

250 mLの三口フラスコに、15 gのメチル（R）-7-ブロモ-2-（ジフルオロメチル）-1-[1-ヒドロキシプロパ-2-イル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート（化合物4）、16.2 gの酢酸カリウム、7.9 gのフッ化カリウム、105 mLの1,4-ジオキサン、及び15 mLの水を加え、系を3回窒素置換に供した。2.4 gのPd(PPh₃)₄を加え、窒素置換を3回行い、系を80℃に加熱し、テトラヒドロフラン中の5-ピリミジンボロン酸の溶液（6.1 g / 15 mL）を滴加した。滴加終了後、反応物をさらに5時間攪拌し、TLCモニタリングにより原料が完全に反応したことが示された後、系を室温まで冷却した。250 mLの水、120 mL

50

の酢酸エチル、及び 3 g の N-アセチルシステインを反応系に加え、系を 0.5 時間撹拌した後、3 L の飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えた。系を相分離させ、水相を 120 mL の酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、5 L の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーで精製して、10.3 g の化合物 6 を、収率 69 % で得た。

【0072】

250 mL の反応フラスコに、10 g の化合物 6、5.8 g の 4-(クロロジフルオロメトキシ)アニリン、及び 100 mL のテトラヒドロフランを加え、44 mL のリチウムビストリメチルシリルアミド (THF 中 1.0 M) を 5~10 °C で滴加した。滴加が完了した後、系を室温で 15 時間撹拌し、反応させた。反応混合物に 100 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液を滴加して反応をクエンチし、200 mL の酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を濃縮乾固した。濃縮物に 100 mL の酢酸エチルを加え、濃縮物を 50 °C に加熱し、0.5 時間撹拌し、50 mL の n-ヘプタンをゆっくり滴加した。系をさらに 0.5 時間撹拌し、次いで 20~30 °C に冷却し、3 時間撹拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、9.1 g のオフホワイトの固体を、収率 82 % で得た。

10

【0073】

$^1\text{H NMR}$ (400 Hz, アセトン- 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)。

20

【0074】

他の例の調製については、実施例 1 を参照のこと。

30

40

50

【表 1】

実施例 番号	構造	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

【0075】

生物学的試験の評価

試験実施例を参照して本発明を以下にさらに記載し説明するが、これらの実施例は、本発明の範囲を限定することを企図していない。

【0076】

I. ABL1WTキナーゼに対する本発明の化合物の阻害活性に関する研究

1. 試験目的

ABL1WTキナーゼに対する本発明の化合物のインビトロ阻害活性を評価する。

【0077】

2. 試験方法

キャピラリー電気泳動を使用して基質ペプチドのリン酸化変換率を検出し、キナーゼ（A B L 1－W T）を阻害する試験化合物の I C₅₀ 値を決定した。本試験で試験された化合物の最大濃度は 1 0 0 0 n M、3 倍希釈であり、合計 1 2 の濃度（1 0 0 0 ～ 0 . 0 0 5 6 n M）であった。最初に、酵素反応系（酵素 A B L 1－W T の濃度は 1 . 3 n M、基質 F L P e p t i d e 2 の濃度は 1 . 5 μ M、反応因子は 1 0 m M M g C l₂であった）を調製した。室温で 3 0 分間インキュベートした後、5 μ L の 4 × A T P 溶液を加えて酵素反応を開始させた。室温で 9 0 分間反応させた後、停止緩衝液（0 . 5 M E D T A 含有）を加えて反応を停止させた。サンプルを、E Z リーダーを使用して分析した（分析条件：圧力－1 . 5 P S I、最大電圧電流－2 2 5 0 V、最小電圧電流－5 0 0 V、分離時間 4 0 秒、及びシステム遅延 1 0 0 . 0 秒）。

