



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I770925 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：110112160

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl. : A61K31/40 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/46 (2006.01)

A61K31/7068(2006.01)

A61K31/439 (2006.01)

A61K31/445 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/05/26 日本

2017-104841

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：長田亞希子 OSADA, AKIKO (JP)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO 2014/151761A1

審查人員：楊婷雅

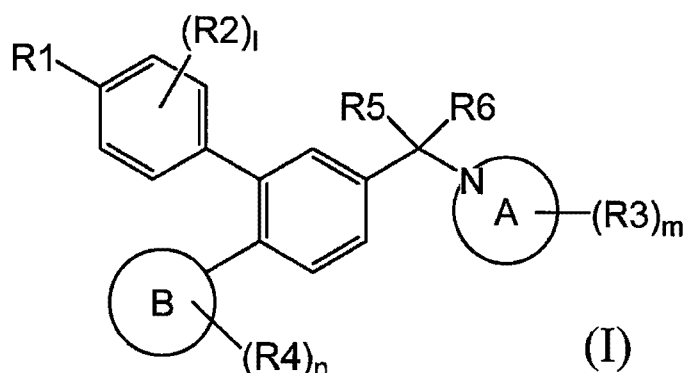
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 387 頁

(54)名稱

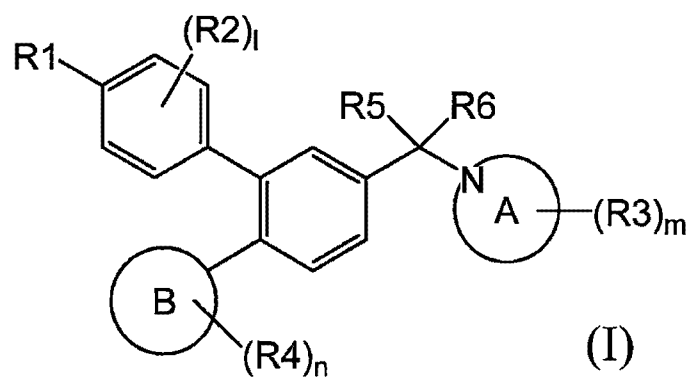
使用有新穎聯苯化合物之抗腫瘤效果增強劑

(57)摘要

一種併用投予聯苯化合物或其鹽、與其他抗腫瘤劑之抗腫瘤劑，前述聯苯化合物係通式(I)[式中，環 A、環 B、R1~R6、l、m、n 具有如在說明書中所定義之意思]表示且具有 LSD1 抑制活性。



特徵化學式：



I770925

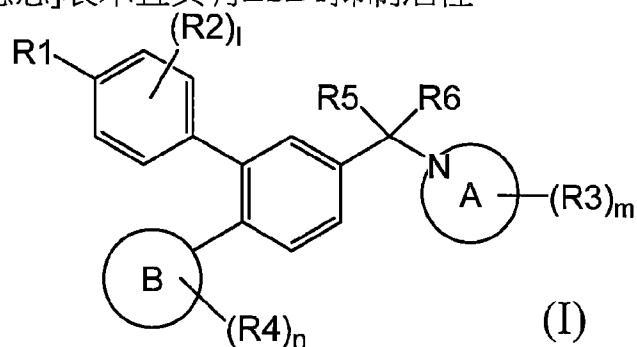
【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用有新穎聯苯化合物之抗腫瘤效果增強劑

【中文】

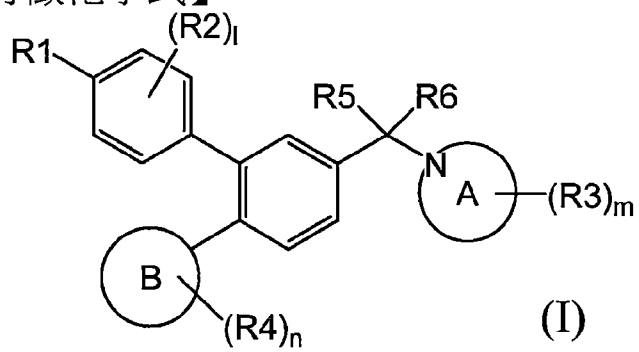
一種併用投予聯苯化合物或其鹽、與其他抗腫瘤劑之抗腫瘤劑，前述聯苯化合物係通式(I)[式中，環A、環B、R1~R6、l、m、n具有如在說明書中所定義之意思]表示且具有LSD1抑制活性。



【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用有新穎聯苯化合物之抗腫瘤效果增強劑

【技術領域】

【0001】本發明有關於一種組合聯苯化合物或其鹽、與其他抗腫瘤劑而成之抗腫瘤劑，以及關於一種其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果增強劑。

【先前技術】

【0002】藉由甲基化組織蛋白進行的修飾係控制基因表現的表觀遺傳(epigenetic)機制之一，該修飾係進行細胞之維持、增殖、分化等各種作用之控制。

【0003】控制該等組織蛋白之甲基化修飾的酵素之一--LSD1(KDM1A)，係與FAD(黃素腺嘌呤二核苷酸)依存之組織蛋白去甲基化酵素，且主要是進行組織蛋白H3之第4號的離胺酸殘基(K4)及第9號的離胺酸殘基(K9)之去甲基化的酵素(非專利文獻1)。目前認為LSD1藉由發揮其機能而正或負調節各種基因的轉錄，而在各正常組織中控制幹細胞的自我更新、細胞之分化等。

【0004】一般而言，目前認為細胞自我更新能或分化的異常係與細胞之癌化有關，因此，對此作用扮演重要角色的LSD1，其控制異常會有成為細胞癌化的原因之可能性。實際上，在各種類型的實質癌或血液癌中，LSD1的過量表現或其與預後之關聯已有很多報告(非專利文獻2)。又，有報告指出在若干源自癌種的細胞株或非臨床模

式中藉由抑制LSD1而造成細胞分化誘導、增殖抑制、於活體內(in vivo)的抗腫瘤效果(非專利文獻3、4)，而強烈暗示LSD1係癌症治療的重要標的分子之一。該等與LSD1相關的癌種，例如小細胞肺癌(SCLC)或急性骨髓性白血病(AML)係生存期間極短的癌種，且利用既存的治療方法服無法獲得滿足的治療效果。

【0005】從以上來看，對於目前不存在治療法之難治性癌症，可期待抑制LSD1之藥劑能提供一種基於新機制的有效治療手段。

【0006】除此之外，有鑑於LSD1與神經細胞之編程(program)或機能相關，有報告指出LSD1可成為對阿茲海默症、杭丁頓舞蹈症、瑞特氏症候群等之腦神經疾病(非專利文獻2)、被暗示與LSD1機能相關的疱疹病毒感染症(非專利文獻5)或鐮形血球貧血症等(非專利文獻6)癌症以外之疾病的治療標的。

【0007】已有數個報告指出藉由LSD1抑制劑與其他抗腫瘤劑之組合所產生的抗腫瘤效果。例如，已有報告指出，藉由LSD1抑制劑之SP2509與組織蛋白去乙醯酵素抑制劑之帕比司他(panobinostat)之組合所產生之對急性骨髓性白血病的抗腫瘤效果(非專利文獻7)。又，已有報告指出，藉由LSD1抑制劑之INCB059872與全反式維甲酸(ATRA)之組合所產生之對急性骨髓性白血病的抗腫瘤效果(非專利文獻8)。

【0008】先行技術文獻

非專利文獻

非專利文獻1：Biochim. Biophys. Acta, 1829(10),
P.981-986(2013)

非專利文獻2：Epigenomics,7(4), P.609-626(2015)

非專利文獻3：Cancer Cell,21(4), P.473-487(2012)

非專利文獻4：Cancer Cell,28(1), P.57-69(2015)

非專利文獻5：Sci. Transl. Med., 6(265),
265ra169(2014)

非專利文獻6：Nat. Med., 19(3), P.291-294(2013)

非專利文獻7：Leukemia, 28(11), P.2155-
2164(2014)

非專利文獻8：Cancer Res., 74(14 Suppl)Abstract
4696(2016)

【發明內容】

【0009】發明欲解決之課題

本發明之課題在於提供一種增強抗腫瘤效果的方法，前述抗腫瘤效果係透過強力抑制LSD1之化合物或其鹽所產生。

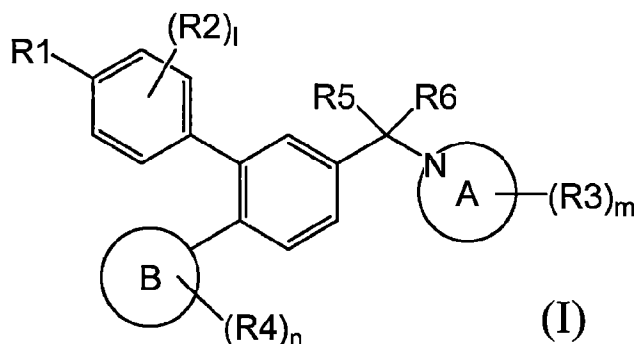
【0010】用以解決課題之手段

本案發明人等為解決前述課題而一再精心探討，結果發現，下述通式(I)表示的化合物或其鹽在與其他具有抗腫瘤效果之化合物(其他抗腫瘤劑)併用時，具有優易的抗腫瘤效果之增強作用，進而完成本發明。

【0011】亦即，本發明提供以下態樣：

項1. 一種抗腫瘤劑，特徵在於將以下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽、與其他抗腫瘤劑併用投予：

【0012】 [化學式1]



【0013】 [式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷

基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有羥基作為取代基之C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基作為取代基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有C1-C6烷基或C2-C7醯基作為取代基之胺基、亦可具有羥基作為取代基之C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

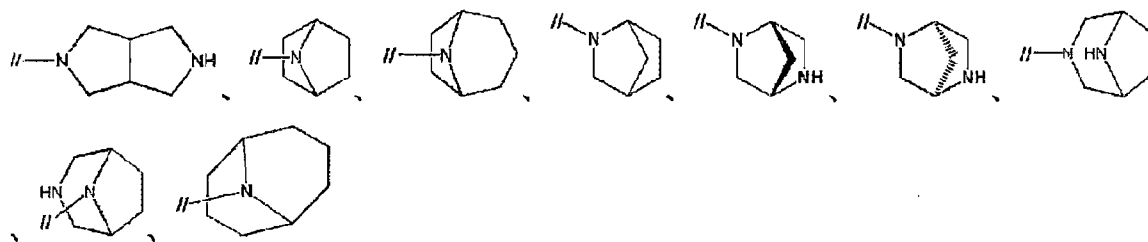
當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0014】項2.如項1記載之抗腫瘤劑，其中聯苯化合

物在通式(I)中滿足下述條件：

環A為吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡唑基(azepanyl group)、二吡唑基(diazepanyl group)、

【0015】[化學式2]



【0016】、2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、3,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,8-二氮雜螺[4.4]壬基、3,8-二氮雜螺[4.5]癸基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，

環B為苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、吡啶啉基、2-側氧基-吡啶啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、呋喃基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑基、1,3-二氫異苯并呋喃基、二氫苯并氧氮雜芑基(dihydrobenzoxaziny)、苯并二噁啉基 (benzodioxoly)、二氫苯并二噁啉基(dihydrobenzodioxiny)，或2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基，

R1為硝基或氰基，

R2為氟原子，

該R2在苯基上相對於R1存在於鄰位，

R3為胺基、甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基、二甲基胺基、環丁基胺基，或甲基(當R3存在有複數個時，該等R3可相同亦可相異)，

R4為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、胺基乙基、羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基、羥基二甲基乙基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、羧基甲基、胺甲醯基甲基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、乙醯基胺基乙基、甲氧基乙基、羥基環丙基甲基、羥基環丙基乙基、羥基環丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、異丁烯基、甲氧基、羥基丙氧基、環丙基、羥基甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、羥基環丙基環丙基、苯基胺甲醯基環丙基、苯甲基氧基、二甲基胺基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基，或二甲基胺甲醯基(當R4存在有複數個時，該等R4可相同亦可相異)，

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R5、R6中之至少1者為氫原子，

n表示0~3之整數。

當n為2~3時，2~3個R4可相同亦可相異。

【0017】項3.如項1或2記載之抗腫瘤劑，其中聯苯化合物是選自以下之(1)~(7)者：

(1) 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈

(2) 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈

(3) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-B

(4) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-B

(5) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X

(6) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X

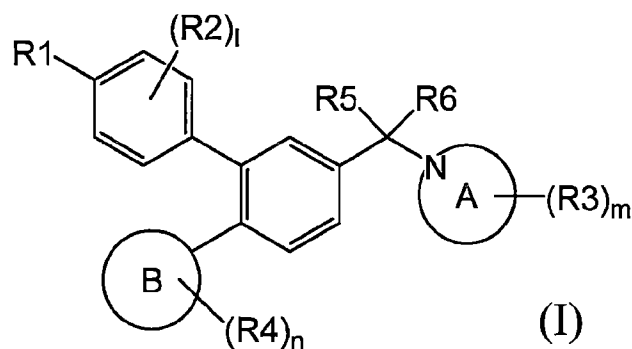
(7) 5'-(((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X

【0018】項4. 如項1~3中任1項記載之抗腫瘤劑，其中其他抗腫瘤劑選自於代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、分子標的藥、鉑系藥劑、及植物生物鹼藥劑中之至少1種以上。

【0019】項5. 如項1~3中任1項記載之抗腫瘤劑，其中其他抗腫瘤劑為選自於阿糖胞苷、氮雜胞苷、地西他濱、烏地西他濱、道諾黴素、維A酸(ATRA)、RG7388、卡鉑、順鉑、紫杉醇、愛萊諾迪肯(SN-38)、及依託泊苷中之至少1種以上。

【0020】第6項. 一種其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果增強劑，係以下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽做為有效成分化合物或其鹽：

【0021】[化學式3]



【0022】[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基

取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或

者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，

R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

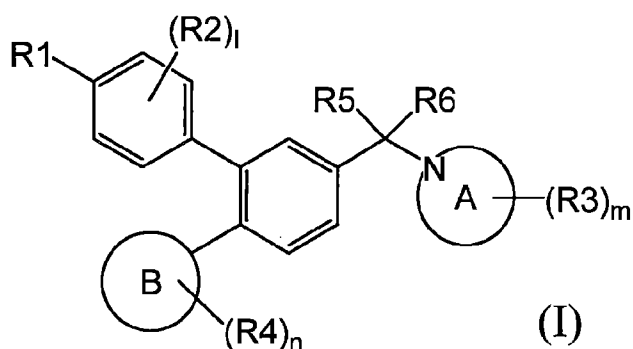
當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0023】項7.一種抗腫瘤劑，含有用以治療已投予其他抗腫瘤劑之癌症患者的聯苯化合物或其鹽，

聯苯化合物為下述通式(I)表示的化合物：

【0024】[化學式4]



【0025】[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基

取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或

者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，

R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

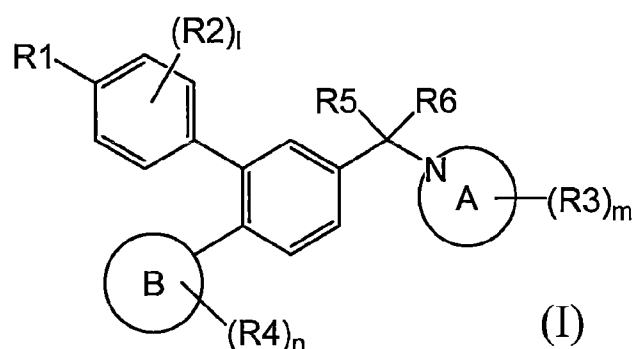
當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0026】項8.一種抗腫瘤劑，係組合聯苯化合物或其鹽、與其他抗腫瘤劑而成者，

聯苯化合物為下述通式(I)表示的化合物：

【0027】[化學式5]



【0028】[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基

取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或

者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，

R5、R6中之至少1者為氫原子，l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

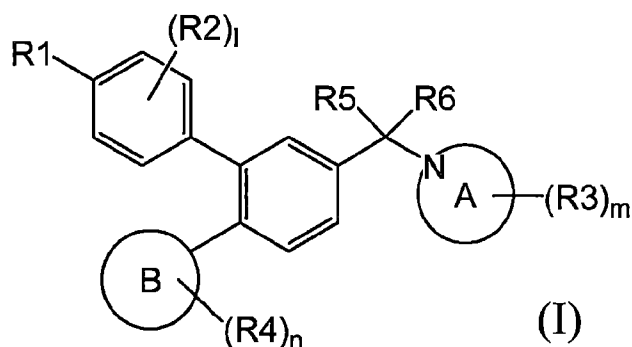
當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0029】第9項. 一種用於預防及/或治療腫瘤之醫藥組成物，含有以下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽、與其他抗腫瘤劑：

