



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202330547 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：111137341

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07D498/14 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/407 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/09/30

中國大陸

202111161691.X

(71)申請人：大陸商江蘇豪森藥業集團有限公司(中國大陸) JIANGSU HANSOH

PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：王霄 WANG, XIAO (CN)；丁小華 DING, XIAOHUA (CN)；陳國輝 CHEN,

GUOHUI (CN)；孫運棟 SUN, YUNDONG (CN)；王小雷 WANG, XIAOLEI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

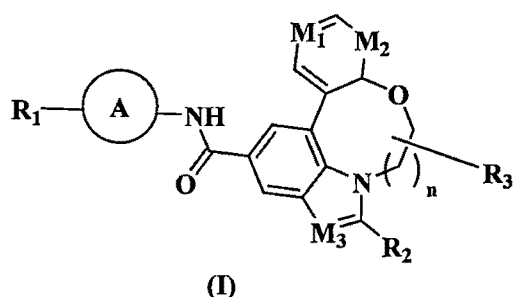
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 40 頁

(54)名稱

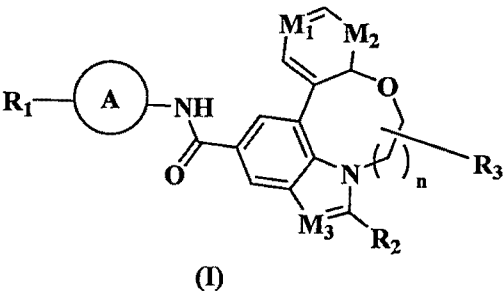
四員稠環類化合物及其製備方法和應用

(57)摘要

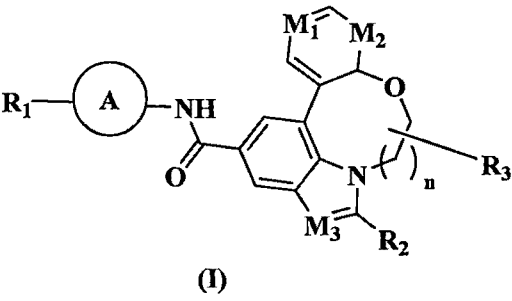
本發明關於四員稠環類化合物及其製備方法和應用。具體關於四員稠環類化合物、製備方法和含有治療有效量的該化合物的醫藥組成物以及其作為酪胺酸激酶抑制劑，尤其是作為在製備抑制選自 ABL1 蛋白、ABL2 相關蛋白和嵌合蛋白 BCR-ABL1 的蛋白的酪胺酸激酶活性藥物中的應用。



The present invention relates to a four-membered fused ring compound, a preparation method and use thereof. Specifically, it relates to a four-membered fused ring compound, the preparation method and the pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of the compound, and its use as a tyrosine kinase inhibitor, especially as a medicine of inhibiting tyrosine kinase selected from ABL1 protein, ABL2 related protein and BCR-ABL1 chimeric protein.



特徵化學式：



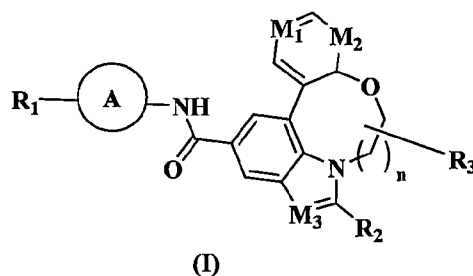
【發明摘要】

【中文發明名稱】 四員稠環類化合物及其製備方法和應用

【英文發明名稱】 FOUR-MEMBERED FUSED RING COMPOUND
AND PREPARATION METHOD AND USE
THEREOF

【中文】

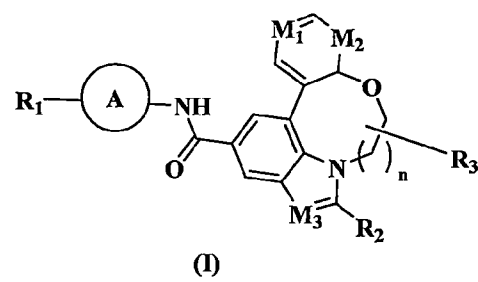
本發明關於四員稠環類化合物及其製備方法和應用。具體關於四員稠環類化合物、製備方法和含有治療有效量的該化合物的醫藥組成物以及其作為酪胺酸激酶抑制劑，尤其是作為在製備抑制選自 ABL1 蛋白、ABL2 相關蛋白和嵌合蛋白 BCR-ABL1 的蛋白的酪胺酸激酶活性藥物中的應用。



【英文】

The present invention relates to a four-membered fused ring compound, a preparation method and use thereof. Specifically, it relates to a four-membered fused ring compound, the preparation method and the pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of the compound, and its use as a tyrosine kinase inhibitor, especially as

a medicine of inhibiting tyrosine kinase selected from ABL1 protein, ABL2 related protein and BCR-ABL1 chimeric protein.

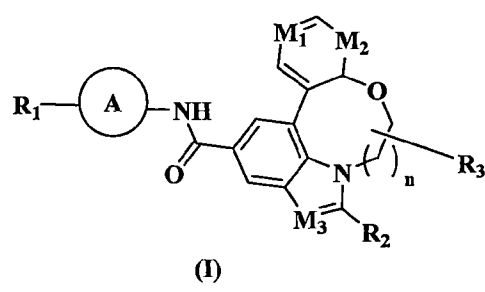


【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 四員稠環類化合物及其製備方法和應用

【英文發明名稱】 FOUR-MEMBERED FUSED RING COMPOUND
AND PREPARATION METHOD AND USE
THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明屬於醫藥生物領域，具體關於四員稠環類化合物及其製備方法和應用，還關於其藥學上可接受的鹽及其醫藥組成物在治療癌症等相關疾病中的應用。

【先前技術】

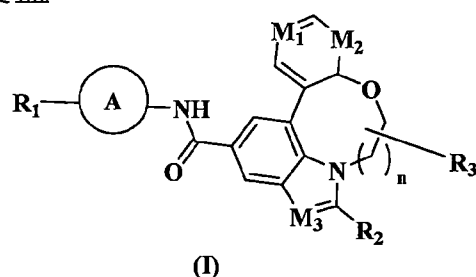
【0002】 ABL1 蛋白的酪胺酸激酶活性通常受到嚴格調節，SH3 域的 N-端帽區在此起重要作用。一個調節機制涉及將 N-端帽甘胺酸-2 殘基肉豆蔻醯化，然後與 SH1 催化結構域中的肉豆蔻酸酯結合位點相互作用。慢性髓性白血病(CML)一個標誌是費城染色體(Ph)，由造血幹細胞中的 t(9,22)染色體相互易位形成。該染色體攜帶 BCR-ABL1 癌基因，其編碼缺乏 N-端帽並具有組成性激活的酪胺酸激酶域的嵌合的 BCR-ABL1 蛋白。針對 BCR-ABL1 蛋白的酪胺酸激酶抑制劑(TKI)是 CML 患者的標準療法，伊馬替尼、尼羅替尼和達沙替尼被批准用於治療新診斷的 CML 患者。

【0003】 然而，一些患者由於耐藥株的出現，其中 SH1 結構域中的突變會損害抑制劑的結合。儘管尼羅替尼和達沙替尼對許多抗伊馬替尼的

BCR-ABL1 突變形式均保持效力，但其中蘇胺酸 315 殘基被異亮胺酸 (T315I) 取代的突變對所有這三種藥物均不敏感，並可能導致 CML 患者發展對治療的抵抗力。因此，抑制 BCR-ABL1 突變，例如 T315I，仍未滿足醫學需求。除 CML 外，BCR-ABL1 融合蛋白在一定比例的急性淋巴細胞性白血病中也是致病原因，靶向 ABL 激酶活性的藥物也可用於該適應症，因此，臨床上需要更多的 BCR-ABL1 抑制劑。

【發明內容】

【0004】本發明的目的在於提供一種式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，



其中，

環 A 選自 C₃₋₆ 環烷基、4-7 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 員雜芳基；

R₁ 選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氖代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 鹵烷氧基；

M₁ 選自 N 或 CR_a；

M₂ 選自 NR_a 或 C(R_a)₂；

M₃ 選自 N 或 CR_a；

R_a 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 鹵烷氧基；

R_2 或 R_3 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、4-7 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-7 員雜芳基；

n 為 0、1 或 2。

【0005】 在本發明較佳的實施方式中，該式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

環 A 為 C_{6-10} 芳基或 5-6 員雜芳基；

R_1 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 鹵烷氧基；

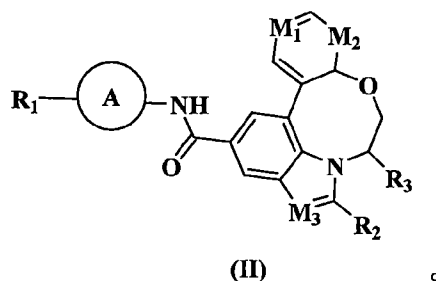
M_1 選自 N 或 CH；

M_2 選自 NH 或 CH_2 ；

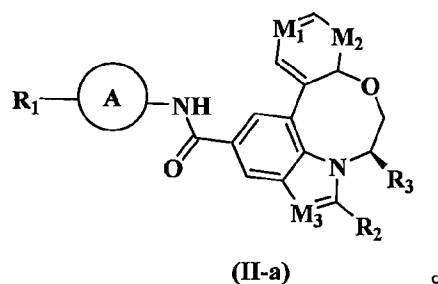
M_3 選自 N 或 CH；

R_2 或 R_3 各自獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 鹵烷氧基。

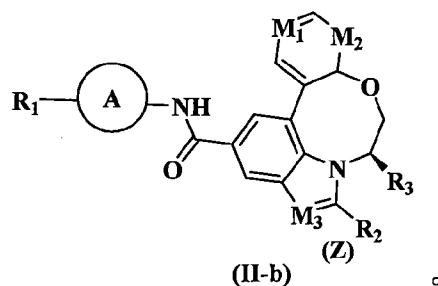
【0006】 在本發明較佳的實施方式中，該式(I)所示的化合物進一步如通式 (II) 所述：