【0078】

3. データ処理

E Z R e a d e r で読み取った変換率から、以下の式に従って残存活性を算出した。

【数1】

$$\text{残存活性 (\%)} = 100\% \times \frac{CR_{\text{試料}} - CR_{LC}}{CR_{HC} - CR_{LC}}$$

I C₅₀ を、X L f i t を用いて計算し、I C₅₀ を、フィッティング式として式 2 0 1 により計算した。

【0079】

4. 試験結果

【表2】

表1. A B L 1 W T キナーゼに対する本発明の化合物のインビトロ酵素阻害活性

化合物	最大濃度 (μM)	ABL1-WT IC ₅₀ (nM)
実施例 1	1	0.43

インビトロ酵素試験は、本発明の化合物が、A B L 1 W T キナーゼに対して良好な阻害活性を呈することを示している。

【0080】

I I . 異なる B C R－A B L 1 融合変異を過剰発現する B a F 3 細胞株の増殖に対する阻害活性に関する研究

1. 試験目的

一次 B 細胞をインビトロで培養したマウスの B a / F 3 B C R－A B L 1－T 3 1 5 I、B a / F 3 B C R－A B L 1－E 2 5 5 K、B a / F 3 B C R－A B L 1－E 2 5 5 V、及び B a / F 3 B C R－A B L 1－G 2 5 0 E 変異モデルの増殖に対する本発明の化合物の阻害活性を評価する。

【0081】

2. 細胞株

10

20

30

40

50

【表 3】

細胞株	細胞型
Ba/F3 BCR-ABL1-T315I	マウス一次 B 細胞 BCR-ABL1 融合遺伝子を過剰発現し、ABL1 の 315 位のアミノ酸が I に変異している
Ba/F3 BCR-ABL1-E255V	マウス一次 B 細胞 BCR-ABL1 融合遺伝子を過剰発現し、ABL1 の 255 位のアミノ酸が V に変異している
Ba/F3 BCR-ABL1-E255K	マウス一次 B 細胞 BCR-ABL1 融合遺伝子を過剰発現し、ABL1 の 255 位のアミノ酸が K に変異している
Ba/F3 BCR-ABL1-G250E	マウス一次 B 細胞 BCR-ABL1 融合遺伝子を過剰発現し、ABL1 の 250 位のアミノ酸が E に変異している

【0082】

3. 試験方法

CellTiter-Glo（登録商標）Luminescent Cell Viability Assay を、腫瘍細胞の増殖及び成長に対する薬物の阻害効果を検出するために使用した。一晚培養した対数増殖期の細胞を直接採取し、吹き込み、混合して計数し、さまざまな細胞密度要件に従って細胞密度を調整し、細胞を細胞懸濁液に調製し、96 ウェルプレートに播種した。異なる濃度の薬物を加え、各濃度に対して3つの複製ウェルを設定し、対応するビヒクル対照を設定した。Ba／F3 BCR－ABL1－T315I 細胞及び Ba／F3 BCR－ABL1－E255K 細胞における最大試験濃度は、10000 nM であり、3.16 倍の勾配希釈、合計9つの濃度（10000～1.0058 nM）であった。他の細胞で検出された化合物の最大濃度は500 nM、3.16 倍の勾配希釈、合計9つの濃度（500～0.0503 nM）であった。化合物が添加された細胞を、37℃及び5%のCO₂でさらに72時間培養した。培養プレート及びその内容物を室温に平衡化し、CellTiter-Glo（登録商標）試薬を加え、内容物をシェーカー上で5分間混合して細胞溶解を誘導し、培養プレートを暗所で室温でさらに20分間インキュベートし、発光をマイクロプレートリーダーで読み取った。

【0083】

4. 試験結果

【表 4】

表2. BCR－ABL1 変異細胞の増殖に対する本発明の化合物の阻害活性

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

本発明の化合物は、Ba／F3 BCR－ABL1－T315I、E255K、E255V、及びG250E 変異細胞の増殖を有意に阻害することができる。

【0084】

III. BCR-ABL1 融合変異を有する腫瘍細胞株の増殖に対する阻害活性に関する研究

1. 試験目的

インビトロで培養したヒト赤白血病細胞 K562、ヒト末梢血好塩基性白血病細胞 Ku812、並びにヒト慢性骨髄性白血病細胞 KCL22-s 及び KCL22-r の増殖に対する本発明の化合物の阻害活性を評価する。