[化學式6]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子

來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，
R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

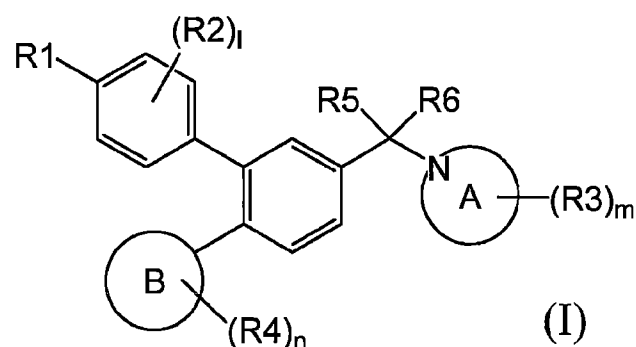
當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0030】項10.一種以下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽，係用以增強其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果者：

[化學式7]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原

子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，

R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

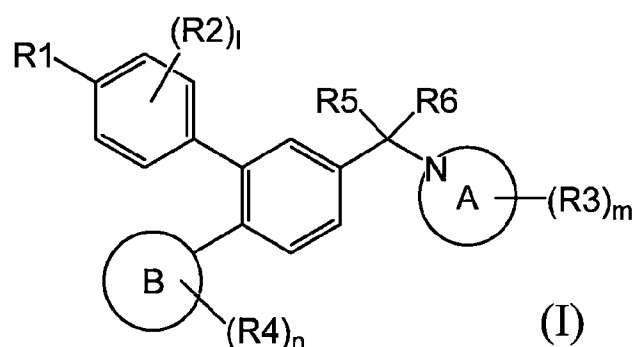
當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0031】項11.一種以下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽之用途，係用以增強其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果者：

[化學式8]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原

子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，

R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

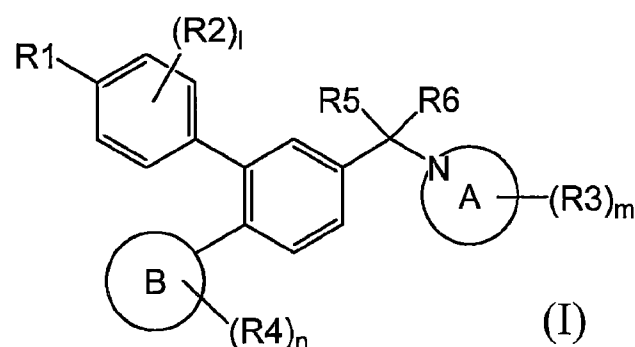
當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0032】項12.一種以下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽之用途，係用以製造其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果增強劑者：

[化學式9]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原

子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，

R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

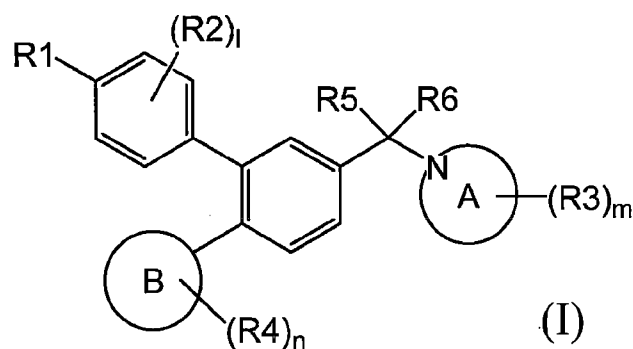
當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0033】第13項. 一種腫瘤之預防及/或治療方法，含有將下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽、與其他抗腫瘤劑組合且對患者投予對治療及/或預防有效之量的步驟：

[化學式10]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子

來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，
R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

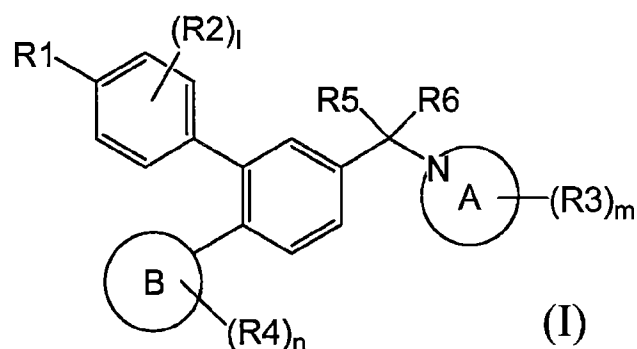
當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0034】項14.一種腫瘤之預防及/或治療方法，含有對已投予其他抗腫瘤劑之癌症患者投予對治療及/或預防有效之量之下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽的步驟：

[化學式11]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基

取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或

者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，

R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

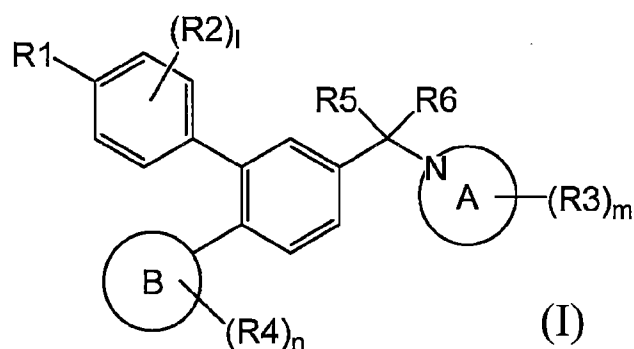
當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0035】第15項. 一種抗腫瘤效果增強方法，含有對已投予其他抗腫瘤劑之癌症患者投予對治療及/或預防有效之量之下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽的步驟：

[化學式12]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基

取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或

者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，

R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

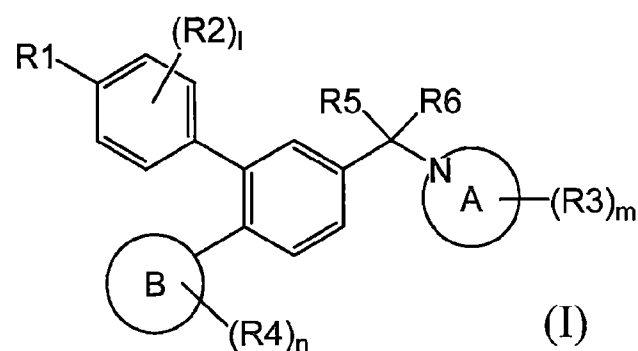
當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0036】項16.一種含有聯苯化合物或其鹽與其他抗腫瘤劑之製品，其係作為一組合製劑，且該組合製劑在用來預防及/或治療腫瘤時，是同時、逐次、或隔著間隔來使用，

聯苯化合物為下述通式(I)表示的聯苯化合物：

[化學式13]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、烴基、亦可具有作為取代基之烴基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和烴基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和烴基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之烴基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其

等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

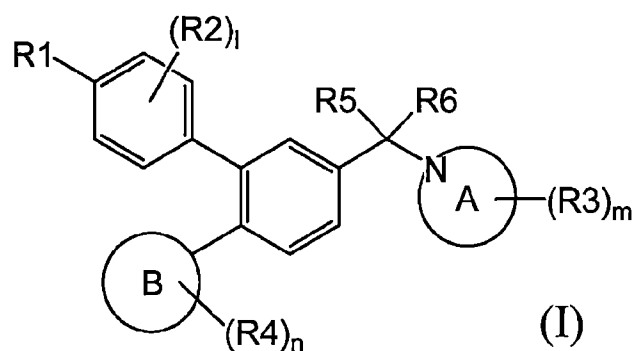
當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0037】第17項. 一種以下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽與其他抗腫瘤劑之組合：

[化學式14]



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是

單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R4為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R5、R6中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

n表示0~5之整數。

當l為2時，2個R2可相同亦可相異。

當m為2時，2個R3可相同亦可相異。

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異。]

【0038】發明效果

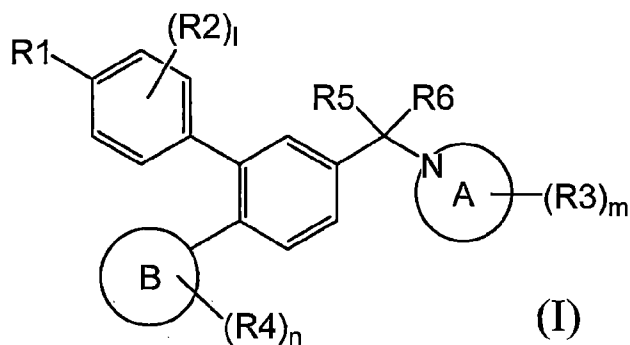
若依據本發明，將可在抑制副作用發病之同時，進行發揮出優異抗腫瘤效果之癌症治療。

【實施方式】

【0039】用以實施發明之型態

在本發明中，與其他抗腫瘤劑發揮優異協同作用之LSD1抑制劑為下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽。

【0040】[化學式15]



(式中，環A、環B、R1~R6、l、m、n如前述定義。)

【0041】於本案說明書中，當未另行規定時，「取代基」可舉例如：鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、羥基烷基、鹵代烷基、環烷基、羥基環烷基、環烷基-烷基、芳烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵代烷氧基、環烷氧基、環烷基-烷氧基、不飽和烴環-烷氧基、烷基硫基、環烷基-烷基硫基、胺基、單或二烷基胺基、環烷基胺基、環烷基-烷基胺基、醯基、醯基氧基、側氧基、羧基、烷氧基羧基、芳烷基氧基羧基、亦可具有作為取代基之不飽和烴環基的胺甲醯基、飽和或不飽和雜環基、不飽和烴環基(芳香族烴基等)、飽和雜環氧基等，且當前述取代基係存在時，其個數典型為1個、2個或3個。

【0042】於本案說明書中「鹵素原子」可列舉：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等，且較佳為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，且更佳為氟原子或氯原子。

【0043】於本案說明書中「烷基」可為直鏈狀或支鏈狀之任一者，且可舉例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第三戊基、正己基等之C1-C6烷基。

【0044】於本案說明書中，「羥基烷基」可舉例如：具有至少1個(例如1個或2個)羥基的，前述所列舉的烷基等。具體而言，包含羥基甲基、2-羥基乙基、1-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基、1-甲基-2-羥基乙基、4-羥基丁基、2,2-二甲基-2-羥基乙基、5-羥基戊基、3,3-二甲基-3-羥基丙基、6-羥基己基、二羥基甲基、1,2-二羥

基乙基、2,3-二羥基丙基、3,4-二羥基丁基、4,5-二羥基戊基、5,6-二羥基己基等，且較佳為具有1個羥基的羥基烷基。

【0045】於本案說明書中「鹵代烷基」係指具有1~13個鹵素原子之碳數1至6的直鏈狀或支鏈狀烷基(鹵代C1-C6烷基)，可舉例如：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟乙基、1,1,1-三氟乙基、單氟-正丙基、全氟-正丙基、全氟異丙基等之鹵代C1-C6烷基，且較佳可列舉鹵代C1-C4烷基，且更佳為具有1~7個鹵素原子之鹵代C1-C4烷基。

【0046】於本案說明書中「環烷基」之具體例可列舉；環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等之C3-C7環烷基。

【0047】於本案說明書中「羥基環烷基」可舉例如：具有至少1個(例如1個或2個)羥基的，前述所列舉的C3-C7環烷基等。具體可列舉：1-羥基環丙基、2-羥基環丙基、1-羥基環丁基、3-羥基環丁基、1-羥基環戊基、3,4-二羥基環戊基、1-羥基環己基、4-羥基環己基、1-羥基環庚基等，且較佳可列舉：具有1個羥基的羥基環烷基。

【0048】於本案說明書中「環烷基-烷基」可列舉：環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及環庚基甲基等之C3-C7環烷基取代C1-C4烷基。

【0049】於本案說明書中「芳烷基」可列舉：苯甲

基、苯乙基、萘甲基、蒾基甲基等之C7-C13芳烷基。

【0050】於本案說明書中「烯基」係直鏈狀、支鏈狀或環狀任一者皆可，且係指具有至少1個(例如1個或2個)雙鍵的不飽和烴基，且可舉例如：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、異丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基、1-環戊烯基、1-環己烯基、3-甲基-3-丁烯基等之C2-C6烯基。

【0051】於本案說明書中「炔基」係指直鏈狀、支鏈狀或環狀任一者皆可，且具有至少1個(例如1個或2個)三鍵的不飽和烴基，且可舉例如：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等之C2-C6炔基。

【0052】於本案說明書中「烷氧基」可為直鏈狀或支鏈狀任一者，且可舉例如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊基氧基、異戊基氧基、己基氧基等之C1-C6烷氧基。

【0053】於本案說明書中「鹵代烷氧基」係具有1~13個鹵素原子之碳數1至6的直鏈狀或支鏈狀烷氧基(鹵代C1-C6烷氧基)，可舉例如：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、氟乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、單氟-正丙氧基、全氟-正丙氧基、全氟-異丙氧基等之鹵

代C1-C6烷氧基，且較佳可列舉鹵代C1-C4烷氧基，更佳為具有1~7個鹵素原子之鹵代C1-C4烷氧基。

【0054】於本案說明書中「環烷氧基」可列舉：環丙氧基、環丁氧基、環戊基氧基、環己基氧基及環庚基氧基等之C3-C7環烷氧基。

【0055】於本案說明書中「環烷基-烷氧基」可列舉：環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環己基甲氧基、環庚基甲氧基等之C3-C7環烷基取代C1-C4烷氧基。

【0056】於本案說明書中「烷基硫基」可為直鏈狀或支鏈狀任一者，且可舉例如：甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、正丁基硫基、異丁基硫基、第三丁基硫基、正戊基硫基、異戊基硫基、己基硫基等之C1-C6烷基硫基。

【0057】於本案說明書中「環烷基-烷基硫基」可舉例如：環丙基甲基硫基、環丁基甲基硫基、環戊基甲基硫基、環己基甲基硫基及環庚基甲基硫基等之C3-C7環烷基取代C1-C4烷基硫基。

【0058】於本案說明書中「單烷基胺基」可舉例如：經甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基、異戊基胺基、己基胺基等之直鏈狀或支鏈狀的C1-C6烷基進行單取代的胺基。

【0059】於本案說明書中「二烷基胺基」可舉例如：

經二甲基胺基、二乙基胺基、二(正丙基)胺基、二異丙基胺基、二(正丁基)胺基、二異丁基胺基、二(第三丁基)胺基、二(正戊基)胺基、二異戊基胺基、二己基胺基、甲基乙基胺基、甲基異丙基胺基等之相同或相異的直鏈狀或支鏈狀的C1-C6烷基進行二取代的胺基。

【0060】於本案說明書中「環烷基胺基」可舉例如：具有1個或2個前述所列舉的環烷基等之胺基。具體而言，包含：N-環丙基胺基、N,N-二環丙基胺基、N-環丁基胺基、N-環戊基胺基、N-環己基胺基、N-環庚基胺基等。

【0061】於本案說明書中「環烷基-烷基胺基」可舉例如：環丙基甲基胺基、環丁基甲基胺基、環戊基甲基胺基、環己基甲基胺基及環庚基甲基胺基等之C3-C7環烷基取代C1-C4烷基胺基。

【0062】於本案說明書中「醯基」係指烷基羰基或芳基羰基之意。

【0063】於本案說明書中「烷基羰基」可舉例如：甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基羰基、己基羰基等之直鏈狀或支鏈狀的(C1-C6烷基)羰基。

【0064】於本案說明書中「芳基羰基」可列舉：苯基羰基、萘基羰基、萸基羰基、蒽基羰基、聯苯基羰基、四氫萘基羰基、吡基羰基、2,3-二氫-1,4-二氧雜萘基羰基、二氫茚基羰基及菲基羰基等之(C6-C13芳基)羰基。

【0065】於本案說明書中「醯基胺基」係指烷基羰基胺基或芳基羰基胺基之意。

【0066】於本案說明書中「烷基羰基胺基」可舉例如：甲基羰基胺基、乙基羰基胺基、正丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、正丁基羰基胺基、異丁基羰基胺基、第三丁基羰基胺基、正戊基羰基胺基、異戊基羰基胺基、己基羰基胺基等之直鏈狀或支鏈狀的(C1-C6烷基)羰基胺基。

【0067】於本案說明書中「芳基羰基胺基」可舉例如：苯基羰基胺基、萘基羰基胺基、茚基羰基胺基、蒽基羰基胺基、聯苯基羰基胺基、四氫萘基羰基胺基、吡啶基羰基胺基、2,3-二氫-1,4-二氧雜萘基羰基胺基、二氫茚基羰基胺基、菲基羰基胺基等之(C6-C13芳基)羰基胺基。

【0068】於本案說明書中「醯基氧基」係指烷基羰基氧基或芳基羰基氧基之意。

【0069】於本案說明書中「烷基羰基氧基」可舉例如：甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、異丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、異丁基羰基氧基、第三丁基羰基氧基、正戊基羰基氧基、異戊基羰基氧基、己基羰基氧基等之直鏈狀或支鏈狀的(C1-C6烷基)羰基氧基。