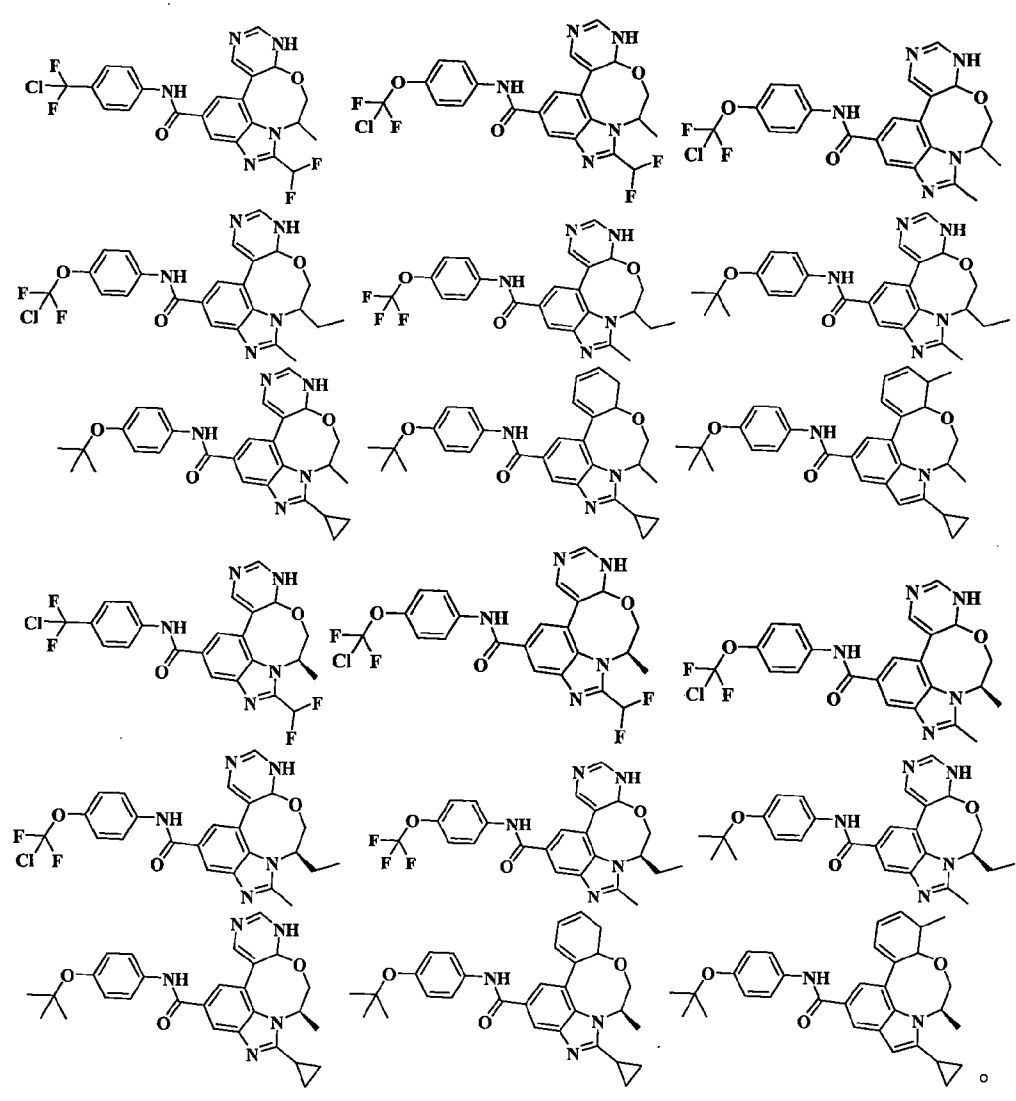
【0007】 在本發明較佳的實施方式中，該式(I)所示的化合物進一步如 (II-a) 所述：



【0008】 在本發明較佳的實施方式中，該式(I)所示的化合物進一步如 (II-b) 所述：

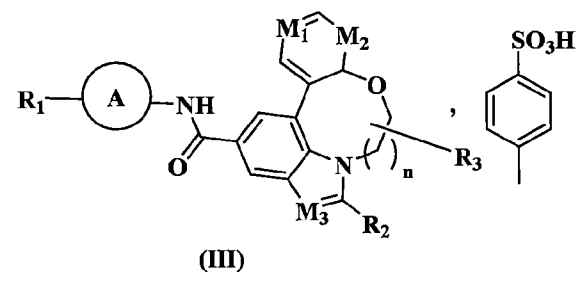


【0009】 在本發明更佳的實施方式中，環 A 為苯基或吡啶基；
 R_1 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 鹵烷氧基；
 M_1 為 N；
 M_2 為 NH；
 M_3 為 N；
 R_2 或 R_3 各自獨立地選自氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基。
 在本發明進一步佳的實施方式中， R_1 選自 $-CF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-OCF_2$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OCF_2Cl$ ；
 R_2 或 R_3 各自獨立地選自 $-CH_3$ 、 $-CF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CF_2Cl$ 。
 【0010】 在本發明進一步佳的實施方式中，包括以下具體化合物：



【0011】 在本發明較佳的實施方式中，該藥學上可接受的鹽選自硫酸鹽、鹽酸鹽、乙基磺酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽或 1, 5-萘二磺酸鹽，更佳對甲苯磺酸鹽。

【0012】 另一方面，本發明提供一種式 (III) 所示的甲苯磺酸鹽化合物：



其中，

環 A 選自 C_{3-6} 環烷基、4-7 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-7 員雜芳基；

R_1 選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 鹵烷氧基；

M_1 選自 N 或 CR_a ；

M_2 選自 NR_a 或 $C(R_a)_2$ ；

M_3 選自 N 或 CR_a ；

R_a 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 鹵烷氧基；

R_2 或 R_3 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、4-7 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-7 員雜芳基；

n 為 0、1 或 2。

【0013】在本發明較佳的實施方式中，環 A 為 C_{6-10} 芳基或 5-6 員雜芳基；

R_1 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氖代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 鹵烷氧基；

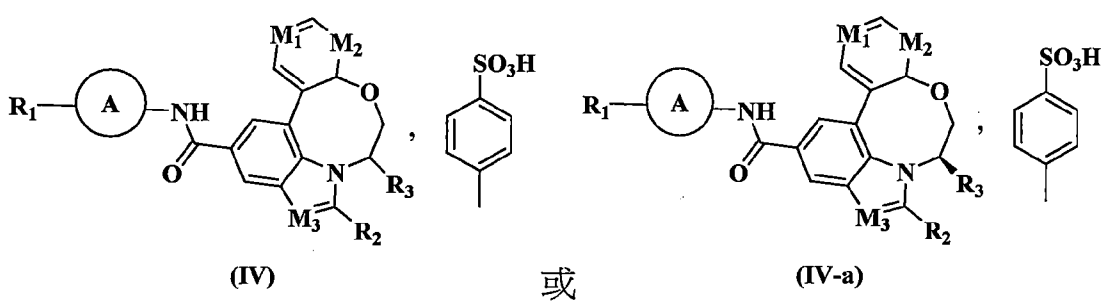
M_1 選自 N 或 CH；

M_2 選自 NH 或 CH_2 ；

M_3 選自 N 或 CH；

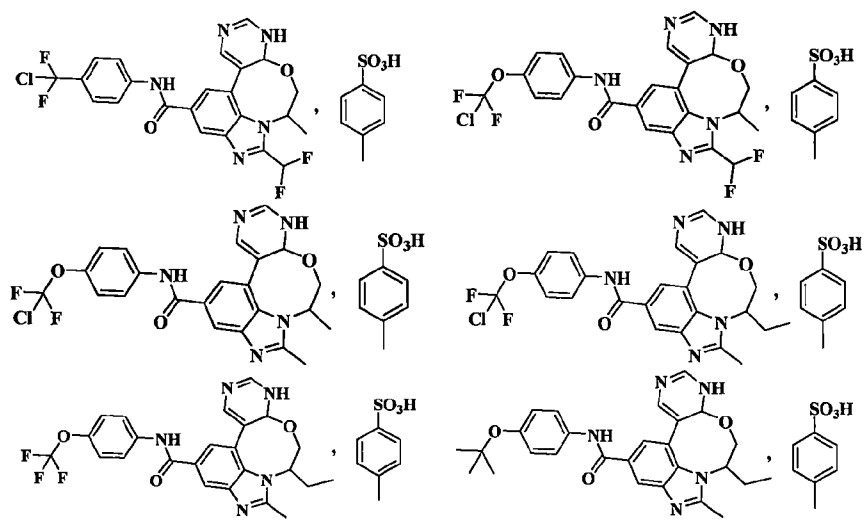
R_2 或 R_3 各自獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氖代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 鹵烷氧基。