【0085】

2. 細胞株

【表5】

10

細胞株	細胞型
K562	ヒト赤白血病細胞 BCR-ABL1 遺伝子融合変異
Ku812	ヒト末梢血好塩基性白血病細胞 BCR-ABL1 遺伝子融合変異
KCL22-s	ヒト慢性骨髄性白血病細胞、BCR-ABL1 遺伝子融合変異、 イマチニブ感受性株
KCL22-r	ヒト慢性骨髄性白血病細胞、BCR-ABL1 遺伝子融合変異、 イマチニブ耐性株

20

【0086】

3. 試験方法

CellTiter-Glo（登録商標）Luminescent Cell Viability Assay を、腫瘍細胞の増殖及び成長に対する薬物の阻害効果を検出するために使用した。一晚培養した対数増殖期の細胞を直接採取し、吹き込み、混合して計数し、さまざまな細胞密度要件に従って細胞密度を調整し、細胞を細胞懸濁液に調製し、96 ウェルプレートに播種した。異なる濃度の薬物を加え、各濃度に対して3つの複製ウェルを設定し、対応する溶媒対照を設定した。検出された化合物の最大濃度は500 nM、3 倍の勾配希釈、合計9つの濃度（500～0.076 nM）であった。化合物が添加された細胞を、37℃及び5%のCO₂でさらに72時間培養した。培養プレート及びその内容物を室温に平衡化し、CellTiter-Glo（登録商標）試薬を加え、内容物をシェーカー上で3分間混合して細胞溶解を誘導し、培養プレートを暗所で室温でさらに10分間インキュベートし、化学発光シグナル値をマイクロプレートリーダー（BioTek Synergy H1）で決定した。

30

【0087】

4. 試験結果

40

【表6】

表3. BCR-ABL1 遺伝子融合変異細胞の増殖に対する本発明の化合物の阻害活性

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

試験結果は、本発明の化合物が、BCR-ABL1 融合変異を有する腫瘍細胞の増殖を

50

有意に阻害できることを示している。

【0088】

IV. ヒト慢性骨髄性白血病細胞株 KCL 22-s 異種移植腫瘍モデルにおける薬効に関する研究

1 実験目的：

BALB/cヌードマウス皮下異種移植腫瘍モデルにおけるヒト慢性骨髄性白血病細胞株 KCL 22-s に対する試験化合物の有効性を評価する。

【0089】

2 実験操作とデータ処理：

2.1 動物

BALB/cヌードマウス、8～10週。

2.2 細胞培養液及び細胞懸濁液の調製

a、KCL 22-s 細胞株を細胞バンクから取り出し、RPMI-1640 培地（RPMI-1640+10% FBS+1% P/S）で細胞を蘇生させた。蘇生させた細胞を、細胞培養フラスコ（フラスコ壁に細胞の種類、日付、培養者名などを記入）に入れ、次いで、CO₂ インキュベーターに置き（インキュベーター温度は 37℃、CO₂ 濃度は 5% であった）、インキュベートした。

b、細胞を継代した。継代後、細胞を CO₂ インキュベーター内で引き続き培養した。このプロセスは、細胞数がインビボでの薬効要件を満たすまで繰り返した。

c、培養細胞を収集し、全自動セルカウンターで計数した。計数結果に従って細胞を PBS に再懸濁して細胞懸濁液（ $5 \times 10^7 / \text{mL}$ の密度）を作製し、後で使用するためにアイスボックスに置いた。