【0070】於本案說明書中「芳基羰基氧基」可舉例如：苯基羰基氧基、萘基羰基氧基、茚基羰基氧基、蒽基羰基氧基、聯苯基羰基氧基、四氫萘基羰基氧基、吡啶基羰基氧基、2,3-二氫-1,4-二氧雜萘基羰基氧基、二氫茚基羰基氧基、菲基羰基氧基等之(C6-C13芳基)羰基氧基。

【0071】於本案說明書中「烷氧基羰基」可為直鏈狀或支鏈狀任一者，且可舉例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊基氧基羰基、異戊基氧基羰基、己基氧基羰基等之(C1-C6烷氧基)羰基。

【0072】於本案說明書中「芳烷基氧基羰基」可舉例如：苯甲基氧基羰基、苯乙基氧基羰基、萘基甲基氧基羰基、萸基甲基氧基羰基等之(C7-C13芳烷基)氧基羰基。

【0073】於本案說明書中「飽和雜環基」係指具有至少1個以上(較佳為1~3個)選自於氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的單環或多環的飽和雜環基，具體可列舉：嗎啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡啶基、二吡啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫苯基、噻唑啉基、噁唑啉基等。

【0074】於本案說明書中「不飽和雜環基」係指，具有至少1個以上(較佳為1~3個)選自於氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的，單環或多環的完全不飽和或部分不飽和雜環基，具體可列舉：咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、三唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、1,3-二氫異苯并呋喃基、嘌呤基、苯并三唑基、咪唑并吡

啖基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、亞甲基二氧基苯基、仲乙二氧基苯基、二氫苯并呋喃基等。

【0075】於本案說明書中，「不飽和烴環基」可舉例如：具有至少1個(例如，1~8個)不飽和鍵結的，單環或由複數環構成的碳數5~14之烴環等，且較佳為芳香族烴基，或單環或二環的5~14員環之不飽和烴基。

【0076】於本案說明書中「芳香族烴基」可舉例如：苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、四氫萘基等之C6-C14之芳香族烴基。

【0077】於本案說明書中，「單環或二環且為5~14員環之不飽和烴基」可舉例如：環戊二烯基、苯基、萘基、四氫萘基、萘基、并環庚三烯基(heptalenyl)等。

【0078】於本案說明書中，「單環且為5~10員環之不飽和烴基」可舉例如：環戊二烯基、苯基、環辛四烯基等。

【0079】於本案說明書中「飽和雜環氧基」係指具有選自於氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的飽和雜環氧基，具體而言，可列舉：嗎啉基氧基、1-吡咯啉基氧基、哌啶基氧基、哌嗪基氧基、4-甲基-1-哌嗪基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫哌喃基氧基、四氫硫苯基氧基、噻唑啉基氧基、噁唑啉基氧基等，且較佳為具有1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的飽和雜環氧基。

【0080】於本說明書基團的記載中，「CA-CB」係表

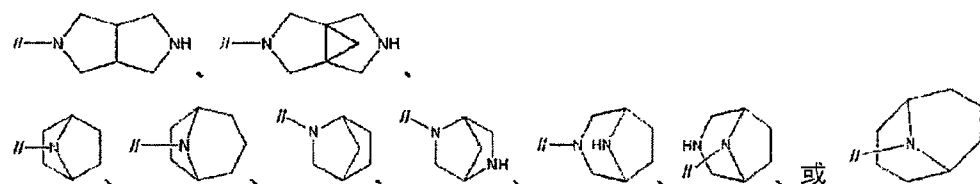
示碳數為A~B之基團。舉例而言，「C1-C6烷基」表示碳數1~6的烷基，「C6-C14芳香族烴氧基」則是表示鍵結有碳數6~14之芳香族烴基之氧基。又，「A~B員環」係表示構成環的原子數(環員數)為A~B。舉例而言，「4~10員環之含氮飽和雜環基」係指環員數為4~10的含氮飽和雜環基之意。

【0081】通式(I)所表示的化合物中，環A表示亦可經交聯，或是亦可形成螺環的具有氮原子之飽和雜環基。如前述通式(I)所示，環A所具有的氮原子係鍵結在羰基或硫代羰基(carbothionyl)，或者亞甲基上。

【0082】環A所表示的「單環、橋聯環或螺環的含氮飽和雜環基」中的「單環的含氮飽和雜環基」可列舉：吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡啉基、二吡啉基等之單環的具有氮原子之飽和雜環基，較佳為具有作為雜原子之1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子之單環的含氮飽和雜環基，且更佳為具有1~2個作為雜原子之氮原子的單環的含氮飽和雜環基，又更佳為具有1~2個作為雜原子之氮原子單環的4~10員環之含氮飽和雜環基，又更佳為吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡啉基，或二吡啉基，又更佳為吡咯啉基、哌啉基、吡啉基，或二吡啉基，又更佳為吡咯啉基，或二吡啉基，且又佳為吡咯啉基。

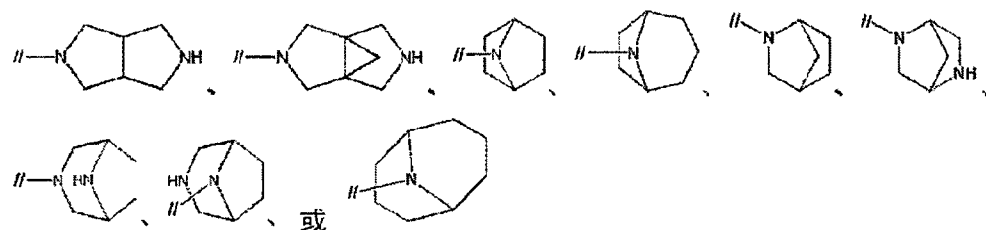
【0083】環A所表示的「單環、橋聯環或螺環的含氮飽和雜環基」中的「橋聯環的含氮飽和雜環基」可列舉：

【0084】[化學式16]



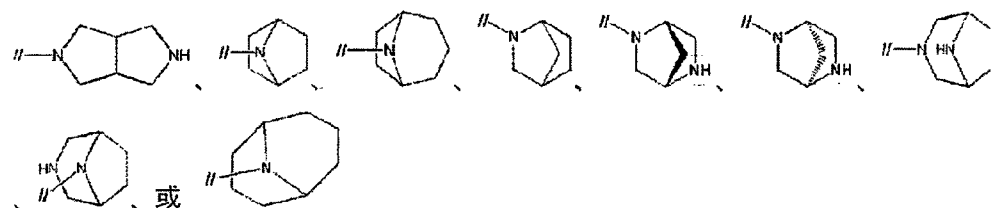
【0085】等，且較佳為：

【0086】[化學式17]



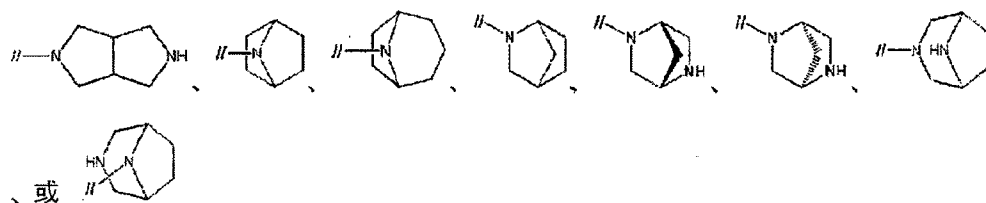
【0087】，且更佳為：

【0088】[化學式18]



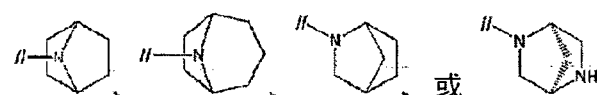
【0089】，且更佳為：

【0090】[化學式19]



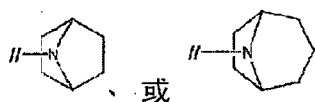
【0091】，且更佳為：

【0092】[化學式20]



【0093】，且更佳為：

【0094】[化學式21]



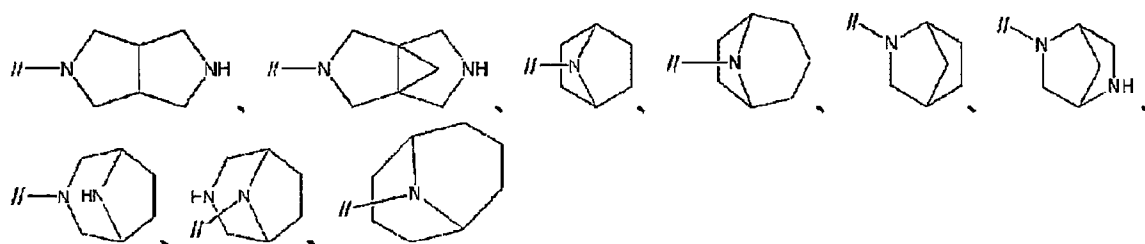
【0095】。

【0096】環A所表示的「單環、橋聯環或螺環的含氮飽和雜環基」中的「螺環的含氮飽和雜環基」可列舉任2個4員環~7員環之含氮飽和雜環結合而成且具有0~2個氧原子之螺環基，且較佳為任2個4員環~7員環之含氮飽和雜環結合而成且具有2個氮原子及0~1個氧原子之7員環~12員環之螺環基，更佳為二氮雜螺庚基、二氮雜螺辛基、二氮雜螺壬基、二氮雜螺癸基、二氮雜螺十一基、氧雜二氮雜螺庚基、氧雜二氮雜螺辛基、氧雜二氮雜螺壬基、氧雜二氮雜螺癸基，或氧雜二氮雜螺十一基，又更佳為二氮雜螺辛基、二氮雜螺壬基、二氮雜螺癸基，或氧雜二氮雜螺壬基，又更佳為2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、3,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,8-二氮雜螺[4.4]壬基、3,8-二氮雜螺[3.5]癸基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，又更佳為2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，又更佳為2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基，或2,8-二氮雜螺[3.5]壬基，又更佳為2,8-二氮雜螺[3.5]壬基。

【0097】環A所表示的「單環、橋聯環或螺環的含氮

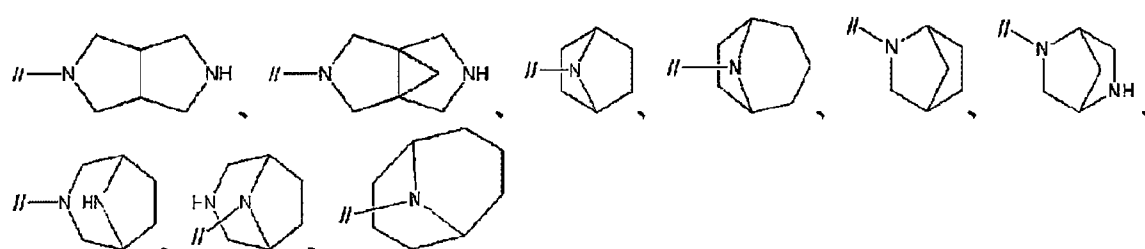
飽和雜環基」較佳為具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，且為單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，又更佳為具有1~2個作為雜原子之氮原子單環的4~10員環之含氮飽和雜環基、

【0098】[化學式22]



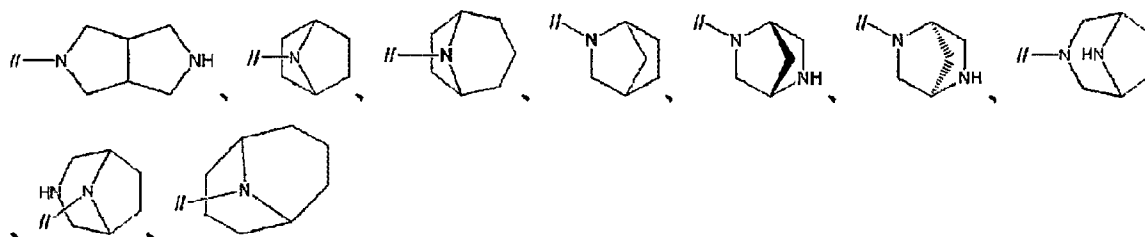
【0099】等之橋聯環含氮飽和雜環基，或任2個4員環~7員環之含氮飽和雜環結合而成且具有0~2個氧原子之螺環基，又更佳為具有1~2個作為雜原子之氮原子單環的4~10員環之含氮飽和雜環基、

【0100】[化學式23]



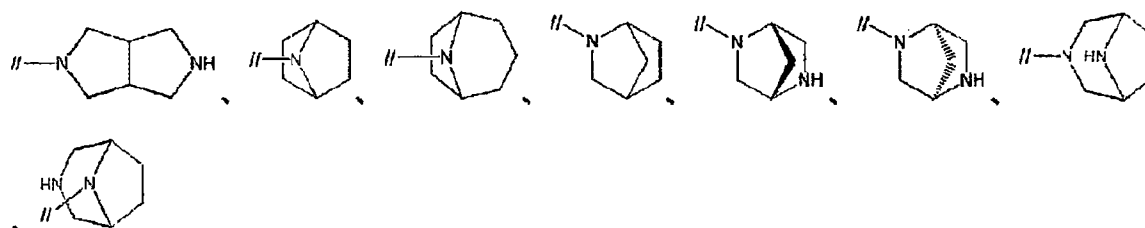
【0101】等之橋聯環含氮飽和雜環基、任2個4員環~7員環之含氮飽和雜環結合而成且具有2個氮原子及0~1個氧原子之7員環~12員環之螺環基，又更佳為吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、二吡啶基、...

【0102】[化學式24]



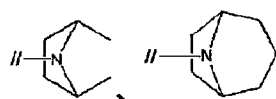
【0103】、2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、3,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,8-二氮雜螺[4.4]壬基、3,8-二氮雜螺[4.5]癸基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，又更佳為吡咯啉基、哌啶基、吡啶基、二吡啶基、

【0104】[化學式25]



【0105】、2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，又更佳為吡咯啉基、

【0106】[化學式26]

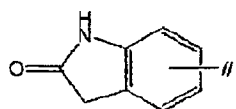


【0107】，或2,8-二氮雜螺[3.5]壬基，又更佳為吡咯啉基、

【0108】[化學式27]

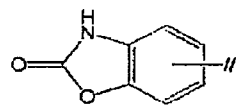
呋喃基、二氫苯并噁唑基(例如，2,3-二氫苯并[d]噁唑基)、二氫苯并氧氮雜芑基(例如，3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]氧氮雜芑基)、苯并二噁啉基(例如，苯并[d][1,3]二噁啉基)、二氫苯并二噁嗪基(例如，2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁嗪基等)，或二氫苯并噻唑基(例如，2,3-二氫苯并[d]噻唑基)，且更佳為吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹啉基、呋嗪基、二氫苯并噁唑基、1,3-二氫異苯并呋喃基、二氫苯并氧氮雜芑基、苯并二噁啉基、二氫苯并二噁嗪基，或二氫苯并噻唑基，又更佳為吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、二氫苯并噁唑基、1,3-二氫異苯并呋喃基、二氫苯并氧氮雜芑基，或二氫苯并噻唑基，又更佳為吡啶基、吡啶基、苯并異噁唑基，或苯并三唑基，又更佳為苯并三唑基。前述環B所表示的單環或二環的不飽和雜環基亦可經側氧基取代的。經側氧基取代之單環或二環的不飽和雜環基可包含例如：2-側氧基-吡啶啉基

【0113】 [化學式28]



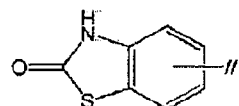
【0114】 2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑基

【0115】 [化學式29]



【0116】2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基

【0117】[化學式30]



【0118】等。經側氧基取代之單環或二環的不飽和雜環基較佳為2-側氧基-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基，或2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基，且更佳為2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基，或2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基。

【0119】環B較佳為單環或二環且為5~14員環之不飽和烴基；或是亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，且為單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，且更佳為苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、吡啶基、2-側氧基-吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡嗪基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基、1,3-二氫異苯并呋喃基、二氫苯并氧氮雜芑基、苯并二噁啉基、二氫苯并二噁啉基，或2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基，且更佳為苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、吡啶基、

吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑基、1,3-二氫異苯并呋喃基、二氫苯并氧氮雜芑基，或2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基，又更佳為苯基、吡啶基、吡啶基、苯并異噁唑基，或苯并三唑基，又更佳為苯并三唑基。