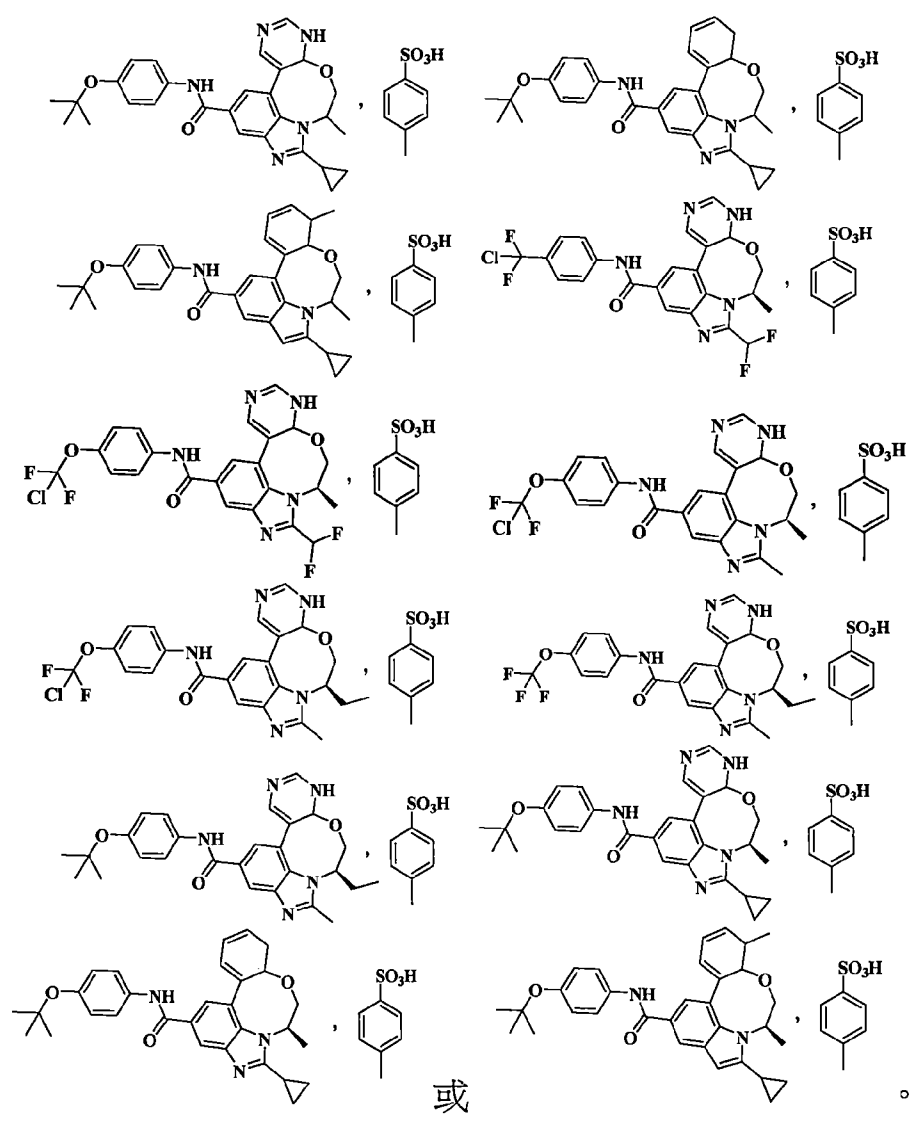
【0014】在本發明較佳的實施方式中，所示式(III)進一步如通式(IV)或(IV-a)所述：



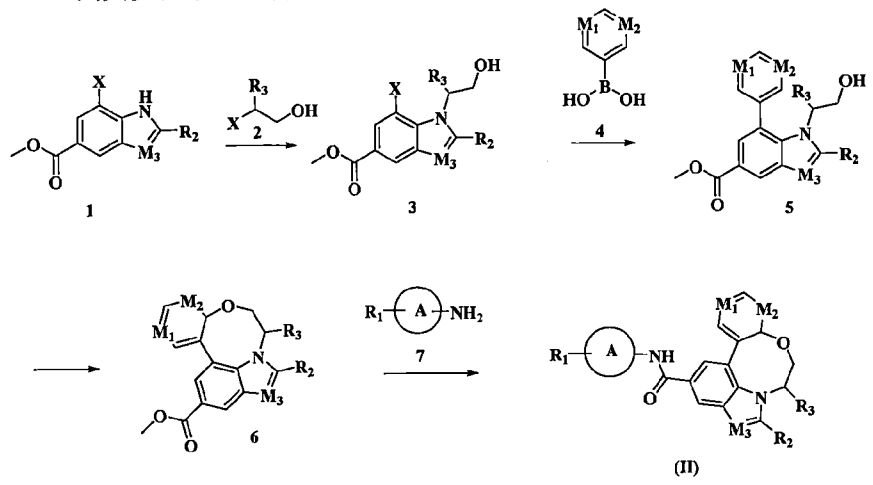
【0015】 在本發明較佳的實施方式中，環 A 為苯基或吡啶基；
R₁ 選自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 鹵烷氧基；
M₁ 為 N；
M₂ 為 NH；
M₃ 為 N；
R₂ 或 R₃ 各自獨立地選自氫、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 鹵烷基。
在本發明較佳的實施方式中，R₁ 選自 -CF₂、-CF₃、-CF₂Cl、-OCF₂、-OCF₃ 或 -OCF₂Cl；
R₂ 或 R₃ 各自獨立地選自 -CH₃、-CH₂CH₃、-CF₂、-CF₃ 或 -CF₂Cl。

【0016】 在本發明較佳的實施方式中，該對甲苯磺酸鹽選自如下化合物：





【0017】 本發明的目的還在於提供了製備式 (II) 化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，



【0018】 化合物 1 與化合物 2 發生取代反應製備化合物 3，在硼酸化合物 4 作用下製備化合物 5，化合物 5 在酸性條件下製備成環化合物 6，與化合物 7 發生縮合反應製備得到 (II) 化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽；

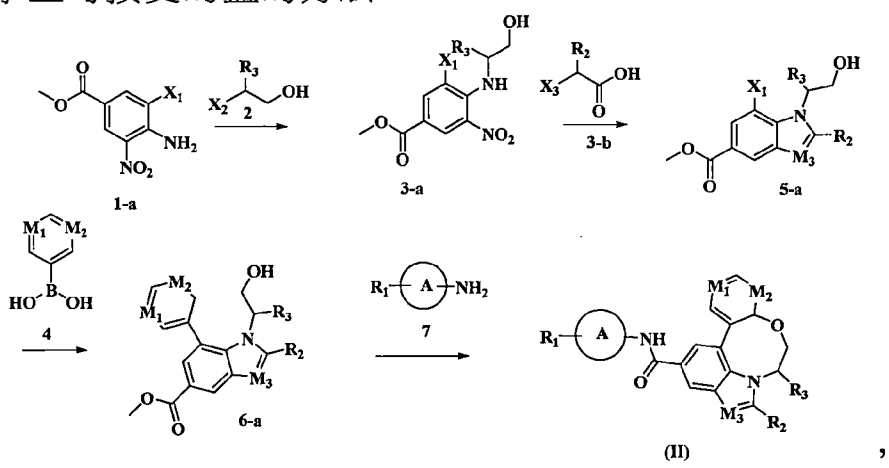
視需要地，到 (II) 化合物與酸反應製備得到鹽化合物；

X 選自鹵素；

環 A、R₁-R₃、M₁-M₃ 的定義如通式 (II) 所定義；

該酸較佳為對甲苯磺酸。

【0019】 本發明的目的還在於提供了製備式 (II) 化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，



【0020】 化合物 1-a 與化合物 2 發生取代反應製備化合物 3-a，與 3-b 反應製備得到化合物 5-a，化合物 5-a 在硼酸化合物 4 作用下製備化合物 6-a，化合物 6-a 與化合物 7 發生縮合反應製備得到 (II) 化合物；

視需要地，到 (II) 化合物與酸反應製備得到鹽化合物；

X₁、X₂ 和 X₃ 各自獨立地選自鹵素；

環 A、R₁-R₃、M₁-M₃ 的定義如通式 (II) 所定義，較佳 M₃ 為 N；

該酸較佳為對甲苯磺酸。

【0021】本發明的目的還在於提供了一種醫藥組成物，其含有治療有效量的該式 (I) 化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0022】本發明還提供了式 (I) 化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，以及該醫藥組成物在製備抑制選自 Abelson 蛋白 (ABL1)，Abelson 相關蛋白 (ABL2) 和嵌合蛋白 BCR-ABL1 的蛋白的酪胺酸激酶酶活性藥物中的應用。

【0023】本發明還提供了式 (I) 化合物，其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，以及其醫藥組成物在製備白血病相關疾病藥物中的應用。

【0024】在本發明較佳的方案中，該白血病是慢性的骨髓性白血病 (CML)，急性髓性白血病 (AML) 或急性淋巴細胞性白血病 (ALL)。

【0025】在本發明更佳的方案中，該 CML 對護理標準治療例如伊馬替尼、尼洛替尼和達沙替尼中的一種或多種的治療具有抗性，該 AML 是繼發性 AML，其在骨髓增生異常綜合症 (MDS) 或骨髓增生性腫瘤 (MPN) 之後發展。

發明的詳細說明

【0026】除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

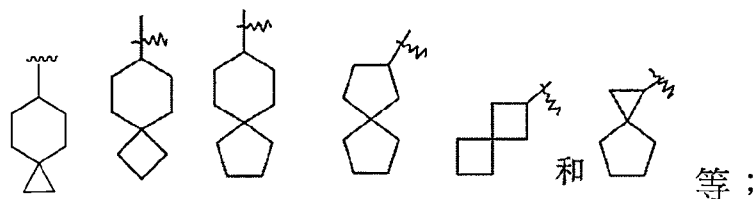
【0027】術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 8 個碳原子的烷基，更佳 1 至 6 個碳原子的烷基，最更佳 1 至 3 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基

丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、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、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，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、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、1,3-二甲基丁基、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，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羰基或羧酸酯基，本發明較佳甲基、乙基、異丙基、第三丁基、鹵烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羥基取代的烷基。

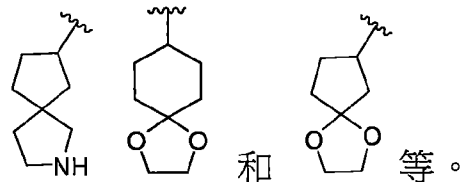
【0028】術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含 3 至 20 個碳原子，較佳包含 3 至 12 個碳原子，更佳包含 3 至 8 個碳原子，最佳包含 3 至 6 個碳原子。單環環烷基的非限制性實