2.3 細胞接種

a、接種前に、ヌードマウスにマウス及びラット用の使い捨て耳タグでラベル付けした。

b、接種の際、細胞懸濁液を均一に混合し、1 mL シリンジで、0.1～1 mL の細胞懸濁液を採取し、気泡を取り除いた後、後で使用するためにシリンジをアイスパック上に置いた。

c、ヌードマウスを左手で固定し、ヌードマウスの背中の中側の右肩付近（接種部位）を 75% アルコールで消毒し、30 秒後に接種を開始した。

d、実験用ヌードマウスに順番に接種した（各マウスに対して 0.1 mL の細胞懸濁液を接種）。

2.4 腫瘍担持マウスの腫瘍測定、グループ分け及び投与

a、腫瘍の成長に基づいて、接種後 15 日目に腫瘍を測定し、腫瘍サイズを計算した。

腫瘍体積の計算：腫瘍体積（mm³）＝長さ（mm）×幅（mm）×幅（mm）／2

b、腫瘍担持マウスの体重と腫瘍サイズに基づいて、ランダムグループ分け法を使用してマウスをグループ分けした。

c、グループ分けの結果に基づいて、試験薬の投与を開始した（投与経路：経口投与；用量：1.5、3、7.5 mg/kg；投与量：10 mL/kg；投与頻度：1～2 回／日；投与サイクル：15 日；溶媒：0.5% HP MC K4 M）。

d、試験薬の投与開始後、週に 2 回、腫瘍の計測及び重量を測定した。

e、動物を実験後に安楽死させた。

f、データは Excel 及びその他のソフトウェアを使用して処理した。化合物腫瘍阻害率 TGI（%）の計算：腫瘍退縮が認められない場合、 $TGI(\%) = [1 - (\text{治療群における投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{その治療群における投与開始時の平均腫瘍体積}) / (\text{溶媒対照群における治療終了時の平均腫瘍体積} - \text{溶媒対照群における治療開始時の平均腫瘍体積})] \times 100\%$ 。腫瘍退縮が存在する場合、 $TGI(\%) = [1 - (\text{特定治療群における投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{その治療群における投与開始時の平均腫瘍体積}) / \text{その治療群における投与開始時の平均腫瘍体積}] \times 100\%$ 。

【0090】

3 実験結果：
【表 7】

表 4. K C L 2 2 - s 異種移植腫瘍モデルに対する本発明の化合物の抗腫瘍効果の評価

グループ分け	腫瘍体積 (mm ³) ^a	T/C (%)	TGI (%)
ビヒクル bid	2,034±235	-	-
イマチニブ 75 mg/kg qd	954±220	46.92	56.03
実施例 1 3 mg/kg qd	81±19	3.98	127.26
実施例 1 1.5 mg/kg bid	143±35	7.05	98.20
実施例 1 3 mg/kg bid	14±5	0.69	187.08
実施例 1 7.5 mg/kg bid	11±7	0.52	190.62

本発明の化合物は、ヒト慢性骨髄性白血病細胞株 K C L 2 2 - s 異種移植腫瘍モデルに
対して有意な腫瘍阻害効果を有する。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

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.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

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	I09790144	A	21 May 2019	JP	2019515932	A	13 June 2019
				EP	3448852	A1	06 March 2019
				WO	2017186148	A1	02 November 2017
CN	I03113355	A	22 May 2013	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/122536
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)) 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; 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		受权官员 冯媛 电话号码 (86-10)53962319

10

20

30

40

50

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	WO	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
				WO	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
				WO	2017186148	A1	2017年11月2日
CN	103113355	A	2013年5月22日	无			

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),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,J
M,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,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
港市経済技術開発区

- (72)発明者 陳 国輝
中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 江蘇省連雲港市経済技術開発区
- (72)発明者 孫 運棟
中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 江蘇省連雲港市経済技術開発区
- (72)発明者 王 小雷
中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 江蘇省連雲港市経済技術開発区

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 GA13 GA14 MA01 MA04 ZB27