【0120】在通式(I)所表示的化合物中，R1表示硝基或氰基。較佳為氰基。

【0121】在通式(I)所表示的化合物中，R2表示鹵素原子。較佳為氟原子。當存在有複數個R2時，該等R2係可相同亦可相異。

【0122】在通式(I)所表示的化合物中，1為0~2之整數，較佳為0~1之整數。

【0123】在通式(I)所表示的化合物中，R3表示亦可具有取代基的胺基、C1-C6烷基、鹵素原子、氰基、側氧基、羥基、胺甲醯基、磺基、C1-C6烷氧基，或胺基(C1-C6烷基)基團。當R3存在有複數個時，該等R3可相同亦可相異。

【0124】R3所表示的「C1-C6烷基」可為直鏈狀或支鏈狀任一者，且可舉例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、己基等，較佳為C1-C4烷基，且更佳為甲基。

【0125】R3所表示的「單(C1-C6烷基)胺基」可列舉：甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基、異

戊基胺基、己基胺基等，且較佳為單(C1-C4烷基)胺基，且更佳為甲基胺基、乙基胺基，或異丙基胺基。

【0126】R3所表示的「二(C1-C6烷基)胺基」可列舉：二甲基胺基、二乙基胺基、二(正丙基)胺基、二異丙基胺基、二(正丁基)胺基、二異丁基胺基、二(第三丁基)胺基、二(正戊基)胺基、二異戊基胺基、二己基胺基、甲基乙基胺基、甲基異丙基胺基等，且較佳為二甲基胺基、二乙基胺基、二(正丙基)胺基、二異丙基胺基、二(正丁基)胺基、二異丁基胺基、二(第三丁基)胺基、二(正戊基)胺基、二異戊基胺基、二己基胺基、甲基乙基胺基，或甲基異丙基胺基，且更佳為二(C1-C4烷基)胺基，又更佳為二甲基胺基。

【0127】R3所表示的「(C3-C7環烷基)胺基」可列舉：環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基及環庚基胺基等之(C3-C7環烷基)胺基，且較佳為環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基，或環庚基胺基，且更佳為環丁基胺基。

【0128】R3較佳為亦可具有取代基的胺基、C1-C6烷基、鹵素原子、氰基、側氧基、羥基、胺甲醯基、磺基、C1-C6烷氧基，或胺基(C1-C6烷基)基團，且更佳為亦可具有1~2個作為取代基之C1-C6烷基或C3-C7環烷基的胺基、C1-C6烷基、鹵素原子、氰基、側氧基、羥基、胺甲醯基、磺基、C1-C6烷氧基，或胺基(C1-C6烷基)基團，又更佳為胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7

環烷基)胺基，或C1-C6烷基，又更佳為胺基、甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基、二甲基胺基、環丁基胺基，或甲基，又更佳為胺基，或甲基，又更佳為胺基。

【0129】在通式(I)所表示的化合物中，m為0~2之整數，較佳為0~1之整數。

【0130】在通式(I)所表示的化合物中，R₄表示鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、羧基、(C2-C7醯基)胺基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基、亦可具有取代基的胺甲醯基、亦可具有取代基的C2-C6炔基、亦可具有取代基的(C1-C6烷基)羰基、亦可具有取代基的4~14員環之含氮飽和雜環基，或亦可具有取代基的C6-C14芳香族羥基。當R₄存在有複數個時，該等R₄可相同亦可相異。

【0131】於本發明中，當至少1個R₄為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基，或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基可舉例如：鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為

取代基之羥基的C3-C7環烷基、(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團等。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異。

【0132】R4所表示的「亦可具有取代基的C1-C8烷基」中的「C1-C8烷基」較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基，或辛基，且更佳為C1-C6烷基，又更佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基，或己基，又更佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基，或第三丁基。

【0133】R4所表示的「亦可具有取代基的C1-C8烷基」中的「取代基」雖可例示如前述之取代基，但較佳為鹵素原子、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、醯基胺基、烷氧基、羥基環烷基，或醯基氧基，且更佳為鹵素原子、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、(C1-C6烷基)胺甲醯基、(C2-C7醯基)胺基、C1-C6烷氧基、C3-C7環烷基、羥基(C3-C7環烷基)基團，或(C2-C7醯基)氧基，又更佳為鹵素原子、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、(C1-C6烷基)胺甲醯基、(C1-C6烷基)羧基胺基、C1-C6烷氧基、C3-C7環烷基、羥基(C3-C7環烷基)基團，或(C1-C6烷基)羧基氧基，又更佳為氟原子、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、乙醯基胺基、甲氧基、羥基環丙基，或甲基羧基氧

基。

【0134】R4所表示的「亦可具有取代基的C1-C8烷基」較佳為無取代的C1-C8烷基，或亦可具有作為取代基之鹵素原子、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、(C1-C6烷基)胺甲醯基、(C1-C6烷基)羰基胺基、C1-C6烷氧基、C3-C7環烷基、羥基(C3-C7環烷基)基團或(C1-C6烷基)羰基氧基之C1-C8烷基，且更佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、胺基乙基、羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基、羥基二甲基乙基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、羧基甲基、胺甲醯基甲基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、乙醯基胺基乙基、甲氧基乙基、羥基環丙基甲基、羥基環丙基乙基、羥基環丁基甲基，或甲基羰基氧基乙基，又更佳為甲基、乙基、正丙基、第三丁基、二氟甲基、羥基乙基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、胺甲醯基甲基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、甲氧基乙基、羥基環丙基甲基、羥基環丁基甲基，或甲基羰基氧基乙基，又更佳為甲基、二氟甲基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基環丁基甲基、甲氧基乙基，或羥基環丁基甲基，又更佳為甲基、二氟甲基、羥基甲基丙基、羥基乙基丁基，或羥基環丁基甲基。

【0135】R4所表示的「亦可具有取代基的C2-C6烯基」較佳為無取代的C2-C6烯基，且更佳為乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、異丙烯基、1-、2-或

3-丁烯基、異丁烯基、2-、3-或4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基、1-環戊烯基、1-環己烯基，或3-甲基-3-丁烯基，又更佳為異丁烯基。

【0136】R4所表示的「亦可具有取代基的C2-C6炔基」中的「C2-C6炔基」可列舉：乙炔基、1-或2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等。「亦可具有取代基的C2-C6炔基」較佳為無取代之C2-C6炔基。

【0137】R4所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷氧基」中的「C1-C6烷氧基」較佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊基氧基，或己基氧基，且更佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基。

【0138】R4所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷氧基」中的「取代基」雖可例示如前述之取代基，但較佳為烴基，或5~14員環的不飽和烴基，且更佳為烴基，或單環且為5~10員環的不飽和烴基，又更佳為烴基，或苯基。

【0139】R4所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷氧基」較佳為亦可具有作為取代基之烴基或5~14員環之不飽和烴基的C1-C6烷氧基，且更佳為亦可具有作為取代基之烴基或單環且為5~10員環的不飽和烴基的C1-C6烷氧基，又更佳為亦可具有作為取代基之烴基或苯基的C1-C6烷氧基，又更佳為甲氧基、烴基丙氧基，或苯甲基氧基。

【0140】R4所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烷基」較佳為亦可具有作為取代基之羥基烷基、烷氧基烷基、羥基環烷基，或不飽和烴胺甲醯基之C3-C7環烷基，且更佳為亦可具有作為取代基之羥基(C1-C4烷基)基團、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)基團、羥基(C3-C7環烷基)基團，或(C6-C14芳香族烴)胺甲醯基之C3-C7環烷基，又更佳為亦可具有作為取代基之羥基(C1-C4烷基)基團、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)基團、羥基(C3-C7環烷基)基團，或苯基胺甲醯基之C3-C7環烷基，又更佳為環丙基、羥基甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、羥基環丙基環丙基，或苯基胺甲醯基環丙基，又更佳為環丙基，或羥基甲基環丙基，又更佳為環丙基。

【0141】R4所表示的「單或二(C1-C6烷基)胺基」較佳為甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基、異戊基胺基、己基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二(正丙基)胺基、二異丙基胺基、二(正丁基)胺基、二異丁基胺基、二(第三丁基)胺基、二(正戊基)胺基、二異戊基胺基、二己基胺基、甲基乙基胺基，或甲基異丙基胺基，且更佳為甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二(正丙基)胺基、二異丙基胺基、二(正丁基)胺基、二異丁基胺基、二(第三丁基)胺基、甲基乙基胺基，或甲基異丙基胺基，又更佳為二甲基胺基。

【0142】R4所表示的「亦可具有取代基的胺甲醯基」較佳為亦可具有作為取代基之烷基之胺甲醯基，且更佳為亦可具有作為取代基之C1-C6烷基之胺甲醯基，又更佳為胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基。

【0143】R4所表示的「亦可具有取代基的(C1-C6烷基)羰基」中的「烷基羰基」可列舉：甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基羰基、己基羰基等之直鏈狀或支鏈狀的(C1-C6烷基)羰基。

【0144】R4所表示的「亦可具有取代基的4~14員環之含氮飽和雜環基」中的「具有氮原子之飽和雜環基」可列舉：嗎啉基、吡啶基(azetidiny)、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基等。

【0145】R4所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」可列舉：苯基、甲苯甲醯基(toluy)、苯二甲基、萘基、蒽基、菲基、萘基、四氫萘基等之C6-C14之亦可具有作為取代基之甲基之芳香族烴基。

【0146】R4較佳為鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、羧基、(C2-C7醯基)胺基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基、亦可具有取代基的胺甲醯基、亦可具有取代基的C2-C6炔基、亦可具有取代基的(C1-C6烷基)羰基、亦可具有取代基的4~14員環

之含氮飽和雜環基，或亦可具有取代基的C6-C14芳香族
 烴基，且更佳為鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有
 取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦
 可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7
 環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的
 胺甲鹽基，又更佳為鹵素原子、硝基、氰基、羧基；亦可
 具有作為取代基之鹵素原子、胺基、羥基、羧基、胺甲鹽
 基、(C1-C6烷基)胺甲鹽基、(C1-C6烷基)羰基胺基、
 C1-C6烷氧基、C3-C7環烷基、羥基(C3-C7環烷基)基團
 或(C1-C6烷基)羰基氧基之C1-C6烷基、C2-C6烯基；亦
 可具有作為取代基之羥基或單環且為5~10員環的不飽和
 烴基之C1-C6烷氧基；亦可具有作為取代基之羥基、羥基
 (C1-C4烷基)基團、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)基團、
 羥基(C3-C7環烷基)基團或(C6-C14芳香族烴)取代胺甲鹽
 基之C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基；或是亦可
 具有作為取代基之C1-C6烷基之胺甲鹽基，又更佳為氟原
 子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、羧基、甲
 基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、二氟甲基、三氟
 甲基、氟乙基、胺基乙基、羥基甲基、羥基乙基、羥基丙
 基、羥基二甲基乙基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥
 基乙基丁基、羧基甲基、胺甲鹽基甲基、甲基胺甲鹽基甲
 基、二甲基胺甲鹽基甲基、乙鹽基胺基乙基、甲氧基乙
 基、羥基環丙基甲基、羥基環丙基乙基、羥基環丁基甲
 基、甲基羰基氧基乙基、異丁烯基、甲氧基、羥基丙氧

基、環丙基、羥基甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、羥基環丙基環丙基、苯基胺甲醯基環丙基、苯甲基氧基、二甲基胺基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基，或二甲基胺甲醯基，又更佳為氟原子、氯原子、溴原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基第三丁基、二氟甲基、羥基乙基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、胺甲醯基甲基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、甲氧基乙基、羥基環丙基甲基、羥基環丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、甲氧基、環丙基、羥基甲基環丙基、二甲基胺基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基，或二甲基胺甲醯基，又更佳為氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、二氟甲基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、甲氧基乙基、羥基環丁基甲基，或環丙基，又更佳為氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、二氟甲基、羥基甲基丙基、羥基乙基丁基，或羥基環丁基甲基。

【0147】在通式(I)所表示的化合物中， n 為0~5之整數，較佳為0~3之整數。

【0148】在通式(I)所表示的化合物中， R_5 及 R_6 相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可 R_5 與 R_6 一起形成側氧基或硫酮基。當 R_5 及 R_6 相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時， R_5 、 R_6 中之至少1者為氫原子。

【0149】 R_5 及 R_6 所表示的「C1-C6烷基」可為直鏈狀或支鏈狀任一者，且可舉例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、己

基等，較佳為C1-C4烷基，且更佳為甲基。

【0150】R5及R6較佳為相同或相異，為氫原子或C1-C6烷基時，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基；當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R5、R6中之至少1者為氫原子，且較佳為氫原子，或者亦可R5與R6一起形成側氧基。

【0151】通式(I)所表示的聯苯化合物較佳為在式(I)中，環A為單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，且為單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，

R1為硝基或氰基，

R2為鹵素原子，

R3為胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4為鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R₄為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基，或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有作為取代基之C1-C6烷基或C2-C7醯基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異，

R₅及R₆相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R₅與R₆一起形成側氧基或硫酮基，

當R₅及R₆相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R₅、R₆中之至少1者為氫原子，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n為0~5之整數，

當l為2時，2個R₂可相同亦可相異，

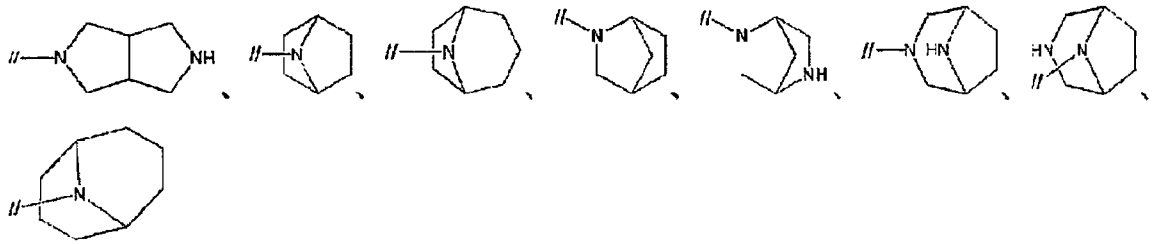
當m為2時，2個R₃可相同亦可相異，

當n為2~5時，2~5個R₄可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0152】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡啶基、二吡啶基、

【0153】[化學式31]



【0154】、2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、3,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,8-二氮雜螺[4.4]壬基、3,8-二氮雜螺[4.5]癸基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，且為單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，

R1為硝基或氰基，

R2為鹵素原子，

R3為胺基、甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基、二甲基胺基、環丁基胺基，或甲基，

R4為鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲鹽基，

當至少1個R₄為具有取代基的C₁-C₈烷基、具有取代基的C₂-C₆烯基、具有取代基的C₁-C₆烷氧基、具有取代基的C₃-C₇環烷基，或具有取代基的胺甲鹽基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C₁-C₆烷氧基、羥基、亦可具有作為取代基之羥基的C₁-C₆烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有作為取代基之C₁-C₆烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基之胺甲鹽基、C₂-C₇鹽基、亦可具有作為取代基之C₁-C₆烷基或C₂-C₇鹽基之胺基、亦可具有作為取代基之羥基的C₃-C₇環烷基，或(C₁-C₆烷氧基)(C₁-C₆烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異，

R₅及R₆相同或相異，表示氫原子或C₁-C₆烷基，又或者亦可R₅與R₆一起形成側氧基或硫酮基，

當R₅及R₆相同或相異，表示氫原子或C₁-C₆烷基時，R₅、R₆中之至少1者為氫原子，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n為0~5之整數，

當l為2時，2個R₂可相同亦可相異，

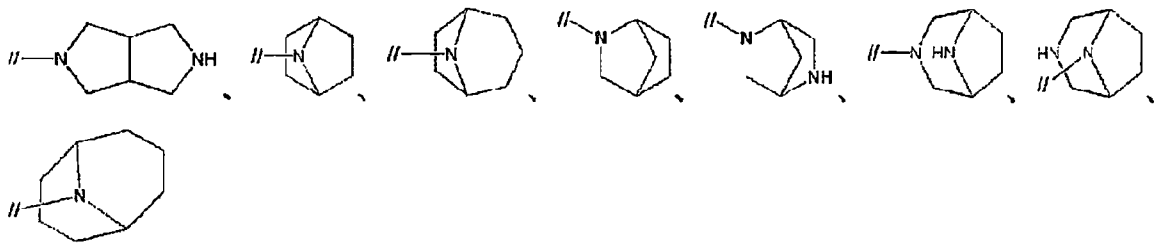
當m為2時，2個R₃可相同亦可相異，

當n為2~5時，2~5個R₄可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0155】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡啶基、二吡啶基、

【0156】[化學式32]



【0157】、2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、3,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,8-二氮雜螺[4.4]壬基、3,8-二氮雜螺[4.5]癸基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，且為單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，

R1為硝基或氰基，

R2為鹵素原子，

R3為胺基、甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基、二甲基胺基、環丁基胺基，或甲基，

R4為鹵素原子、硝基、氰基、羧基；亦可具有作為取代基之鹵素原子、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、(C1-C6烷基)胺甲醯基、(C1-C6烷基)羧基胺基、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羧基、C3-C7環烷基、羥基(C3-C7環烷基)基團或(C1-C6烷基)羧基氧基之C1-C8烷基、C2-C6烯