例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基，較佳環丙基、環丁基、環己基、環戊基和環庚基。

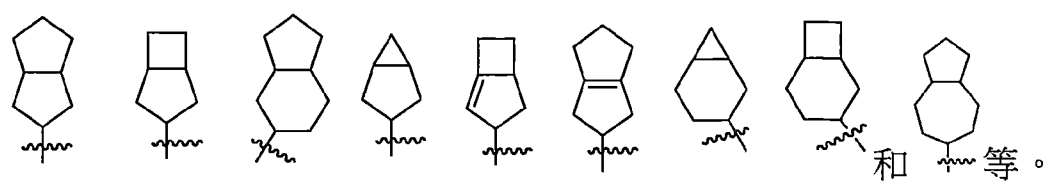
【0029】術語“螺環烷基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 3 員/6 員、3 員/5 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



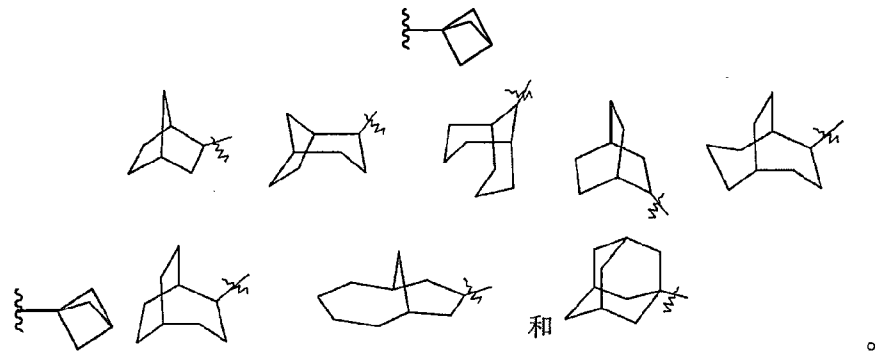
【0030】也包含單螺環烷基與雜環烷基共用螺原子的螺環烷基，非限制性實例包括：



【0031】術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



【0032】術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：

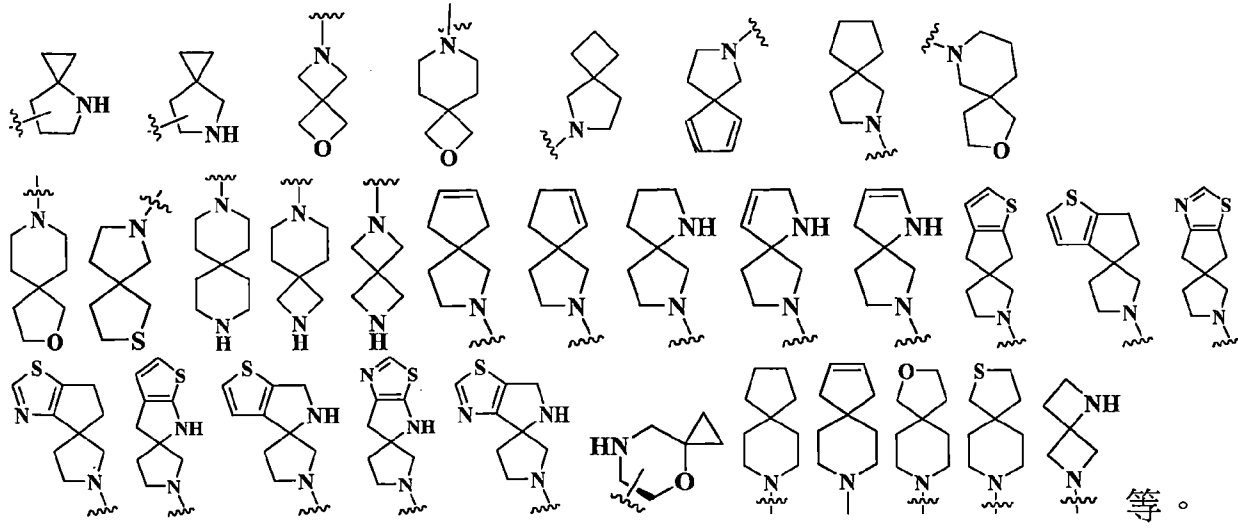


【0033】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧、C(O) 或 S(O)_m(其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子；更佳包含 3 至 8 個環原子；最佳包含 3 至 8 個環原子；進一步佳包含 1-3 氮原子的 3-8 員雜環基，視需要，被 1-2 個氧原子、硫原子、側氧基取代，包括含氮單環雜環基、含氮螺雜環基或含氮稠雜環基。

【0034】單環雜環基的非限制性實例包括氧雜環丁基、氮雜環丁烷基、硫雜環丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基、吡啶基、1,4-二氮雜環庚基、吡喃基或四氫噻喃二氧化物基等；較佳氧雜環丁基、氮雜環丁烷基、硫雜環丁基、

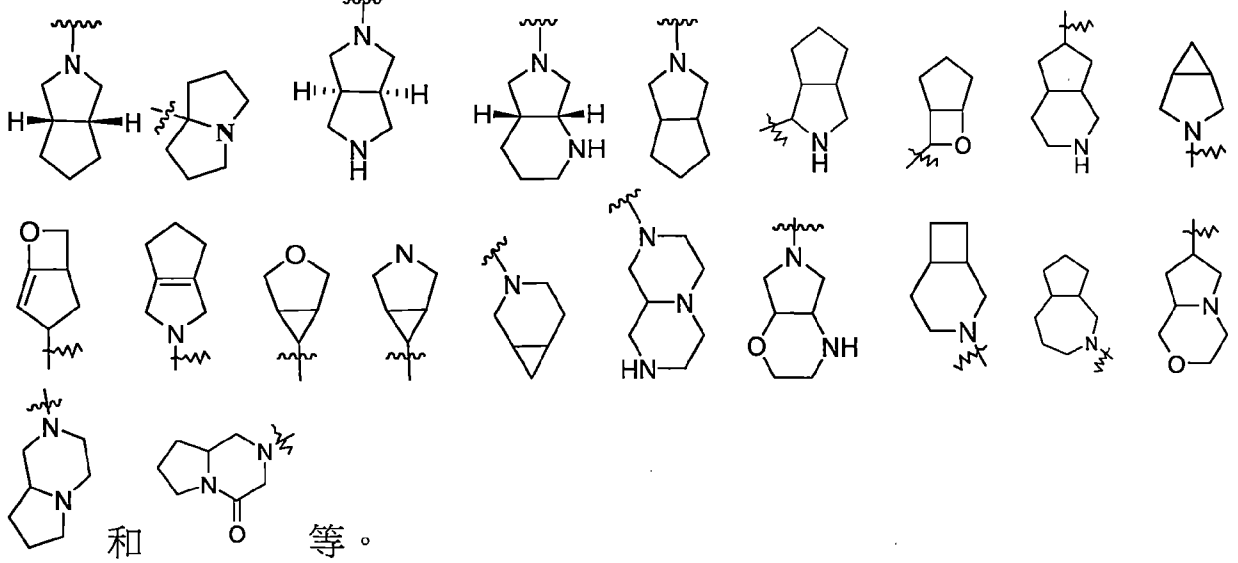
四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、四氫噻喃基、四氫噻喃二氧化物基、吡咯烷基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、六氫吡嗪基、六氫嘧啶基、吡庚基、1,4-二氮雜環庚基和哌嗪基；更佳哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、嗎啉基、氧雜環丁烷基或氮雜環丁烷基。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基；其中涉及到的螺環、稠環和橋環的雜環基視需要與其他基團藉由單鍵相連接，或者藉由環上的任意兩個或者兩個以上的原子與其他環烷基、雜環基、芳基和雜芳基進一步並環連接。

【0035】術語“螺雜環基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 5 至 12 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 3 員/5 員、3 員/6 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

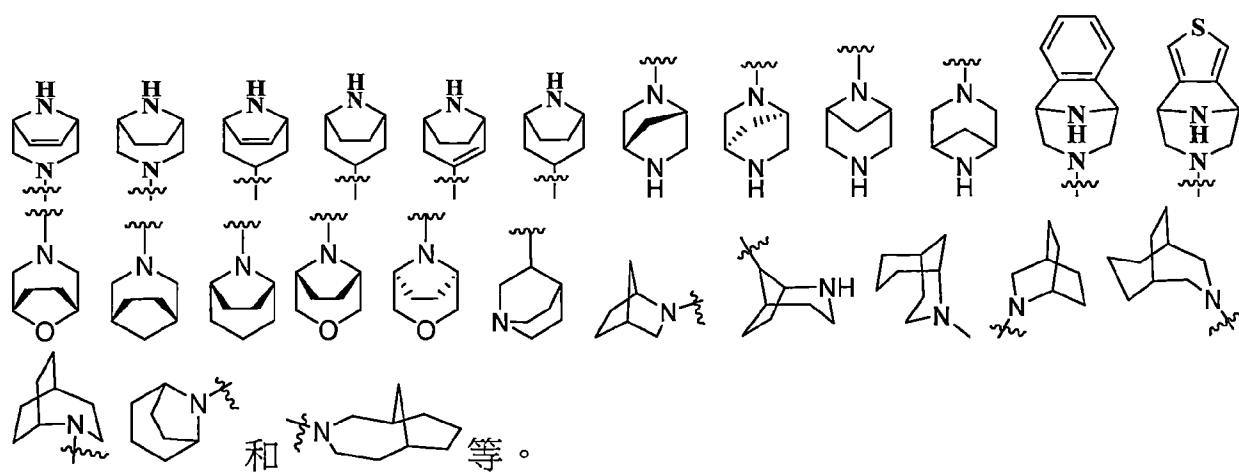


【0036】術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或

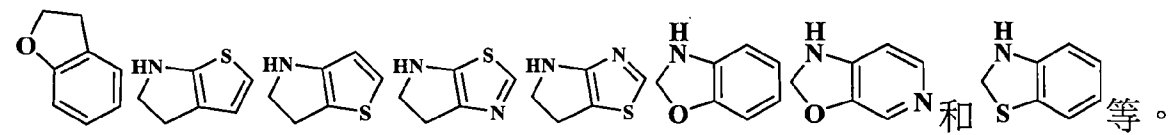
多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：



【0037】術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 6 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：