基；亦可具有作為取代基之羥基或單環且為5~10員環的不飽和羥基之C1-C6烷氧基；亦可具有作為取代基之羥基、羥基(C1-C4烷基)基團、(C1-C4烷氧基)(C1-C4烷基)基團、羥基(C3-C7環烷基)基團或(C6-C14芳香族羥)取代胺甲醯基之C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基；或是亦可具有作為取代基之C1-C6烷基之胺甲醯基，

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R5、R6中之至少1者為氫原子，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n為0~5之整數，

當l為2時，2個R2可相同亦可相異，

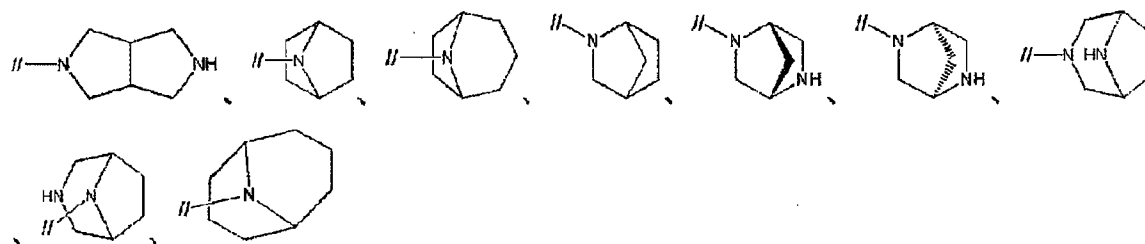
當m為2時，2個R3可相同亦可相異，

當n為2~5時，2~5個R4可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0158】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、二吡啶基、

【0159】[化學式33]



【0160】、2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、3,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,8-二氮雜螺[4.4]壬基、3,8-二氮雜螺[4.5]癸基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，

環B為苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、吡啶啉基、2-側氧基-吡啶啉基、吡啶基、苯并咪啶基、苯并異噁啶基、苯并噻啶基、苯并三啶基、咪啶并吡啶基、噻啶基、異噻啶基、噻噁啶基、噻啶基、呋喃基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁啶基、1,3-二氫異苯并呋喃基、二氫苯并氧氮雜芑基、苯并二噁啶基、二氫苯并二噁啶基，或2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻啶基，

R1為硝基或氰基，

R2為氟原子，

該R2在苯基上相對於R1存在於鄰位，

R3為胺基、甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基、二甲基胺基、環丁基胺基，或甲基(當R3存在有複數個時，該等R3可相同亦可相異)，

R4為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、胺基乙基、羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基、羥基二甲基乙基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、羧基甲基、胺甲醯基甲基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、乙醯基胺基乙基、甲氧

基乙基、經基環丙基甲基、經基環丙基乙基、經基環丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、異丁烯基、甲氧基、經基丙氧基、環丙基、經基甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、經基環丙基環丙基、苯基胺甲醯基環丙基、苯甲基氧基、二甲基胺基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基，或二甲基胺甲醯基，

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R5、R6中之至少1者為氫原子，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n表示0~3之整數，

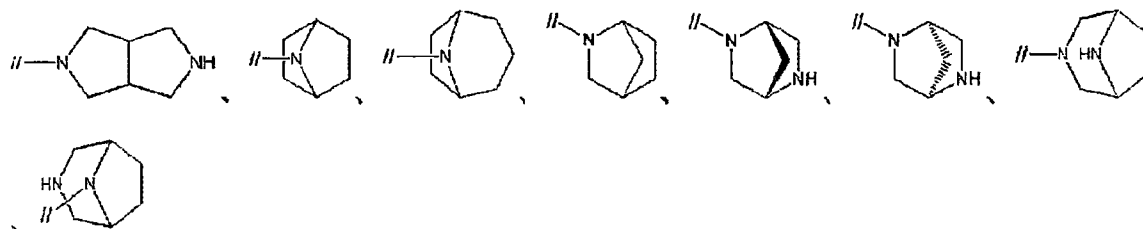
當m為2時，2個R3可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R4可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0161】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、哌啉基、吡啶基、二吡啶基、

【0162】[化學式34]



【0163】、2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，

環B為苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑基、1,3-二氫異苯并呋喃基、二氫苯并氧氮雜芑基，或2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑基，

R1為氰基，

R2為氟原子，

該R2在苯基上相對於R1存在於鄰位，

R3為胺基、甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基、二甲基胺基、環丁基胺基，或甲基(當R3存在有複數個時，該等R3可相同亦可相異)，

R4為氟原子、氯原子、溴原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、第三丁基、二氟甲基、羥基乙基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、胺甲醯基甲基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、甲氧基乙基、羥基環丙基甲基、羥基環丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、甲氧基、環丙基、羥基甲基環丙基、二甲基胺基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基，或二甲基胺甲醯基，

R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基或硫酮基，

當R5及R6相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R5、R6中之至少1者為氫原子，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n表示0~3之整數，

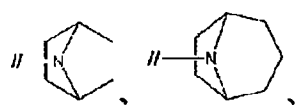
當m為2時，2個R₃可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R₄可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0164】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、

【0165】[化學式35]



【0166】或2,8-二氮雜螺[3.5]壬基，

環B為苯基、吡啶基、吡嗪基、苯并異噁唑基，或苯并三唑基，

R₁為氰基，

R₂為氟原子，

該R₂在苯基上相對於R₁存在於鄰位，

R₃為胺基，或甲基(當R₃存在有複數個時，該等R₃可相同亦可相異)、

R₄為氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、二氟甲基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、甲氧基乙基、羥基環丁基甲基，或環丙基，

R₅及R₆為氫原子，又或者亦可R₅與R₆一起形成側氧基，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n表示0~3之整數，

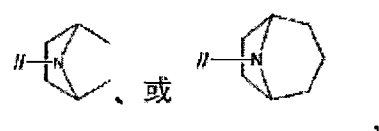
當m為2時，2個R₃可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R₄可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0167】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、

【0168】[化學式36]



【0169】環B為苯基、吡啶基、吡嗪基、苯并異噁唑基，或苯并三唑基，

R₁為氰基，

R₂為氟原子，

該R₂在苯基上相對於R₁存在於鄰位，

R₃為胺基(當R₃存在有複數個時，該等R₃可相同亦可相異)，

R₄為氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、二氟甲基、羥基甲基丙基、羥基乙基丁基，或羥基環丁基甲基，

R₅及R₆為氫原子，又或者亦可R₅與R₆一起形成側氧基，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n表示0~3之整數，

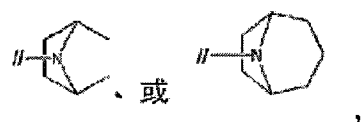
當m為2時，2個R₃可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R₄可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0170】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、

【0171】[化學式37]



【0172】環B為苯環，或苯并三唑基，

R1為氰基，

R2為氟原子，

該R2在苯基上相對於R1存在於鄰位，

R3為胺基(當R3存在有複數個時，該等R3可相同亦可相異)，

R4為氟原子、溴原子、羥基甲基丙基，或羥基乙基丁基，

R5及R6為氫原子，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n表示0~3之整數，

當m為2時，2個R3可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R4可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0173】在本發明之1態樣中，通式(I)表示的聯苯化合物較佳為在式(I)中，環A為單環、或橋聯環的4~8員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子來作為雜原子，

環B為單環之5~8員環的不飽和烴基，或具有1~4個之氮原子來作為雜原子，且為二環的8~14員環之不飽和雜環基，

R1為氰基，

R2為鹵素原子，

R3為胺基，

R4為鹵素原子，或亦可具有羥基作為取代基的C1-C8烷基。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異，

R5及R6表示氫原子，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n為0~3之整數，

當l為2時，2個R2可相同亦可相異，

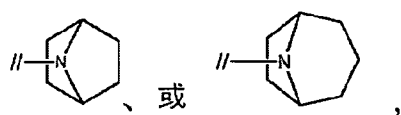
當m為2時，2個R3可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R4可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0174】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、

【0175】[化學式38]



【0176】環B為苯環，或苯并三唑基，

R1為氰基，

R2為鹵素原子，

R3為胺基，

R4為鹵素原子，或亦可具有羥基作為取代基的C1-C8烷基。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異，

R5及R6表示氫原子，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基，

l為0~2之整數，

m為0~2之整數，

n為0~3之整數，

當l為2時，2個R2可相同亦可相異，

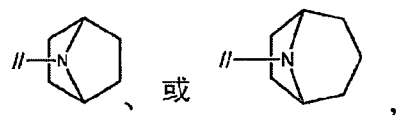
當m為2時，2個R3可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R4可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0177】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、

【0178】[化學式39]



【0179】環B為苯環，或苯并三唑基，

R1為氰基，

R2為氟原子，

R3為胺基，

R4為氟原子、溴原子、或羥基(C1-C8烷基)基團。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異，

R5及R6表示氫原子，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基，

l為0~2之整數，

m為0~1之整數，

n為0~3之整數，

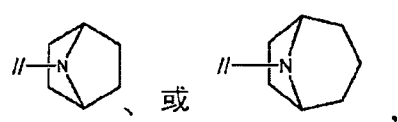
當l為2時，2個R2可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R4可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0180】又更佳地，在式(I)中，環A為吡咯啉基、

【0181】[化學式40]



【0182】環B為苯環，或苯并三唑基，

R1為氰基，

R2為氟原子，

R3為胺基，

R4為氟原子、溴原子、羥基甲基丙基，或羥基乙基丁基。當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異，

R5及R6表示氫原子，又或者亦可R5與R6一起形成側氧基，

l為0~2之整數，

m為0~1之整數，

n為0~3之整數，

當l為2時，2個R2可相同亦可相異，

當n為2~3時，2~3個R4可相同亦可相異，

之化合物或其鹽。

【0183】本發明中具體的聯苯化合物雖可例示藉後述實施例來製造的實施例化合物1~實施例化合物295，但不限定於其等。

【0184】適合之聯苯化合物可例示如下者：

4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈；

4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈；

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-B；

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-B；

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X；

5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X；

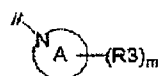
5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X。

【0185】接下來，針對與本發明有關的化合物之製造法進行說明。

【0186】通式(I)表示的聯苯化合物可例如藉由下述之製造法或實施例所示方法等來製造。但是，通式(I)表示的聯苯化合物之製造法並不限定於該等反應例。

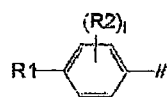
[在步驟1~9中，式中，L1、L2及L3分別獨立表示脫離基或是NH₂或OH，W表示羥基、C1-C6烷氧基，或

【0187】[化學式41]



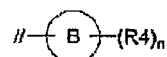
【0188】，Q1表示L1或

【0189】[化學式42]



【0190】，Q2表示L2或

【0191】[化學式43]

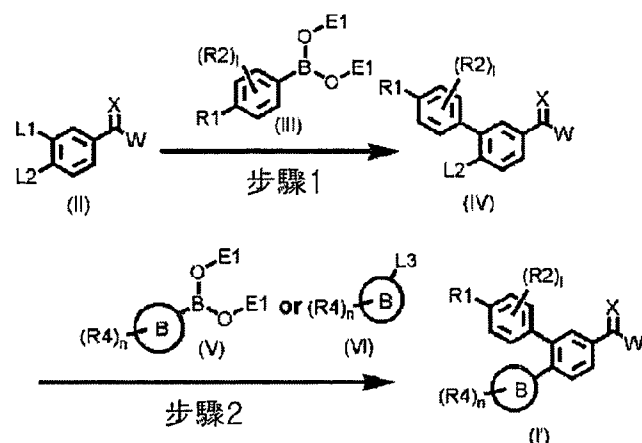


【0192】，X表示氧原子或硫原子，E1表示氫或亦可具有取代基的C1~C6烷基，當E1為亦可具有取代基的C1~C6烷基時，亦可與BOO一起形成環，環A、環B、

R1、R2、R3、R4、R5、R6、l、m及n係與前述同義。

又，R5a表示C1-C6烷基。]

【0193】[化學式44]



【0194】(步驟1) 鈴木反應

本步驟係使用通式(II)所表示的化合物，藉由鈴木反應來製造通式(IV)所表示的化合物的方法。

【0195】本步驟可以通常眾所皆知的方法(例如，Chemical Reviews, Vol.95, p.2457, 1995)為準來進行。關於取代基之保護、保護基之去除及變換以及脫離基L1、L2及L3之變換，可適當地進行。

【0196】L1、L2及L3所表示的脫離基可舉例如：氯原子、溴原子或碘原子等之鹵素原子、三氟甲基磺醯氧基、對甲苯基磺醯氧基等之有機磺醯氧基等。

【0197】芳香族硼酸(aromatic boronic acid)或芳香族硼酸(aromatic boronic acid)酯(III)之使用量，相對於通式(II)所表示的化合物1莫耳，可使用0.5~10莫耳，且較佳為0.8~3莫耳。

【0198】過渡金屬催化劑可舉例如：乙酸鈮、肆(三苯基膦)鈮、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈮(II)二氯化物、雙(二亞苯甲基丙酮)二鈮(0)、參(亞苯甲基丙酮)二鈮(0)等之鈮催化劑、氯化鎳等之鎳催化劑等。

【0199】亦可因應需要添加配位子來使用。

配位子可列舉：三苯基膦、三環己基膦、(二苯基膦基)二茂鐵、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、Silica-SMAP等。過渡金屬催化劑之使用量雖依催化劑之種類而異，但相對於通式(II)所表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~1莫耳，且較佳為0.01~0.5莫耳、配位子之使用量，相對於通式(II)所表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，且較佳為0.01~2莫耳。

【0200】鹼可舉例如：三乙基胺等之有機胺類、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鈉、磷酸三鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等之鹼金屬鹽、甲氧化鈉、乙氧化鈉、第三丁氧基化鈉、第三丁氧化鉀等之鹼金屬烷氧化物等。鹼之使用量，相對於通式(II)所表示的化合物1莫耳，通常為0.1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。

【0201】溶劑只要是不會對反應造成不良影響者即可，且可舉例如：甲苯、乙腈、1,2-二甲氧乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙醇、N,N-二甲基甲醯胺、水或者其等之混合溶劑等。反應時間為0.1~7日，且較佳為0.5~24小時。反應溫度係0℃~溶劑之沸騰溫度，且較佳為20℃~160℃。

【0202】如此進行而得到的通式(IV)所表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下一步驟。

【0203】又，亦可事先進行使通式(II)所表示的化合物，與後述(步驟2)相同地與通式(V)或(VI)所表示的化合物反應，而將L2變換成

【0204】[化學式45]



【0205】的反應。

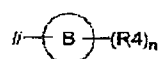
【0206】(步驟2) 鈴木反應

本步驟係使用通式(IV)所表示的化合物，藉由鈴木反應來製造通式(I')所表示的化合物的方法。

【0207】本步驟可與(步驟1)之方法相同地進行。

當L2(當事先進行將L2變換成

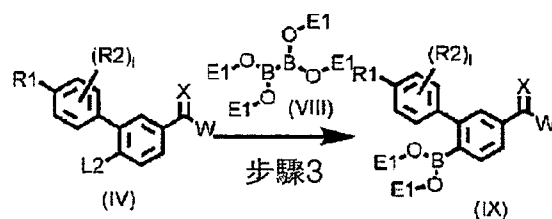
【0208】[化學式46]



【0209】之反應時，係L1)為硼酸，或硼酸酯衍生物時，於反應中使用化合物(VI)。

【0210】(VI)之L3係與(步驟1)之L1、L2相同，且(VI)之使用量，相對於通式(IV)所表示的化合物1莫耳，通常為1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。

【0211】[化學式47]



【0212】(步驟3) 硼酸酯化反應

本步驟係使用通式(IV)所表示的化合物及二硼烷化合物(VIII)，在過渡金屬催化劑、鹼存在下，藉由亦可因應需要添加配位子的硼酸酯化反應來製造將通式(IX)所表示的L2變換成硼酸酯而成之化合物的方法。

【0213】二硼烷化合物(VIII)之使用量，相對於通式(IV)所表示的化合物1莫耳，可使用1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。