【0038】該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



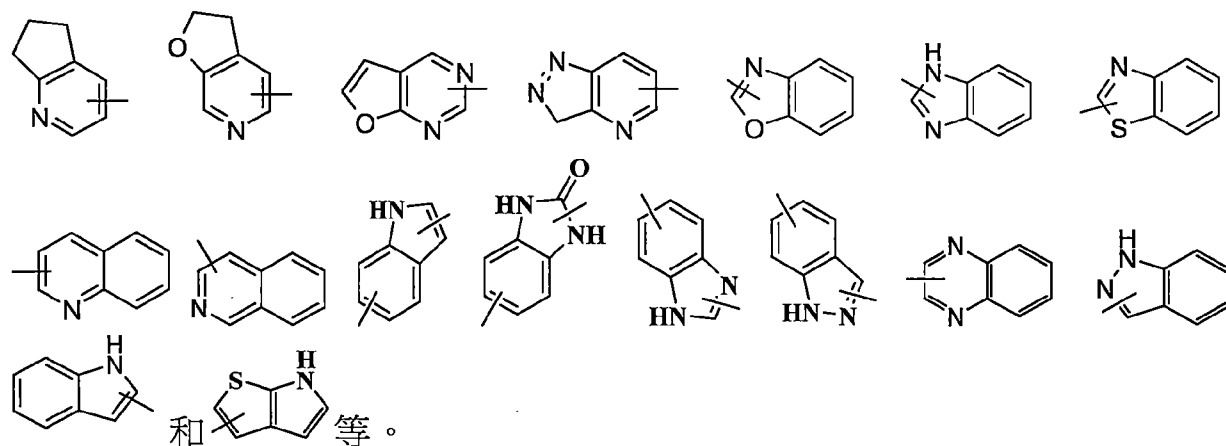
【0039】雜環基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

【0040】術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基。更佳苯基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，包括苯并 3-8 員環烷基、苯并 3-8 員雜烷基，較佳苯并 3-6 員環烷基、苯并 3-6 員雜烷基，其中雜環基為含 1-3 氮原子、氧原子、硫原子的雜環基；或者還包含含苯環的三員含氮稠環，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環。

【0041】芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、

烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0042】術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，更佳為 5 員或 6 員，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，較佳為三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基或噻唑基；更佳吡唑基和噁唑基。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0043】術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0044】術語“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0045】術語“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0046】術語“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0047】術語“烷硫基”指-S-(烷基)和-S-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷硫基的非限制性實例包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基，烷硫基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0048】“烯基”指鏈烯基，又稱烯烴基，其為包含 2 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 2 至 8 個碳原子的烯基，更佳 2 至 6 個碳原子的烯基，最更佳 2 至 4 個碳原子的烯基。其中該烯基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0049】“炔基”指，其為包含 2 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 2 至 8 個碳原子的炔基，更佳 2 至 6 個碳原子的炔基，最更佳 2 至 4 個碳原子的炔基。其中該炔基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0050】“羥基”指-OH 基團。

【0051】“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0052】“胺基”指-NH₂。

【0053】“氰基”指-CN。

【0054】“X 選自 A、B、或 C”、“X 選自 A、B 和 C”、“X 為 A、B 或 C”、“X 為 A、B 和 C”等不同用語均表達了相同的意義，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一種或幾種。

【0055】本發明所述的氫原子均可被其同位素氘所取代，本發明涉及的實施例化合物中的任一氫原子也均可被氘原子取代。

【0056】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0057】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，所屬技術領域具有通常知識者能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。可選的取代基包括包括氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烷硫基、鹵烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代，較佳氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₃₋₁₂ 環烷基、3-12 員雜環基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 員雜芳基。

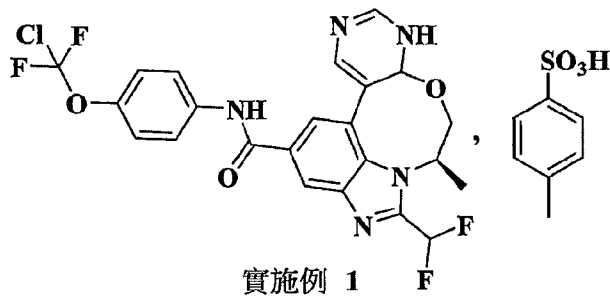
【0058】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0059】“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【實施方式】

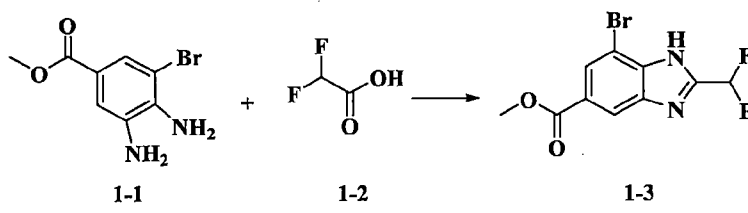
【0060】以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

【0061】實施例 1 (3R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-3,4,5a,6-四氫-5-氧雜-1,2a,6,8-四氫雜苯并[4,5]環辛基[1,2,3-cd]茚-11-甲醯胺對甲苯磺酸鹽



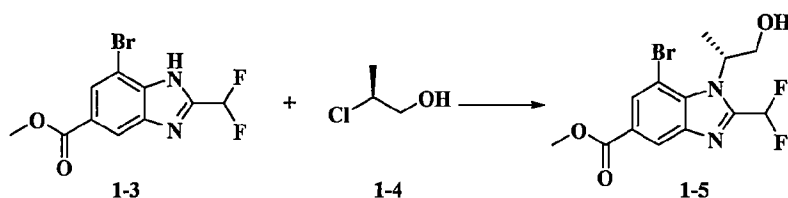
方法一：

步驟一：7-溴-2-(二氟甲基)-1H-二氟甲基-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯的合成



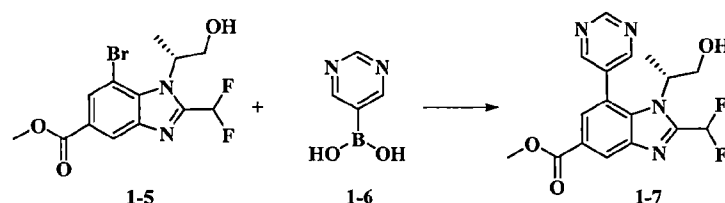
【0062】向 100 mL 反應瓶內加入 3,4-二胺基-5-溴苯甲酸甲酯 20g，二氟乙酸 60mL，攪拌 10~30 分鐘，氮氣置換三次，將溫度升溫至 70°C，攪拌反應 18~20 小時，反應完全後，加入乙酸乙酯 100mL，有機相用碳酸氫鈉水溶液調 pH=7，攪拌 5~10 分鐘，收集有機相，棄去水相；有機相中加入氯化鈉溶液 50mL 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濃縮至乾，管柱層析得到產物 22.3g，收率 90%。

步驟二：*(R)*-7-溴-2-(二氟甲基)-1-[1-羥丙基-2-基]-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯的合成



【0063】向 500mL 反應瓶內加入 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銨 4.8g、18.1g 碳酸鉀和 200mL 乙腈，室溫攪拌下滴加 9.3g/50mL (S)-2-氯-1-丙醇/乙腈溶液。滴加完畢，加熱至回流反應 8 小時。反應完畢，反應液冷卻至室溫，將反應液倒入冰水中，析出固體，經管柱層析純化後得產物 16.3g，收率 60%。

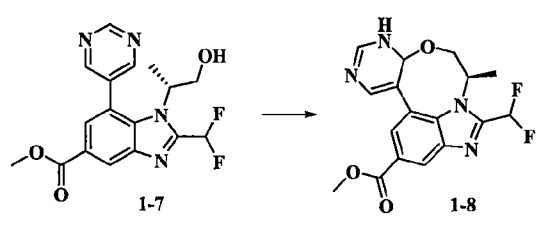
步驟三：*(R)*-2-(二氟甲基)-1-[1-羥丙基-2-基]-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯的合成



【0064】將 15g *(R)*-7-溴-2-(二氟甲基)-1-[1-羥丙基-2-基]-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯、16.2g 醋酸鉀、7.9g 氟化鉀、105mL 1,4-二噁烷、15mL

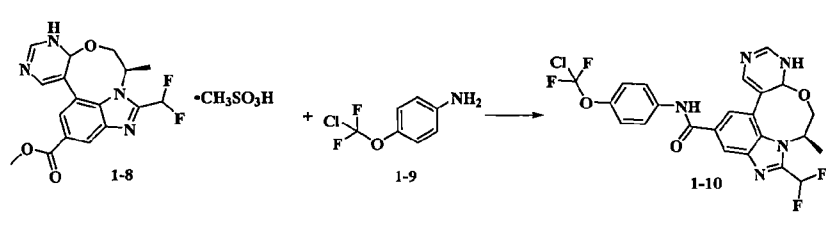
水加入 250m L 三口瓶中，氮氣置換 3 次。加 2.4g Pd(PPh₃)₄，氮氣置換 3 次，加熱到 80°C，滴加 5-嘧啶硼酸四氫呋喃溶液（6.1g/15mL），滴加完畢，再攪拌反應 5 小時，TLC 監控顯示原料反應完全，冷卻到室溫。向反應體系中加入 250mL 水、120mL 乙酸乙酯，3 g N-乙醯半胱胺酸，攪拌 0.5 h，加 3 L 飽和碳酸氫鈉溶液，分液，水相用 120mL 乙酸乙酯萃取，合併有機相，5 L 飽和氯化鈉溶液洗滌，濃縮至乾，管柱層析純化後得 10.3g 產物，收率 69%。

步驟四：(3R)-2-(二氟甲基)-3-甲基-3,4,5a,6-四氫-5-氧雜-1,2a,6,8-四氮雜苯并[4,5]環辛基[1,2,3-cd]茚-11-羧酸甲酯的合成



【0065】向 250mL 反應瓶中加入 10g (R)-2-(二氟甲基)-1-[1-羥丙基-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，室溫攪拌 1 小時，過濾乾燥後得產物 11.5g，收率 91%。

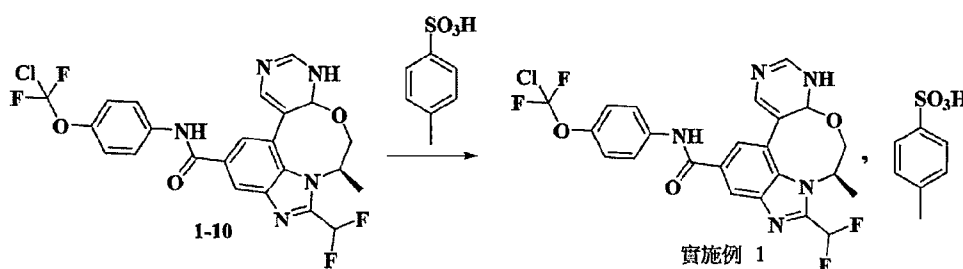
步驟五：(3R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-3,4,5a,6-四氫-5-氧雜-1,2a,6,8-四氮雜苯并[4,5]環辛基[1,2,3-cd]茚-11-甲醯胺的合成



【0066】向 250mL 反應瓶中加入 10g 化合物 1-8，5.8g 4-(氯二氟甲氧基)苯胺和 100mL 四氫呋喃，5-10°C 滴加 44mL 雙三甲基矽基胺基鋰(1.0

M in THF), 滴加完畢, 室溫攪拌反應 15 小時。向反應液中滴加氯化銨飽和水溶液 100mL 淬滅反應, 加入 200mL 乙酸乙酯萃取, 有機相濃縮至乾。向濃縮物中加 100mL 乙酸乙酯, 加熱濃縮液至 50°C, 攪拌 0.5 小時, 緩慢滴加 50 mL 正庚烷, 繼續攪拌 0.5 小時後降溫至 20-30°C, 攪拌 3 小時, 過濾, 真空乾燥得 9.1g 類白色固體, 收率 82%。

步驟六：(3R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-3-甲基-3,4,5a,6-四氫-5-氧雜-1,2a,6,8-四氫雜苯并[4,5]環辛[1,2,3-cd]茛-11-甲醯胺 4-甲基苯磺酸鹽的合成

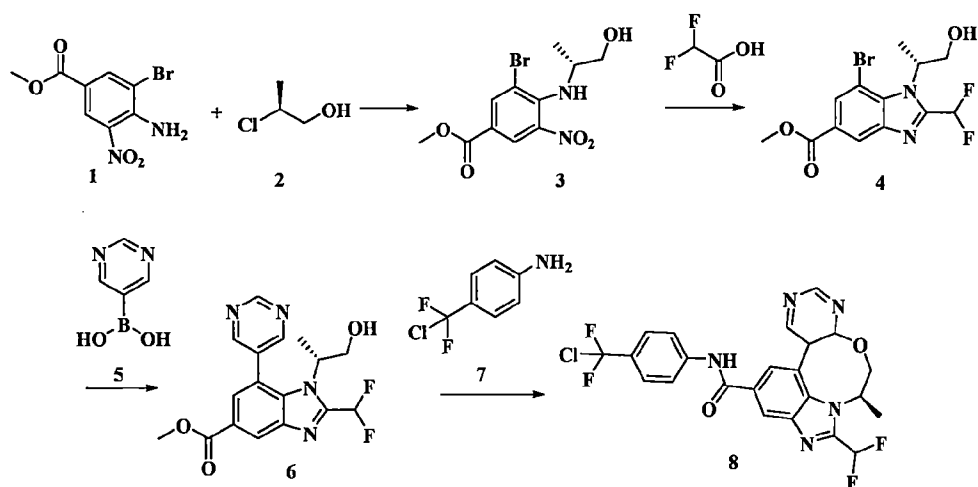


【0067】 稱取 9 g 化合物 1-10, 加入 90mL 乙腈, 升溫至 50°C 加熱攪拌 30 分鐘, 加入對甲苯磺酸的乙醇溶液 (4g/20mL), 加完後保溫反應 22~24 小時。過濾, 濾餅 50°C 真空乾燥 24 小時, 得到產物 10.1g, 收率 84%。

^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).

MS (ESI, m/z): 524.2 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$.

方法二：



【0068】向 500 mL 反應瓶內加入 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銨 5.30g、20.07g 碳酸鉀和 200mL 乙腈，室溫攪拌下滴加 10.3g/50mL (*S*)-2-氯-1-丙醇/乙腈溶液。滴加完畢，加熱至回流反應 8 小時。反應完畢，反應液濃縮至乾，向殘留物加入乙酸乙酯和水，萃取，有機相使用飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液經管柱層析純化後得 13.32g 化合物 3，收率 55%。

【0069】向 100mL 反應瓶內加入 (*R*)-3-溴-4-[(1-羥基異丙烷-2-基)胺基]-5-硝基苯甲酸甲酯（化合物 3）10g，38mL 二氟乙酸，室溫條件下加入 16.76g 鐵粉，加熱至 40-50°C 反應 3 小時。降溫，向反應體系中加入乙酸乙酯，過濾，濾液分別使用水和飽和氯化鈉洗滌各一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後直接投入下步反應。

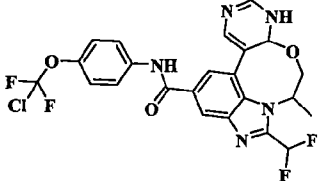
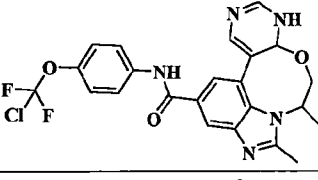
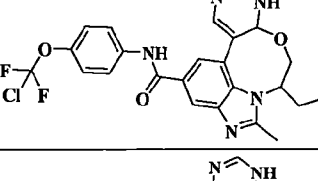
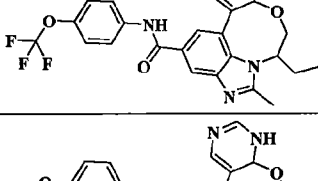
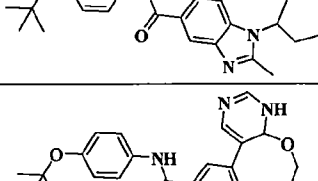
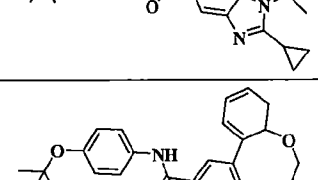
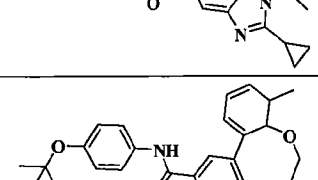
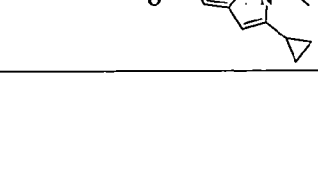
【0070】將 15g (*R*)-7-溴-2-(二氟甲基)-1-[1-羥丙基-2-基]-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯（化合物 4）、16.2g 醋酸鉀、7.9g 氟化鉀、105mL 1,4-二噁烷、15mL 水加入 250mL 三口瓶中，氮氣置換 3 次。加 2.4g $Pd(PPh_3)_4$ ，

氮氣置換 3 次，加熱到 80°C，滴加 5-嘧啶硼酸四氫呋喃溶液(6.1g/15mL)，滴加完畢，再攪拌反應 5 小時，TLC 監控顯示原料反應完全，冷卻到室溫。向反應體系中加入 250mL 水、120mL 乙酸乙酯，3 g N-乙醯半胱胺酸，攪拌 0.5 h，加 3 L 飽和碳酸氫鈉溶液，分液，水相用 120mL 乙酸乙酯萃取，合併有機相，5 L 飽和氯化鈉溶液洗滌，濃縮至乾，管柱層析純化後得 10.3g 化合物 6，收率 69%。

【0071】向 250mL 反應瓶中加入 10g 化合物 6，5.8g 4-(氯二氟甲氧基)苯胺和 100mL 四氫呋喃，5-10°C 滴加 44mL 雙三甲基矽基胺基鋰(1.0 M in THF)，滴加完畢，室溫攪拌反應 15 小時。向反應液中滴加氯化銨飽和水溶液 100mL 淬滅反應，加入 200mL 乙酸乙酯萃取，有機相濃縮至乾。向濃縮物中加 100mL 乙酸乙酯，加熱濃縮液至 50°C，攪拌 0.5 小時，緩慢滴加 50 mL 正庚烷，繼續攪拌 0.5 小時後降溫至 -20~-30°C，攪拌 3 小時，過濾，真空乾燥得 9.1g 類白色固體，收率 82%。

^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).