【0214】過渡金屬催化劑可與步驟1的情況相同地使用。

【0215】鹼除了步驟1的情況之外，還可使用乙酸鉀、乙酸鈉等。

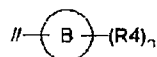
【0216】配位子可與步驟1的情況相同地使用，且較佳為Silica-SMAP。

【0217】溶劑可與步驟1的情況相同地使用。

【0218】反應溫度通常為0~200℃，且較佳為50~160℃。反應時間通常為5分~3日，且較佳為5分~10小時。

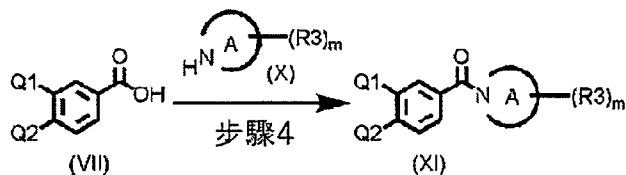
【0219】亦可在本步驟3之前，對通式(II)所表示的化合物預先導入

【0220】[化學式48]



【0221】並藉由與該步驟3相同的操作於其上對L1進行硼酸酯化反應。

【0222】[化學式49]



【0223】(步驟4) 醯胺化反應

本步驟係使用通式(VII)所表示的羧酸化合物及通式(X)所表示的胺化合物及縮合劑，藉由醯胺化反應而製造通式(XI)所表示的化合物的方法。

【0224】胺化合物(X)之使用量，相對於通式(VII)所表示的化合物1莫耳，可使用0.5~10莫耳，且較佳為0.8~5莫耳。

【0225】縮合劑可舉例如：苯并三唑-1-基氧基-參二甲基胺基磷鹽、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎢氯化物、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺與1-羥基苯并三唑之組合、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎢 六氟磷酸鹽等。其添加量相對於通式(VII)所表示的化合物1莫耳，為1~100莫耳，且較佳為1~5莫耳。

【0226】又，前述反應可因應需要添加鹼。鹼可舉例如：三乙基胺、二異丙基乙基胺、吡啶等之有機鹼，或

碳酸鉀等之無機鹼。其添加量相對於通式(VII)所表示的化合物1莫耳，為1~100莫耳，且較佳為1~10莫耳。

【0227】溶劑只要是不會對反應產生阻障者就無特別限定，但可舉例如：甲苯、氯仿、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉-2-酮等或其混合溶劑等。

【0228】反應溫度通常為-78~200℃，且較佳為0~50℃。反應時間通常為5分~3日，且較佳為5分~10小時。

【0229】如此進行而得到的通式(XI)所表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下一步驟。

【0230】[化學式50]



【0231】(步驟5) 硫化反應

本步驟係藉由利用通式(XI)所表示的化合物與硫化試劑之反應來製造通式(XII)所表示的硫醯胺化合物的方法。

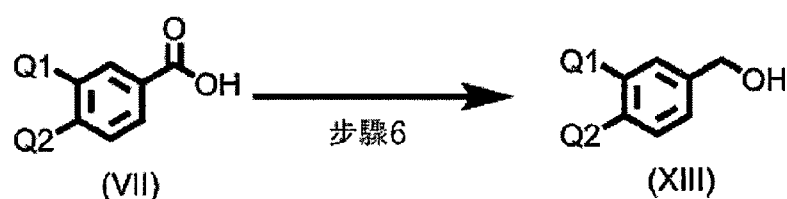
【0232】硫化試劑可舉例如勞森試劑(Lawesson's reagent)等。其添加量相對於通式(XI)所表示的化合物1莫耳，為1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。

【0233】溶劑可與步驟1的情況相同地使用。

【0234】反應溫度通常為0~200℃，且較佳為0~100℃。反應時間通常為5分~3日，且較佳為5分~10小時。

【0235】如此進行而得到的通式(XII)所表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下一步驟。

【0236】[化學式51]



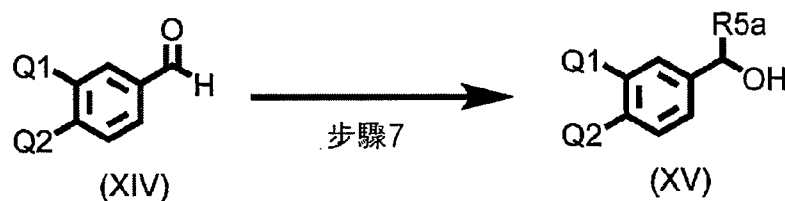
【0237】(步驟6) 往1級醇之還元反應

本步驟是藉由使用通式(VII)表示的羧酸化合物與還原劑之反應來製造1級醇化合物(XIII)的方法。還原劑可舉例如硼烷、鋁氫化鋰等。又，亦可舉在系統中形成活性酯後的硼氫化鈉、硼氫化鋰等。活性酯化劑可舉與HATU、HOBT一起使用之WSC·HCl等。還原劑之添加量相對於通式(VII)所表示的化合物1莫耳，為1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。活性酯化劑之添加量相對於通式(VII)所表示的化合物1莫耳，為1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。溶劑可與步驟1的情況相同地使用。反應溫度通常為0~200℃，且較佳為0~100℃。反應時間通常為5分~3日，且較佳為5分~10小時。

【0238】如此進行而得到的通式(XIII)所表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃

縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下一步驟。

【0239】[化學式52]



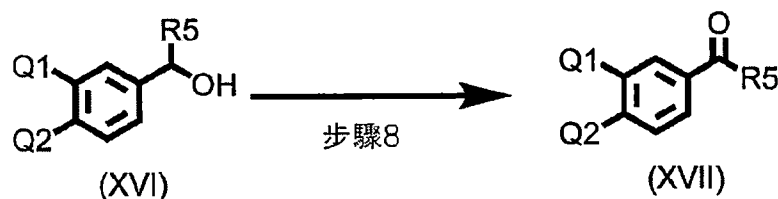
【0240】(步驟7) 烷基化反應

本步驟是藉由使用通式(XIV)表示的醛化合物與烷基金屬試劑之反應來製造2級醇化合物(XV)之方法。

烷基金屬試劑可舉例如烷基鋰、烷基鎂試劑等。烷基金屬試劑之添加量相對於通式(XIV)所表示的化合物1莫耳，為1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。溶劑可與步驟5的情況相同地使用。反應溫度通常為-78~200℃，且較佳為-78~0℃。反應時間通常為5分~3日，且較佳為5分~10小時。

【0241】如此進行而得到的通式(XV)所表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下一步驟。

【0242】[化學式53]

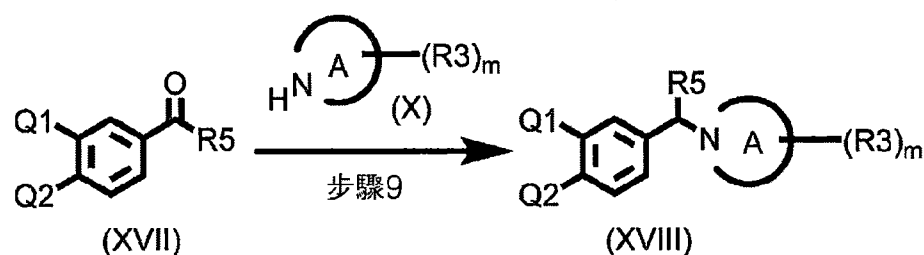


【0243】(步驟8) 往醛或酮之氧化反應

本步驟是使用通式(XVI)表示的醇化合物與氧化劑，製造通式(XVII)表示的醛或酮化合物的方法。

【0244】氧化劑可舉例如二氧化錳、過釷酸四丙銨、三氧化硫吡啶錯合物、戴斯-馬丁過碘烷(NESS-MARTIN periodinane)，氯鉻酸吡啶鎊等。氧化劑之添加量相對於通式(XVI)所表示的化合物1莫耳，為1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。溶劑可與步驟5的情況相同地使用。反應溫度通常為-78~200℃，且較佳為0~100℃。反應時間通常為5分~3日，且較佳為5分~10小時。如此進行而得到的通式(XVII)所表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下一步驟。

【0245】[化學式54]



【0246】(步驟9) 還元的胺基化反應

本步驟是對通式(XVII)表示的醛或酮化合物使用通式(X)表示的胺基化合物及還原劑來製造通式(XVIII)表示的化合物之方法。

【0247】還原劑可舉例如三乙醯氧基硼氫化鈉、氫

基硼氫化鈉、硼氫化鈉等。還原劑之添加量相對於通式(XVII)所表示的化合物1莫耳，為1~10莫耳，且較佳為1~5莫耳。

【0248】溶劑只要是不會對反應產生阻障者就無特別限定，但可舉例如：甲苯、氯仿、四氫呋喃、二氯甲烷、甲醇、乙醇等，或其等之混合溶劑等。

【0249】如此進行而得到的通式(XVIII)所表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下一步驟。

【0250】關於取代基W、X、脫離基L1、L2及L3之變換係可適當地進行。

【0251】步驟1~9任一者皆可適當地進行取代基之保護、保護基之去除及變換，例如胺基、亞胺基、羥基、羧基、羰基以及如醯胺基與吡啶般具有活性質子之官能基等，可在各製造法中適切的步驟中，使用經保護的試劑，或是依循通常方法，對該官能基導入保護基之後，去除該保護基。

【0252】「胺基或亞胺基的保護基」只要是有該機能者就無特別限定，但可列舉：例如苯甲基、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、二苯甲基、三苯甲基、異丙苯基等之芳烷基；例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、特戊醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基等之低級烷醯基；例如苯甲醯基；例如苯

基乙醯基、苯氧基乙醯基等之芳基烷醯基；例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙基氧基羰基、第三丁氧基羰基等之低級烷氧基羰基；例如對硝基苯甲基氧基羰基、苯乙基氧基羰基等之芳烷基氧基羰基；例如三甲基矽基、第三丁基二甲基矽基等之低級烷基矽基；例如四氫吡喃基；例如三甲基矽基乙氧基甲基；例如甲基磺醯基、乙基磺醯基、第三丁基磺醯基等之低級烷基磺醯基等；例如第三丁基亞磺醯基等之低級烷基亞磺醯基等；例如苯磺醯基、甲苯磺醯基等之芳基磺醯基等、例如鄰苯二甲醯亞胺基等之醯亞胺基，特別是以三氟乙醯基、乙醯基、第三丁氧基羰基、苯甲基氧基羰基、三甲基矽基乙氧基甲基、異丙苯基為佳。

【0253】「羟基的保護基」只要是有該機能者就無特別限定，但可列舉：例如甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基等之低級烷基；例如三甲基矽基、第三丁基二甲基矽基等之低級烷基矽基；例如甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基等之低級烷氧基甲基；例如四氫吡喃基；例如三甲基矽基乙氧基甲基；例如苯甲基、對甲氧基苯甲基、2,3-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、三苯甲基等之芳烷基；例如甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基等之醯基等，且特別是以甲基、甲氧基甲基、四氫吡喃基、三甲基矽基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽基、乙醯基為佳。

【0254】「羧基的保護基」只要是有該機能者就無特別限定，但可列舉：例如甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基等之低級烷基；例如2,2,2-三氯乙基等之鹵基低級

烷基；例如烯丙基等之低級烯基；例如三甲基矽基乙氧基甲基；例如苯甲基、對甲氧基苯甲基、對硝基苯甲基、二苯甲基、三苯甲基等之芳烷基等，且特別是以甲基、乙基、第三丁基、烯丙基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、三甲基矽基乙氧基甲基為佳。

【0255】「羰基的保護基」只要是有該機能者就無特別限定，但可列舉；但可舉例如：乙二醇縮酮、三亞甲基縮酮、二甲基縮酮、乙二醇縮醛、三亞甲基縮醛、二甲基縮醛等之縮酮、縮醛等。

【0256】「如醯胺基與吡啶般具有活性質子之官能基的保護基」只要是有該機能者就無特別限定，但可列舉；例如甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基等之低級烷基；例如三甲基矽基、第三丁基二甲基矽基等之低級烷基矽基；例如甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基等之低級烷氧基甲基；例如四氫吡喃基；例如三甲基矽基乙氧基甲基；例如苯甲基、對甲氧基苯甲基、2,3-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、三苯甲基等之芳烷基；例如甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基等之醯基等，且特別是以甲基、甲氧基甲基、四氫吡喃基、三甲基矽基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽基、乙醯基為佳。

【0257】保護基的去除法雖依該保護基的種類及目的化合物之穩定性等而異，但可依據例如文獻記載的方法(參照Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，T. W. Greene著，John Wiley & Sons公司，1999年)或

以其為準的方法，例如使用酸或鹼之加溶劑分解，亦即例如使0.01莫耳至大過量之酸，且較佳為三氟乙酸、甲酸、鹽酸等，或等莫耳至大過量之鹼，且較佳為氫氧化鉀、氫氧化鈣等作用的方法；藉由使用氫化金屬錯合物等之化學還原或使用鈀-碳催化劑、雷尼鎳催化劑等之接觸還原等來進行。

【0258】通式(I)表示的聯苯化合物可利用通常之分離手段容易的分離純化。如此的手段可例示如溶劑萃取、再結晶、分餾用逆相高速液體層析法、管柱層析法、分餾薄層層析法等。

【0259】通式(I)表示的聯苯化合物，在具有光學異構物、立體異構物、轉動異構物、互變異構物等之異構物時，只要未特別記明，則任何異構物、任何混合物皆包括在該化合物中。例如，當通式(I)表示的聯苯化合物存在有光學異構物時，只要未特別記明，從外消旋體離析出來的光學異構物亦包括在該化合物中。該等異構物可藉由本身已眾所皆知的合成手法、分離手法(濃縮、溶劑萃取、管柱層析法、再結晶等)分別以單一化合物的形式獲得。

【0260】如上述般，只要未特別記明，通式(I)表示的聯苯化合物包含各鏡像異構物及其等之混合物任一者。又，通式(I)表示的聯苯化合物亦可為R體及S體之混合物，R體在90%以上者、在95%以上者、在99%以上者，S體在90%以上者、在95%以上者、在99%以上者等。

【0261】光學離析的方法可舉例如：使光學離析劑

對通式(I)表示的聯苯化合物作用而形成鹽，利用所得到的鹽的溶解度差等而離析其中一鏡像異構物之非鏡像異構物法；在外消旋體的過飽和溶液中，添加作為結晶種之其中一鏡像異構物之優先結晶法；使用掌性管柱之HPLC等管柱層析法等。非鏡像異構物法中可使用的光學離析劑可從例如以下適當地選擇：酒石酸、蘋果酸、乳酸、杏仁酸、10-樟腦磺酸、其等之衍生物等之酸性離析劑；馬錢子鹼、番木鱉鹼、奎寧等之生物鹼化合物、胺基酸衍生物、辛可尼汀(cinchonidine)、 α -甲基苯甲胺等之鹼性離析劑。又，不僅在以各鏡像異構物之混合物的形式得到通式(I)表示的聯苯化合物之後如前述般進行光學離析之方法，亦可藉由僅使用經前述方法等進行光學離析而得之鏡像異構物的其中一者來作為通式(I)表示的聯苯化合物之合成原料，來僅得到通式(I)表示的聯苯化合物中的鏡像異構物之其中一者。又，得到作為前述通式(I)表示的聯苯化合物或其原料化合物之鏡像異構物之其中一者的方法，亦可列舉在產生不對稱碳之反應步驟中，藉由調整催化劑等之反應條件來優先得得到鏡像異構物之其中一者般的方法等。

【0262】通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽亦可為結晶，且結晶形不論為單一或多形混合物皆包括在該化合物或其鹽中。結晶可適用本身已眾所皆知的結晶化法，藉由結晶化而製造。通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽可為溶劑合物(例如，水合物等)，亦可為非溶劑合物，任一者皆

包括在通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽中。以同位素(例如， ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等標定的化合物亦包括在通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽中。

【0263】通式(I)表示的聯苯化合物或其製造中間產物中之鹽意指用於有機化學領域中的慣用者。鹽較佳為藥學上容許的鹽。可舉例如：在具有羧基時於該羧基上的鹼加成鹽，或是在具有胺基或鹼性的雜環烷基時於該胺基或鹼性雜環烷基上的酸加成鹽之鹽類。

【0264】該鹼加成鹽可列舉：例如鈉鹽、鉀鹽等之鹼金屬鹽；例如鈣鹽、鎂鹽等之鹼土類金屬鹽；例如銨鹽；例如三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普羅卡因(Procaine)鹽、N,N'-二苯甲基乙二胺鹽等之有機胺鹽等。

【0265】該酸加成鹽可列舉：例如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、過氯酸鹽等之無機酸鹽；例如乙酸鹽、甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、三氟乙酸鹽等之有機酸鹽；例如甲烷磺酸鹽、羧基乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等之磺酸鹽等。

【0266】通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽由於其優異LSD1抑制活性，作為用來預防或治療與LSD1相關的疾病之醫藥，較佳為作為用來治療之醫藥，係十分有用。

【0267】透過組合使用通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽與其他抗腫瘤劑，抗腫瘤效果會增強。通式(I)表示

的聯苯化合物或其鹽與其他抗腫瘤劑之組合，可為1個製劑型態(亦即，摻合劑)，亦可為各別2個以上之製劑型態的併用投予。

【0268】本發明中的抗腫瘤效果可例如作成腫瘤體積之減少、腫瘤成長之停滯或生存期間之延長等來評價。

【0269】在一個實施形態中，提供一種將通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽、與其他抗腫瘤劑組合而成的抗腫瘤劑。又，在其他實施形態中，提供一種其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果增強劑，其以通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽作為有效成分。

【0270】其他抗腫瘤劑並無特別限制，可舉例如代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、分子標的藥、鉑系藥劑、植物生物鹼藥劑。

【0271】代謝拮抗劑可舉5-氟脲嘧啶(5-FU)、5-氟-2'-去氧尿苷(FdUrd)、替加氟、替加氟·脲嘧啶劑摻合劑(例：UFT)、替加氟·吉美嘧啶·奧提若希劑摻合劑(例：TS-1)、培美曲塞(Pemetrexed)、三氟胸苷、三氟胸苷·替比拉西(Tipirasil)鹽酸鹽劑摻合劑(例：LONSURF)、吉西他濱、卡培他濱(Capecitabine)、奈拉濱(Nelarabine)、克羅拉濱、阿糖胞苷、DNA甲基化抑制劑(氮雜胞苷、地西他濱、烏地西他濱等)等，且宜為阿糖胞苷、或氮雜胞苷、地西他濱、烏地西他濱等DNA甲基化抑制劑，較佳為阿糖胞苷、氮雜胞苷、地西他濱、或烏地西他濱。

【0272】抗腫瘤性抗生素可舉道諾黴素、阿黴素(Doxorubicin)、氨柔比星(Amrubicin)、艾達黴素、泛艾黴素等蒽環系(anthracyclines)抗腫瘤性抗生素，絲裂黴素C、博來黴素等，且宜為蒽環系抗腫瘤性抗生素，較佳為道諾黴素。

【0273】分子標的藥可舉例如全反式維甲酸或其衍生物、人類MDM2(mouse double minute 2)(HDM2；human double minute 2)抑制劑、或HDAC抑制劑。

【0274】全反式維甲酸或其衍生物宜為維A酸(ATRA)、或他米巴羅汀(Tamibarotene)，較佳為維A酸(ATRA)。

【0275】人類MDM2(HDM2)抑制劑宜為RG7388(RO5503781)、AMG-232、DS-3032b、RG7112(RO5045337)、SAR405838、或MK-8242，較佳為RG7388。

【0276】HDAC抑制劑可舉伏立諾他(Vorinostat)、帕比司他、羅米地辛(Romidepsin)、貝利司他(belinostat)等。

【0277】分子標的藥宜為全反式維甲酸或其衍生物、人類MDM2(HDM2)抑制劑、或若しくはHDAC抑制藥，較佳為維A酸(ATRA)、或RG7388。

【0278】鉑系藥劑可舉奧沙利鉑、卡鉑、順鉑、奈達鉑(Nedaplatin)等，且宜為卡鉑、或順鉑。

【0279】植物生物鹼藥劑可舉紫杉醇、歐洲紫杉醇

(Docetaxel)、長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(Vinorelbine)、艾日布林(Eribulin)等微管抑制藥、愛萊諾迪肯(SN-38)、諾吉替康(Nogitecan)、依託泊苷等拓撲異構酶抑制藥，且宜為紫杉醇、歐洲紫杉醇(Docetaxel)等紫杉烷系微管抑制藥，或愛萊諾迪肯(SN-38)、諾吉替康、依託泊苷等拓撲異構酶抑制藥，較佳為紫杉醇、愛萊諾迪肯(SN-38)、或依託泊苷。

【0280】其他抗腫瘤劑宜為代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、分子標的藥、鉑系藥劑、或植物生物鹼藥劑，較佳為代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、全反式維甲酸或其衍生物、人類MDM2(HDM2)抑制劑、HDAC抑制劑、鉑系藥劑、或植物生物鹼藥劑，較佳為代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、全反式維甲酸或其衍生物、人類MDM2(HDM2)抑制劑、鉑系藥劑、或植物生物鹼藥劑，較佳為代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、全反式維甲酸或其衍生物、人類MDM2(HDM2)抑制劑、鉑系藥劑、拓撲異構酶抑制藥、或紫杉烷系微管抑制藥，較佳為阿糖胞苷、DNA甲基化抑制劑、蔥環系抗腫瘤性抗生素、全反式維甲酸或其衍生物、鉑系藥劑、拓撲異構酶抑制藥、或紫杉烷系微管抑制藥，較佳為阿糖胞苷、氮雜胞苷、地西他濱、烏地西他濱、道諾黴素、維A酸(ATRA)、RG7388、卡鉑、順鉑、紫杉醇、愛萊諾迪肯(SN-38)、或依託泊苷。

【0281】本發明中作為對象之腫瘤，只要在能達到

抗腫瘤效果之增強效果的範圍，並無特別限制，宜為通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽會發揮抗腫瘤效果之腫瘤，較佳為與LSD1有關的惡性腫瘤。

【0282】在此，「與LSD1有關的惡性腫瘤」可舉因缺失、抑止及/或抑制LSD1之機能，而降低發病率，減輕、和緩症狀，及/或痊癒之惡性腫瘤。成為對象的惡性腫瘤雖無特別限制，但可舉例如：頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、膽囊/膽管癌、膽道癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、骨/軟組織腫瘤、白血病、骨髓增生異常症候群、慢性骨髓增殖性疾病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、皮膚癌、腦腫瘤、中皮瘤等。較佳可舉肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌等)、白血病、骨髓增生異常症候群。

【0283】在將聯苯化合物或其鹽及其他抗腫瘤劑使用來作為醫藥時，可因應需要來摻合藥學載劑，並可因應預防或治療目的來採用1個或複數個投予形態。該形態為可例如口服劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼片劑等任一者即可。在聯苯化合物或其鹽之情況，宜為口服劑。該等投予形態分別可藉由習於此藝者所眾所皆知慣用的製劑方法來製造。

【0284】通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽、及其他抗腫瘤劑之投予時程可在達成抗腫瘤效果之增強效果的範圍適宜選擇，且各有效成分可同時或隔著間隔個別投予。

個別投予時，何者先投皆無妨。

【0285】通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽、及其他抗腫瘤劑，基於各有效成分之投予形態或投予時程，可將各有效成分分成複數個劑形來製劑化，亦可整合成一個劑形來製劑化(亦即，作為摻合劑來製劑化)。又，可將各製劑整合到適合併用的1個封包來製造販賣，又，亦可將各製劑分開到個別封包來製造販賣。

【0286】藥學載劑可使用作為製劑素材所慣用的各種有機或是無機載劑物質，而作為固形製劑中的賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、塗布劑；液狀製劑中的溶劑、助溶劑、懸浮化劑、等張化劑、pH調整劑/緩衝劑、無痛劑等來摻合。又，亦可因應需要來使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、口味調節/氣味改善劑、穩定劑等之製劑添加物。

【0287】在調製口服用固形製劑時，可使用賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、口味調節/氣味改善劑等，並依據通常方法製造錠劑、塗覆錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

【0288】賦形劑可列舉：乳糖、白糖、D-甘露糖醇、葡萄糖、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、微結晶纖維素、無水矽酸等。結合劑可列舉：水、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、單糖漿、葡萄糖液、 α -澱粉液、明膠液、D-甘露糖醇、羧基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基澱粉、甲基纖維素、乙基纖維素、蟲膠、磷酸鈣、聚乙烯吡咯啉酮

等。崩解劑可列舉：乾燥澱粉、褐藻酸鈉、洋菜粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、乳糖等。潤滑劑可列舉：純化滑石、硬脂酸鹽鈉、硬脂酸鎂、硼砂、聚乙二醇等。著色劑可列舉：氧化鈦、氧化鐵等。口味調節/氣味改善劑可列舉：白糖、橙皮、檸檬酸、酒石酸等。

【0289】在調製口服用液體製劑時，可使用口味調節劑、緩衝劑、穩定劑、氣味改善劑等，並藉由通常方法來製造內服液劑、劑糖漿劑、劑酏劑等。

【0290】口味調節/氣味改善劑可為前述所列舉者；緩衝劑可列舉檸檬酸鈉等；穩定劑則可列舉黃蓍樹膠、阿拉伯膠、明膠等。依需要，亦可施以腸溶性塗層，或這在以效果持續為目的時，藉由所眾所皆知的方法對口服製劑施以塗布。如此的塗布劑可列舉：羥基丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚氧基乙二醇、Tween 80(註冊商標)等。

【0291】在調製注射劑時，可使用pH調節劑、緩衝劑、穩定劑、等張化劑、局部麻醉劑等，並依據通常方法製造皮下、肌肉內及靜脈內用注射劑。

【0292】pH調節劑及緩衝劑可列舉：檸檬酸鈉、乙酸鈉、磷酸鈉等。穩定劑可列舉：偏亞硫酸氫鈉、EDTA、硫乙二醇酸、硫乳酸等。局部麻醉劑可列舉：鹽酸普羅卡因(procaine hydrochloride)、鹽酸利度卡因(lidocaine hydrochloride)等。等張化劑可列舉：氯化

鈉、葡萄糖、D-甘露糖醇、甘油等。

【0293】此外，其他抗腫瘤劑之製劑亦包含該等之 DDS(Drug Delivery System)製劑。例如，「紫杉醇」包含白蛋白懸濁型紫杉醇(例：Abraxane)及紫杉醇微粒(micelle)(例：NK105)等，「順鉑」包含順鉑微粒(例：NC-6004)等。

【0294】於前述各投予單位形態中應摻合之聯苯化合物的量，雖係依擬適用其之患者的症狀，或其劑型等而非一定，但一般在每投予單位形態，希望於口服劑中設為0.05~1000mg，於注射劑中設為0.01~500mg，於栓劑中設為1~1000mg。

【0295】又，具有前述投予形態之聯苯化合物的每1日的投予量，雖依患者之症狀、體重、年齡、性別等而異而無法一概地決定，但聯苯化合物可設定成通常成人(體重 50 kg) 每 1 日 為 0.05~5000mg，且較佳為 0.1~1000mg，且較佳係將其以1日1次或分成2~3次左右來投予。

【0296】實施例

以下雖舉實施例來更為具體地說明本發明，但本發明當不因其等而受到任何限定。雖藉由實施例而充分地說明本發明，但習於此藝者當可理解各種變更或修飾皆可行。因此，只要如此的變更或修飾並未逸脫本發明之範圍時，其等皆包含在本發明中。

【0297】實施例所使用的各種試劑，只要無特別記

載就是使用市售品。矽膠管柱層析法係使用Biotage製SNAP-ULTRA(註冊商標)Silica預充填管柱，或者鹼性矽膠管柱層析法係使用Biotage製KP-NH(註冊商標)預充填管柱。NMR光譜係使用AL400(400MHz；日本電子(JEOL))、Mercury 400(400MHz；Agilent Technologies)或500MHz Bruker AVANCE III HD NMR Spectrometer (500MHz；BURKER)型光譜儀，當在氘化溶劑中包含四甲基矽烷時，係使用四甲基矽烷作為內部基準，除此以外的情況則是使用NMR溶劑作為內部基準來進行測量，並以ppm表示全 δ 值。微波反應係使用Biotage公司製Initiator來進行。

【0298】又，LCMS光譜係使用Waters製ACQUITY SQD(四極型)並以下述條件測量。

管柱：Waters製ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 μ m

MS檢測：ESI positive

UV檢測：254及280nm

管柱流速：0.5mL/min

移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注射量：1 μ L

增減率 (table 1)

時間(分)	水	乙腈
0	95	5
0.1	95	5

2.1 5 95

3.0 停止

【0299】又，逆相分餾HPLC純化使用GILSON公司製分餾系統且以下述條件實施。

管柱：Waters製 Xselect CSH Prep C18 5 μ m OBD
(19×50mm)+(19×100mm)

UV檢測：254nm

管柱流速：18mL/min

移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注射量：0.1-0.5mL

【0300】縮寫的意義係如以下所示。

【0301】s：單峰

d：雙峰

t：三峰

q：四峰

dd：雙重 雙峰

dt：雙重 三峰

td：三重 雙峰

tt：三重 三峰

ddd：雙重 雙重 雙峰

ddt：雙重 雙重 三峰

dtd：雙重 三重 雙峰

tdd：三重 雙重 雙峰

m：多重峰

br：寬峰

brs：寬單峰

THF：四氫呋喃

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DME：1,2-二甲氧乙烷

DMSO：二甲基亞砜

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六脲鎗六氟磷酸鹽

TEA：三乙基胺

WSC HCl：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽

t-BuOH：第三丁醇

DMAP：N,N-二甲基胺基吡啶

Pd(PPh₃)₄：肆(三苯基膦)鈀(0)

Pd(dba)₂：雙(二亞苯甲基丙酮)鈀(0)

PCy₃：三環己基膦

TFA：三氟乙酸

Pd(OAc)₂：乙酸鈀

KOAc：乙酸鉀

PdCl₂(dppf)：[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物

PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂：[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物 二氯甲烷錯合物

DMEAD：二-2-甲氧基乙基偶氮二羧酸酯

PPh₃：三苯基膦

DMA：二甲基乙醯胺

MeMgBr：甲基溴化鎂

EtMgBr：乙基溴化鎂

MTBE：甲基第三丁基醚

DCM：二氯甲烷

Boc₂O：二碳酸二第三丁酯

NBS：N-溴琥珀醯亞胺

X-phos：2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

MeOH：甲醇

EtOH：乙醇

IPE：二異丙基醚

TBAF：四丁基氟化銨

Pd₂(dba)₃：參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)

PdCl₂(PPh₃)₂：氯化鈀雙三苯基膦

S-Phos：2-二環己基膦-2,6-二甲氧基聯苯

HOBt：1-羥基苯并三唑

Pd/C：碳載持鈀

NMP：N-甲基-2-吡咯啉酮。

【0302】實施例1 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)將3-溴-4-氯-苯甲酸 19g溶解於DMF 160mL中。於25℃添加DMAP 20g、WSC HCl 31g，接著添加t-BuOH 38mL並於室溫徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，以水、

飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 3-溴-4-氯-苯甲酸酯。

【0303】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 3-溴-4-氯-苯甲酸酯 1.3g溶解於1,4-二噁烷 8.7mL中。於室溫添加(4-氰基苯基)硼酸768mg、Pd(PPh₃)₄ 151mg、2M Na₂CO₃水溶液 5.4mL，於微波反應裝置中在120℃下攪拌反應液30分鐘。減壓濃縮反應液後，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酸酯。

【0304】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酸酯 1.1g溶解於1,4-二噁烷17mL中。於室溫添加對甲苯基硼酸 932mg、Pd(dba)₃ 157mg、磷酸三鉀 1.5g、1M PCy₃ THF溶液 0.57mL。於微波反應裝置中在160℃下攪拌反應液30分鐘。添加氯仿，濾別不溶物，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於TFA 2mL中。蒸餾去除溶劑。添加乙酸乙酯，並以水、飽和食鹽水依序洗淨。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑，而得到3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲酸。

【0305】(步驟4)將前述步驟3所得到的3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲酸 10mg、第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 6mg、HATU 24mg溶解於THF 0.5mL

中。於室溫添加TEA 0.013mL，於50℃徹夜攪拌。減壓濃縮反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0306】(步驟5)將前述步驟4所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0307】實施例2 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-硫代羰基]-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

將實施例1(步驟5)所得到的4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈 6mg溶解於THF 0.8mL中。於室溫添加LAWESSON'S REAGENT 3.8mg，於室溫攪拌30分鐘。添加氯仿，以碳酸氫鈉水分液，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0308】實施例3 4-[5-(4-胺基吡啶-1-羰基)-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例1(步驟3)所得到的3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲酸 20mg溶解於THF 1mL中。於室溫添加第三丁基 N-(4-吡啶基)胺甲酸酯 13mg、HATU 49mg、TEA 0.027mL，於50℃徹夜攪拌。減壓濃縮反應

液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[1-[3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]-4-哌啶基]胺甲酸酯。

(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[1-[3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]-4-哌啶基]胺甲酸酯 30mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0309】實施例4 4-[5-(2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧基)-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用第三丁基 2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-8-羧酸酯 鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0310】實施例5 4-[5-(2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-羧基)-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用第三丁基 2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0311】實施例6 4-[5-(3,8-二氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧基)-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用第三丁基 3,8-二氮雜螺[4.4]壬烷-8-羧酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0312】實施例7 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)將3-溴-4-氯-苯甲酸 500mg 溶解於DMA 5.3mL中。於室溫添加HATU 1g、TEA 0.59mL，接著添加第三丁基 N-[(3-外)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 480mg，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-外)-8-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0313】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 200mg 溶解於1,4-二噁烷2.3mL中。於室溫添加(4-氰基苯基)硼酸60mg、Pd(PPh₃)₄ 16mg、2M Na₂CO₃水溶液 1.1mL，於微波反應裝置中在120℃下攪拌反應液30分鐘。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0314】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 15mg 溶解於1,4-二噁烷0.322mL中。於室溫添加對甲苯基硼酸5.3mg、Pd(dba)₂ 0.93mg、1M PCy₃ THF 溶液 0.003mL、磷酸三鉀 21mg，於微波反應裝置中在160℃下攪拌反應液30分