【0072】其他實施例的製備參考實施例 1。

實施例編號	結構	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

生物學測試評價

【0073】 以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

一、本發明化合物對 ABL1 WT 激酶的抑制活性研究

【0074】 1. 試驗目的

【0075】 評價本發明化合物對 ABL1 WT 激酶的體外抑制活性。

【0076】 2. 試驗方法

【0077】 使用毛細管電泳方法，利用檢測受質肽段磷酸化轉化率，從而測定待測化合物對激酶 (ABL1-WT) 抑制的 IC₅₀ 值。試驗中化合物檢測的最高濃度為 1000 nM，3 倍稀釋，共 12 個濃度 (1000 - 0.0056 nM)。首先配製配製酶反應體系(酶 ABL1-WT 的濃度為 1.3 nM，受質 FLPeptide2 濃度為 1.5 μM，反應因子為 10 mM MgCl₂) 室溫孵育 30 min 後，加入 5 μL 4×ATP 溶液啟動酶反應。室溫反應 90 min 後，加入終止緩衝液 (包含 0.5 M EDTA) 終止反應。使用 EZ reader 分析樣品(分析條件:壓力-1.5PSI，上壓電流-2250V，下壓電流-500V，分離時間 40sec，系統延遲 100.0sec)。

【0078】 3. 數據處理

【0079】 EZ Reader 讀取的轉化率，根據如下公式計算剩餘活率。

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

使用 XLfit 計算 IC₅₀，擬合公式選取公式 201 計算 IC₅₀。

【0080】 4. 試驗結果

表 1. 本發明化合物對 ABL1 WT 激酶體外酶學抑制活性

化合物	最高濃度(μM)	ABL1-WT IC ₅₀ (nM)
實施例 1	1	0.43

【0081】 體外酶學試驗顯示，本發明化合物對 ABL1 WT 激酶顯示出良好的抑制活性。

二、過表達不同 BCR-ABL1 融合突變的 BaF3 細胞株的增殖抑制活性研究

【0082】 1. 試驗目的

【0083】 評價本發明化合物對體外培養的小鼠原 B 細胞 Ba/F3 BCR-ABL1-T315I、Ba/F3 BCR-ABL1-E255K、Ba/F3 BCR-ABL1-E255V、Ba/F3 BCR-ABL1-G250E 突變模型的增殖抑制活性。

【0084】 2. 細胞株

細胞系	細胞類型
Ba/F3 BCR-ABL1-T315I	小鼠原 B 細胞 過表達 BCR-ABL1 融合基因，且 ABL1 上第 315 位胺基酸突變為 I
Ba/F3 BCR-ABL1-E255V	小鼠原 B 細胞 過表達 BCR-ABL1 融合基因，且 ABL1 上第 255 位上胺基酸突變為 V
Ba/F3 BCR-ABL1-E255K	小鼠原 B 細胞 過表達 BCR-ABL1 融合基因，且 ABL1 上第 255 位胺基酸突變為 K
Ba/F3 BCR-ABL1-G250E	小鼠原 B 細胞 過表達 BCR-ABL1 融合基因，且 ABL1 上第 250 位胺基酸突變為 E

【0085】 3. 試驗方法

【0086】 應用 CellTiter-Glo®發光法細胞活力檢測試劑盒（CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay）檢測藥物對腫瘤細胞增殖生長的抑制作用。直接取過夜培養的對數生長期細胞吹打混勻計數後，根據細胞不同密度需求調整細胞密度，配製成細胞懸液鋪於 96 孔板。加入不同濃度的藥物，每個濃度設 3 複孔，同時設相應的溶媒對照，Ba/F3 BCR-ABL1-T315I、Ba/F3 BCR-ABL1-E255K 細胞中最高檢測濃度為 10000 nM，3.16 倍梯度稀釋，共 9 個濃度（10000-1.0058 nM），其他細胞中化合物檢測的最高濃度為 500 nM，3.16 倍梯度稀釋，共 9 個濃度（500-0.0503 nM）。將加完化合物的細胞在 37℃、5% CO₂ 條件下再培養 72 小時。將培養板及其內容物平衡到室溫，加入 CellTiter-Glo®試劑，在振盪器上混合內容物 5 分鐘誘導細胞裂解，將培養板在室溫進一步避光孵育 20 分鐘，用酶標儀讀取冷光值。

【0087】 4. 試驗結果

表 2. 本發明化合物對 BCR-ABL1 突變細胞增殖抑制活性

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
實施例 1	46.76	7.15	26.27	5.36

【0088】 本發明化合物能夠顯著抑制 Ba/F3 BCR-ABL1-T315I、E255K、E255V、G250E 突變細胞的增殖。

三、對 BCR-ABL1 融合突變的腫瘤細胞株的增殖抑制活性研究

【0089】 1. 試驗目的

【0090】 評價本發明化合物對體外培養的人紅白血病細胞 K562、人外周血嗜鹼性白血病細胞 Ku812、人慢性粒細胞白血病細胞 KCL22-s 及 KCL22-r 的增殖抑制活性。

【0091】 2. 細胞株

細胞系	細胞類型
K562	人紅白血病細胞 BCR-ABL1 基因融合突變
Ku812	人外周血嗜鹼性白血病細胞 BCR-ABL1 基因融合突變
KCL22-s	人慢性粒細胞白血病細胞，BCR-ABL1 基因融合突變，伊馬替尼敏感株
KCL22-r	人慢性粒細胞白血病細胞，BCR-ABL1 基因融合突變，伊馬替尼耐藥株

【0092】 3. 試驗方法

【0093】 應用 CellTiter-Glo®發光法細胞活力檢測試劑盒（CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay）檢測藥物對腫瘤細胞增殖生長的抑制作用。直接取過夜培養的對數生長期細胞吹打混勻計數後，根據細胞不同密度需求調整細胞密度，配製成細胞懸液鋪於 96 孔板。加入不同濃度的藥物，每個濃度設三複孔，同時設相應的溶媒對照，每個濃度設 3 複孔，同時設相應的溶媒對照，化合物檢測的最高濃度為 500 nM，3 倍梯度稀釋，共 9 個濃度（500-0.076 nM）。將加完化合物的細胞在 37°C、5% CO₂ 條件下再培養 72 小時。將培養板及其內容物平衡到室溫，加入 CellTiter-Glo® 試劑，在振盪器上混合內容物 3 分鐘誘導細胞裂解，將培養板在室溫進一步避光孵育 10 分鐘，用酶標儀（BioTek SynergyH1）測定化學發光信號值。

【0094】 4. 試驗結果

表 3 本發明化合物對 BCR-ABL1 基因融合突變細胞增殖抑制活性

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

【0095】 試驗結果顯示，本發明化合物能夠顯著抑制 BCR-ABL1 融合突變的腫瘤細胞的增殖。

四、人慢性髓系白血病細胞株 KCL22-s 異種移植瘤模型上的藥效研究

【0096】 1 實驗目的：

【0097】 評價受試化合物對人慢性髓系白血病細胞株 KCL22-s 在 BALB/c 裸小鼠皮下異種移植瘤模型上的藥效。

【0098】 2 實驗操作及數據處理：

2.1 動物

【0099】 BALB/c 裸小鼠，8-10 週。

2.2 細胞培養及細胞懸液製備

【0100】 a, 從細胞庫中取出一株 KCL22-s 細胞，用 RPMI-1640 培養基（RPMI-1640+10% FBS+1% P/S）復蘇細胞，復蘇後的細胞置細胞培養瓶中（在瓶壁標記好細胞種類、日期、培養人名字等）置於 CO₂ 培養箱中培養（培養箱溫度為 37℃，CO₂ 濃度為 5%）。

【0101】 b, 細胞傳代，傳代後細胞繼續置於 CO₂ 培養箱中培養。重複該過程直到細胞數滿足體內藥效需求。

【0102】 c, 收集培養好的細胞，用全自動細胞計數儀計數，根據計數結果用 PBS 重新懸浮細胞，製成細胞懸液（密度 $5 \times 10^7/\text{mL}$ ），置於冰盒中待用。

2.3 細胞接種

【0103】 a, 接種前用一次性大小鼠通用耳標標記裸鼠

【0104】 b, 接種時混勻細胞懸液，用 1 mL 注射器抽取 0.1-1 mL 細胞懸液、排除氣泡，然後將注射器置於冰袋上待用。

【0105】 c, 左手保定好裸鼠，用 75%酒精消毒裸鼠右側背部靠右肩位置（接種部位），30 秒後開始接種。

【0106】 d, 依次給試驗裸鼠接種（每隻小鼠接種 0.1 mL 細胞懸液）。

2.4 荷瘤鼠量瘤、分組、給藥

【0107】 a, 根據腫瘤生長情況，在接種後第 15 天量瘤、並計算腫瘤大小。

【0108】 腫瘤體積計算：腫瘤體積(mm^3) = 長(mm)×寬(mm)×寬(mm)/2

【0109】 b, 根據荷瘤鼠體重和腫瘤大小，採用隨機分組的方法進行分組。

【0110】 c, 根據分組結果，開始給予測試藥物（給藥方式：口服給藥；給藥劑量：1.5、3、7.5 mg/kg；給藥體積：10 mL/kg；給藥頻率：1-2 次/天；給藥週期：15 天；溶媒：0.5% HPMC K4M）。

【0111】 d, 開始給予測試藥物後每週兩次量瘤、稱重。

【0112】 e, 實驗結束後安樂死動物。

【0113】 f, 用 Excel 等軟件處理數據。化合物抑瘤率 TGI(%)的計算：當腫瘤無消退時， $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某處理組給藥結束時平均瘤體積} - \text{該處})]$

理組開始給藥時平均瘤體積) / (溶劑對照組治療結束時平均瘤體積－溶劑對照組開始治療時平均瘤體積)]×100%。當腫瘤有消退時，TGI(%) = [1- (某處理組給藥結束時平均瘤體積－該處理組開始給藥時平均瘤體積) / 該處理組開始給藥時平均瘤體積]×100%。

【0114】 3 實驗結果：

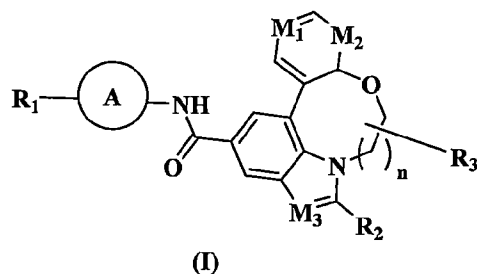
表 4. 本發明化合物對 KCL22-s 異種移植瘤模型的抑瘤藥效評價

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

【0115】 本發明化合物對人慢性粒細胞白血病細胞株 KCL22-s 異種移植瘤模型具有顯著的抑瘤作用。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 (I) 所示化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，



其中，

環 A 選自 C₃₋₆ 環烷基、4-7 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 員雜芳基；

R₁ 選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氖代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 鹵烷氧基；

M₁ 選自 N 或 CR_a；

M₂ 選自 NR_a 或 C(R_a)₂；

M₃ 選自 N 或 CR_a；

R_a 各自獨立地選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氖代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 鹵烷氧基；

R₂ 或 R₃ 各自獨立地選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氖代烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、4-7 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 員雜芳基；

n 為 0、1 或 2。

【請求項2】 如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，

環 A 為 C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 員雜芳基；

R_1 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 經烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 鹵烷氧基；

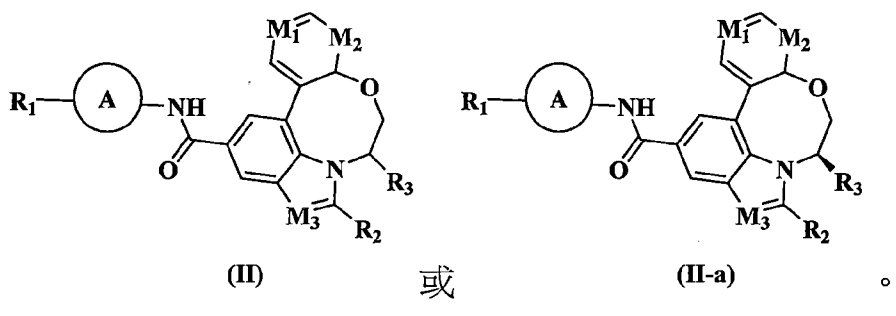
M_1 選自 N 或 CH；

M_2 選自 NH 或 CH_2 ；

M_3 選自 N 或 CH；

R_2 或 R_3 各自獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 經烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 鹵烷氧基。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，式 (I) 進一步如通式 (II) 或 (II-a) 所述：



【請求項4】 如請求項 3 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，

環 A 為苯基或吡啶基；

R_1 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 鹵烷氧基；

M_1 為 N；

M_2 為 NH；

M_3 為 N；

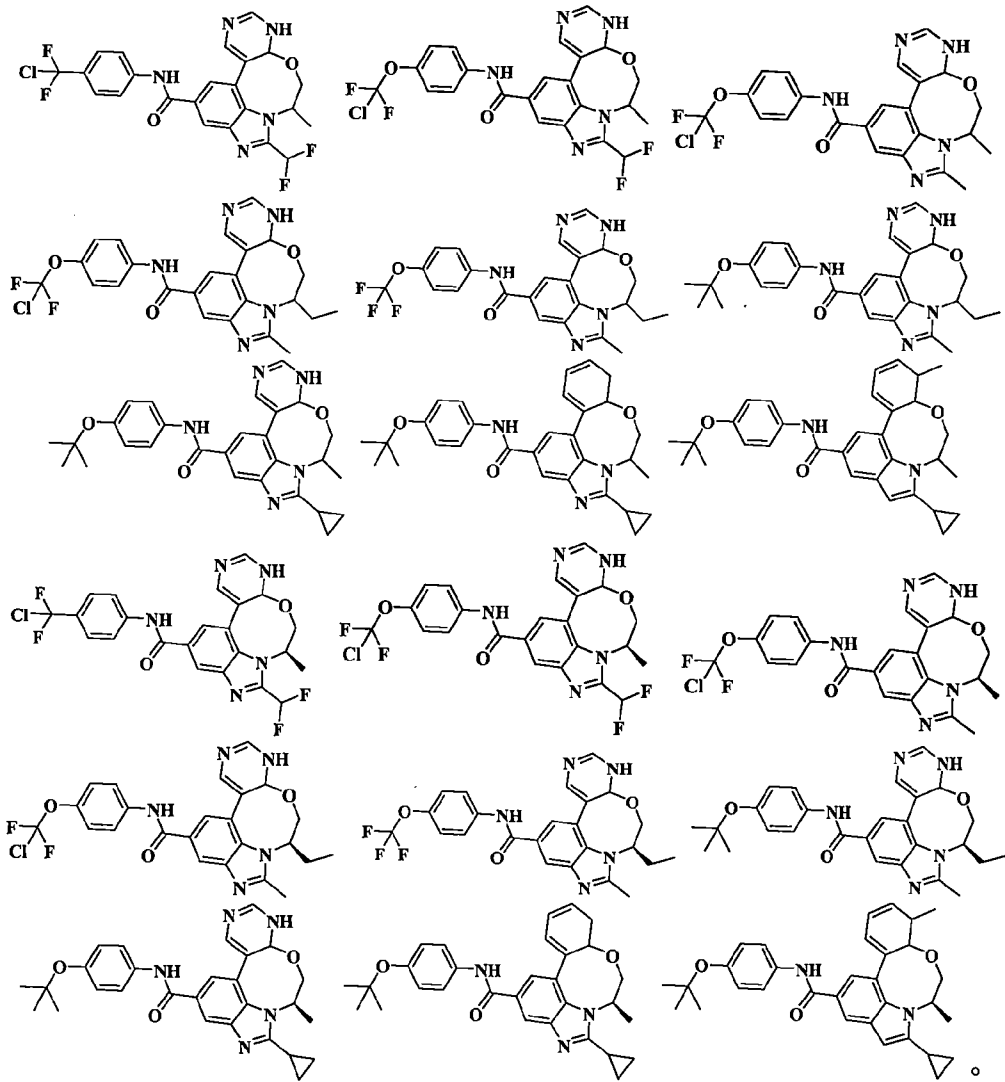
R_2 或 R_3 各自獨立地選自氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，

R₁ 選自 -CF₂、-CF₃、-CF₂Cl、-OCF₂、-OCF₃ 或 -OCF₂Cl；

R₂ 或 R₃ 各自獨立地選自 -CH₃、-CH₂CH₃、-CF₂、-CF₃ 或 -CF₂Cl。

【請求項6】 如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，化合物的具體結構如下：



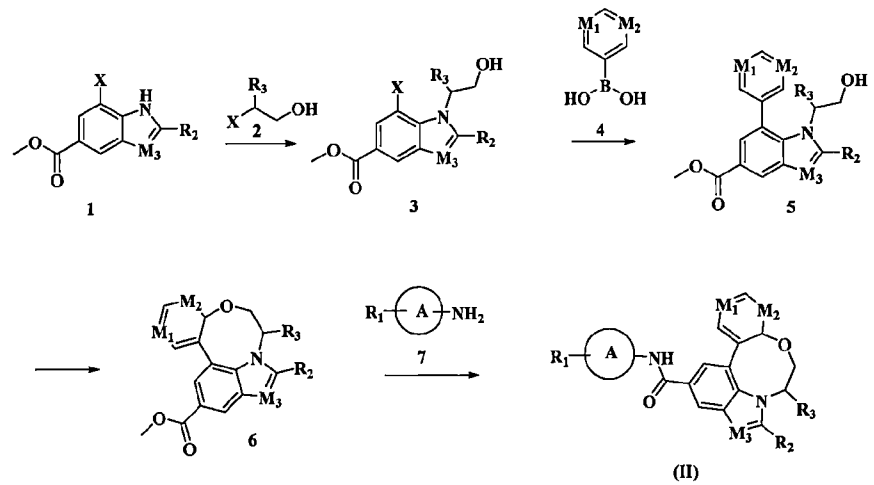
【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，藥學上可接受的鹽選自硫酸鹽、鹽酸鹽、乙基磺酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽或 1,5-萘二磺酸鹽，較佳對甲苯磺酸鹽。

【請求項8】一種醫藥組成物，其含有治療有效量的如請求項 1 至 7 中任一項所述化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【請求項9】一種如請求項 1 至 7 中任一項所述化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或如請求項 8 所述的醫藥組成物在製備 ABL1 和/或 BCR-ABL1 酪胺酸激酶抑制劑中的應用。

【請求項10】一種如請求項 1 至 7 中任一項所述化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或如請求項 8 所述的醫藥組成物在製備治療白血病相關疾病藥物中的應用，較佳地，該白血病選自慢性骨髓性白血病，急性髓性白血病或急性淋巴細胞性白血病。

【請求項11】一種製備式 (II) 化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，

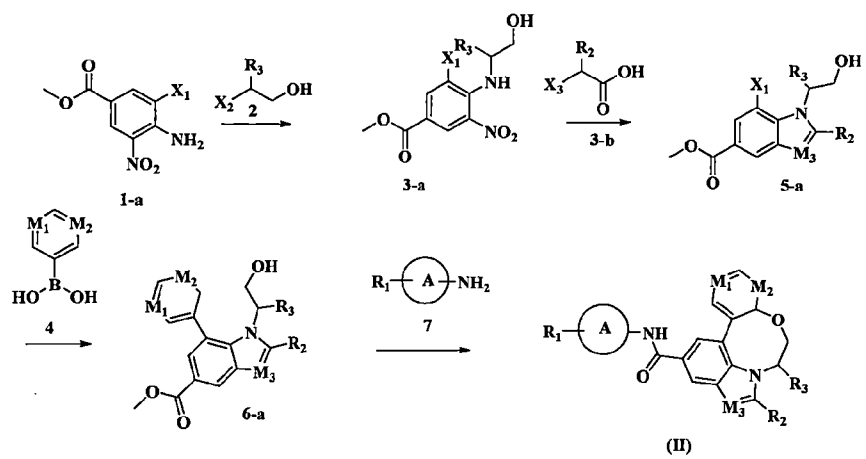


化合物 1 與化合物 2 發生取代反應製備化合物 3，在硼酸化合物 4 作用下製備化合物 5，化合物 5 在酸性條件下製備成環化合物 6，與化合物 7 發生縮合反應製備得到(II)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽；

X 選自鹵素；

環 A、 R_1 - R_3 、 M_1 - M_3 的定義如請求項 3 所述；

或者，



化合物 1-a 與化合物 2 發生取代反應製備化合物 3-a，與 3-b 反應製備得到化合物 5-a，化合物 5-a 在硼酸化合物 4 作用下製備化合物 6-a，化合物 6-a 與化合物 7 發生縮合反應製備得到 (II) 化合物；

視需要地，到 (II) 化合物與酸反應製備得到鹽化合物；

X₁、X₂ 和 X₃ 各自獨立地選自鹵素；

環 A、R₁-R₃、M₁-M₃ 的定義如通式 (II) 所定義，較佳 M₃ 為 N；

該酸較佳為對甲苯磺酸。