鐘。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0315】(步驟4)將前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 15mg 溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0316】實施例8 4-[5-[(3S)-3-胺基-3-甲基-吡咯啉-1-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用第三丁基 N-[(3S)-3-甲基吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0317】實施例9 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(2-氯-4-甲基-苯基)苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)將3-溴-4-氯-苯甲酸 10g 溶解於DMA 85mL 中。於室溫添加HATU 24g、TEA 12mL，接著添加第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 8.7g，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-(3-溴-4-氯-苯甲醯基)吡咯啉-3-基]胺甲酸

酯。

【0318】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-(3-溴-4-氯-苯甲醯基)吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 2.2g 溶解於 1,4-二噁烷 13.6mL 中。於室溫添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲腈 1.5g、Pd(PPh₃)₄ 189mg、2M Na₂CO₃水溶液 6.8mL，於微波反應裝置中在120℃下攪拌反應液30分鐘。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0319】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 500mg 溶解於 1,4-二噁烷 9.8mL 中。於室溫添加 Pd(OAc)₂ 26mg、KOAc 346mg、雙(品納可基)二硼烷 (Bis(pinacolato)diboran) 596mg、Silica-SMAP(和光純藥製) 150mg，於160℃徹夜攪拌。以矽藻土過濾，減壓濃縮濾液。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0320】(步驟4)前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg、1-溴-2-氯-4-甲基-苯 12mg、Pd(PPh₃)₄ 1.7mg 懸浮於1,4-二噁烷1.5mL中。於室溫添加2M Na₂CO₃水溶液 0.7mL，於120℃攪拌30分鐘。過濾反應液後，蒸餾去除溶劑，而得到第三丁基 N-[(3S)-1-[4-(2-氯-4-甲基-苯基)-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0321】(步驟5)將前述步驟4所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-(2-氯-4-甲基-苯基)-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0322】實施例10 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(3-氯-4-甲基-苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用4-溴-2-氯-1-甲基-苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0323】實施例11 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0324】實施例12 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-甲基-2-硝基-苯基)苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)添加實施例9(步驟2)所得到的第三丁基

N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg、4-甲基-2-硝基苯基硼酸，品納可 (pinacol) 酯 18mg、Pd(dba)₂ 1.6mg、1M PCy₃ THF 溶液 0.003mL、磷酸三鉀 15mg，於微波反應裝置中在160℃下攪拌反應液30分鐘。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4-甲基-2-硝基-苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0325】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4-甲基-2-硝基-苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 10mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0326】實施例13 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(二氟甲基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-溴-4-(二氟甲基)苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0327】實施例14 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例12(步驟1~2)為準，藉由使用[4-(三氟甲基)苯基]硼酸來代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸 品納可 酯，而得到標題化合物。

【0328】實施例15 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]

基]-2-(2-氟-4-甲基-苯基)苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例9(步驟2)所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 1.7g 溶解於1,4-二噁烷20mL中。於室溫添加(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸980mg、Pd(dba)₂ 110mg、1M PCy₃ THF溶液 0.4mL、磷酸三鉀 2.5g，於微波反應裝置中在 160℃ 下攪拌反應液45分鐘。以NH矽膠純化，並以甲醇/乙酸乙酯洗淨，蒸餾去除溶劑，而得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(2-氟-4-甲基-苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0329】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(2-氟-4-甲基-苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 1.7g 溶解於TFA 44mL中，攪拌10分鐘。蒸餾去除溶劑，藉由逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，而得到標題化合物。

【0330】實施例16 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例9(步驟1)所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-(3-溴-4-氯-苯甲醯基)吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 14g 溶解於1,4-二噁烷87mL中。於室溫添加(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸6.3g、Pd(PPh₃)₄ 1.2g、2M Na₂CO₃水溶液 44mL，於90℃ 徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘

渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0331】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 48mg 溶解於1,4-二噁烷0.5mL中。於室溫添加對甲苯基硼酸29mg、Pd(dba)₂ 3.1mg、1M PCy₃ THF溶液 0.005mL、磷酸三鉀 68mg，於微波反應裝置中在160℃下攪拌反應液45分鐘。以NH矽膠純化，並以甲醇/乙酸乙酯洗淨，蒸餾去除溶劑，而得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0332】(步驟3)對前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 48mg 添加TFA 1.2mL，攪拌10分鐘。蒸餾去除溶劑，藉由逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化以得到標題化合物。

【0333】實施例17 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將3-溴-4-氯-苯甲酸 700mg 溶解於THF 15mL中。於室溫添加HATU 1.2g、TEA 0.83mL，接著添加第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 700mg，於50℃攪拌1小時。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此

得到第三丁基 N-[(3-內)-8-(3-溴-4-氯-苯甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0334】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基-N-[(3-內)-8-(3-溴-4-氯-苯甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 1.2g溶解於1,4-二噁烷6.7mL中。於室溫添加(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸461mg、PdCl₂(dppf) 58mg、2M Na₂CO₃水溶液 3.3mL，於95℃徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-內)-8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0335】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 17mg溶解於1,4-二噁烷0.5mL中。於室溫下添加對甲苯基硼酸9.6mg、Pd(dba)₂ 1.6mg、磷酸三鉀 15mg、1M PCy₃ THF溶液 0.004mL，於微波反應裝置中在160℃攪拌30分鐘。以NH矽膠過濾反應液、蒸餾去除濾液之溶劑，而得到第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0336】(步驟4)將前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於

TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0337】實施例18 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(1-甲基吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例7(步驟1)所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-(3-溴-4-氯-苯甲酰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 300mg溶解於1,4-二噁烷1.7mL中。於室溫添加(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸123mg、PdCl₂(dppf) 17mg、2M Na₂CO₃水溶液 0.85mL，在微波反應裝置中於120℃攪拌反應液30分鐘。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0338】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 10mg溶解於1,4-二噁烷0.5mL中。於室溫添加(1-甲基吡啶-5-基)硼酸7.2mg、Pd(dba)₂ 0.9mg、磷酸三鉀 8.8mg、1M PCy₃ THF溶液 0.002mL，在微波反應裝置中於160℃攪拌反應液30分鐘。以NH矽膠過濾反應液，蒸餾去除濾液之溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此

得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(1-甲基吡啶-5-基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0339】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(1-甲基吡啶-5-基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 15mg 溶解於 TFA 0.3mL 中，以 LCMS 確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相 HPLC (移動相：水/乙腈) 純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0340】實施例19 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]-2,6-二氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將4-溴-3-氯-苯甲酸 2g 溶解於 DMA 17mL 中。於室溫添加 HATU 4.8g、TEA 2.4mL，接著添加第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 1.7g，於室溫攪拌 1 小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-(4-溴-3-氯-苯甲酰基)吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0341】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-(4-溴-3-氯-苯甲酰基)吡咯啉-3-基]胺甲酸酯溶解於 1,4-二噁烷 10.6mL 中。於室溫添加 Pd(PPh₃)₄ 147mg、2M Na₂CO₃ 水溶液 5.3mL、對甲苯基硼酸 693mg，於微波反應裝置中在 120℃ 攪拌反應液 30 分鐘。

添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-氯-4-(對甲苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0342】(步驟3) 將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-氯-4-(對甲苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 666mg 溶解於1,4-二噁烷16mL中。於室溫添加 Pd(OAc)₂ 36mg、KOAc 473mg、雙(品納可基)二硼烷 815mg、1M PCy₃ THF溶液 0.24mL，經脫氣氮取代後，於80℃徹夜攪拌。以矽藻土過濾反應液，蒸餾去除濾液之溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[4-(對甲苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0343】(步驟4)將前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-(對甲苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg、4-溴-2,6-二氟-苯甲腈 12.9mg、Pd(PPh₃)₄ 1.7mg 懸浮於1,4-二噁烷1.5mL中。於室溫添加 2M Na₂CO₃水溶液 0.7mL，於微波反應裝置中在120℃攪拌反應液30分鐘。過濾反應液之後蒸餾去除溶劑，而得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3,5-二氟-苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0344】(步驟5)將前述步驟4所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3,5-二氟-苯基)-4-(對甲苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg 溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0345】實施例20 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將1-溴-2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯 4.5g懸浮於1,4-二噁烷48mL中並攪拌。添加雙(品納可基)二硼烷 7.4g、KOAc 3.8g、PdCl₂(dppf) 0.71g，於90℃徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，進行矽藻土過濾後，以水、飽和食鹽水依序洗淨濾液，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷。

【0346】(步驟2)將實施例16(步驟1)所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 150mg、前述步驟1所得到的2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 189mg、Pd(dba)₂ 15mg、磷酸三鉀 144mg、1M PCy₃ THF溶液 0.034mL溶解於1,4-二噁烷3.8mL中。於微波反應裝置中在160℃下攪拌反應液45分鐘。以NH矽

膠過濾反應液，蒸餾去除濾液之溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0347】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 150mg 溶解於TFA 10mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0348】實施例21 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(2-氟-4-甲基-苯基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例17(步驟1~4)為準，藉由使用(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0349】實施例22 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例1(步驟1)所得到的第三丁基 3-溴-4-氯-苯甲酸酯 1.00g 溶解於1,4-二噁烷8.6mL中。於室溫添加(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸509mg、Pd(PPh₃)₄ 119mg、2M Na₂CO₃水溶液 4.3mL，於微波反應裝置中在120℃下攪拌反應液30分鐘。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第

三丁基 4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸酯。

【0350】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸酯 1.00g溶解於1,4-二噁烷15mL中。於室溫添加實施例20(步驟1)所得到的2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 1.69g、Pd(dba)₂ 138mg、磷酸三鉀 1.28g、1M PCy₃ THF溶液 0.30mL。於微波反應裝置中在160℃下攪拌反應液30分鐘。添加氯仿，濾別不溶物，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於TFA 2mL中，並蒸餾去除溶劑。添加乙酸乙酯，並以水、飽和食鹽水依序洗淨。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑，而得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸。

【0351】(步驟3)將前述步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸 10mg、第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 5.8mg、HATU 19mg溶解於THF 0.5mL中。於室溫添加TEA 0.007mL，於50℃徹夜攪拌。減壓濃縮反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0352】(步驟4)將前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 10.9mg 溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0353】實施例23 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例18(步驟1)所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 270mg 溶解於1,4-二噁烷 2.8mL中。於室溫添加Pd(OAc)₂ 2.5mg、KOAc 164mg、雙(品納可基)二硼烷283mg、Silica-SMAP 4.6mg，於150℃徹夜攪拌。以矽藻土過濾，減壓濃縮濾液。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0354】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 10mg、5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶 4.8mg、PdCl₂(dppf) 0.71mg懸浮於1,4-二噁烷0.5mL

中。於室溫添加磷酸三鉀 11mg，於125℃攪拌45分鐘。過濾反應液後，蒸餾去除溶劑，而得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0355】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 8mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0356】實施例24 4-[5-[(3-外)-3-氨基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例23(步驟1)所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 10mg溶解於1,4-二噁烷0.5mL中。於室溫下添加5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶 4.8mg、PdCl₂(dppf) 0.71mg、磷酸三鉀 11mg，於微波反應裝置中在125℃攪拌45分鐘。過濾反應液之後蒸餾去除溶劑，而得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0357】(步驟2) 將前述步驟1所得到的第三丁基

N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0358】 實施例25 4-[5-[(3S)-3-胺基-3-甲基-吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例22(步驟2)所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸 10mg、第三丁基 N-[(3S)-3-甲基吡咯啶-3-基]胺甲酸酯 5.1mg溶解於THF 0.5mL中。於室溫添加TEA 0.011mL、HATU 19mg，於50℃攪拌一晚。減壓濃縮反應液，並蒸餾去除溶劑。而得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-3-甲基-吡咯啶-3-基]胺甲酸酯。

【0359】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酰基]-3-甲基-吡咯啶-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0360】 實施例26 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯

基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例22(步驟2)所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸 10mg、第三丁基 N-[(3-外)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 5.8mg溶解於THF 0.5mL中。於室溫添加TEA 0.011mL、HATU 19mg，於50℃攪拌一晚。減壓濃縮反應液，並蒸餾去除溶劑。得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0361】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0362】實施例27 4-[5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0363】實施例28 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯

基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將甲基 2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸酯 500 mg 溶解於THF 2.2mL中。於-30℃滴下添加3M MeMgBr 醚溶液 5.40mL，於室溫徹夜攪拌。將反應液注入氯化銨水溶液中，添加乙酸乙酯，並以水、飽和食鹽水依序洗淨。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：乙酸乙酯/己烷=10%→50%)純化殘渣，藉此得到1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0364】(步驟2)將實施例23(步驟1)所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 68mg、前述步驟1所得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇 107mg、Pd(PPh₃)₄ 6.42mg懸浮於1,4-二噁烷0.93mL中。於室溫添加2M Na₂CO₃水溶液 0.46mL，於125℃攪拌45分鐘。過濾反應液後，蒸餾去除溶劑，而得到第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0365】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3-外)-8-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 90mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動

相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0366】實施例29 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(羥基甲基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)將[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]甲醇 500mg、DMAP 26mg溶解於THF 7.1mL中，添加TEA 0.74mL。於室溫添加乙醯氯 0.23mL，攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]甲基 乙酸酯。

【0367】(步驟2)將實施例9(步驟2)所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 100mg、前述步驟1所得到的[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]甲基 乙酸酯 130mg 溶解於1,4-二噁烷 1.2mL中。於室溫下添加Pd(dba)₂ 6.8mg、磷酸三鉀 100mg、1M PCy₃ THF溶液 0.02mL。在微波反應裝置中於160℃攪拌1小時。以NH矽膠過濾反應液，蒸餾去除濾液之溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：乙酸乙酯/己烷=30%→100%)純化殘渣，藉此得到[4-[4-[(3S)-3-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]甲基 乙酸酯。

【0368】(步驟3)將前述步驟2所得到的[4-[4-[(3S)-3-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]甲基 乙酸酯。

基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]甲基 乙酸酯 100mg溶解於MeOH 2mL中。於室溫添加K₂CO₃ 65mg，於室溫攪拌30分鐘。添加氯仿，依序以飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：乙酸乙酯/己烷=40%→100%)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(羥基甲基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0369】(步驟4)將前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(羥基甲基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0370】實施例30 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)將1-溴-4-(2-甲氧基乙基)苯 450mg溶解於1,4-二噁烷5.2mL中。添加雙(品納可基)二硼烷797mg、KOAc 411mg、PdCl₂(dppf) 77mg，於90℃徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，進行矽藻土過濾後，以水、飽和食鹽水依序洗淨濾液，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：乙酸乙酯/己烷=2%→20%)純化殘渣，藉此得到2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷。

【0371】(步驟2) 將實施例9(步驟2)所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 300mg、前述步驟1所得到的2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 369mg溶解於1,4-二噁烷2mL中。於室溫下添加Pd(dba)₂ 32mg、磷酸三鉀 300mg、1M PCy₃ THF溶液 0.07mL，於微波反應裝置中在160℃攪拌45分鐘。以矽藻土過濾反應液，蒸餾去除濾液之溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0372】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0373】實施例31 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-羥基乙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例29(步驟1~4)為準，藉由使用2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]乙醇來代替[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]甲醇，而得到標題化合物。

【0374】實施例32 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]

基]-2-[4-(3-羥基丙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例29(步驟1~4)為準，藉由使用3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]丙烷-1-醇來代替[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]甲醇，而得到標題化合物。

【0375】實施例33 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用(1-(4-溴苯基)環丙基)甲醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0376】實施例34 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-2-醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0377】實施例35 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-羥基丙氧基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)以實施例12(步驟1)為準，藉由使用(4-苯甲基氧基苯基)硼酸來代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸 品納可酯，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[4-(4-苯甲基氧基苯基)-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0378】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-(4-苯甲基氧基苯基)-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 800mg、氫氧化鈹碳 160mg

懸浮於EtOH 20mL中。進行氫取代，於室溫攪拌6小時。將反應液進行矽藻土過濾，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4-羥基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0379】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4-羥基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於DMF 0.5mL中。於室溫添加K₂CO₃ 6.4mg、2-甲基環氧乙烷 5.4mg，於120℃攪拌2小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(2-羥基丙氧基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0380】(步驟4)將前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-[4-(2-羥基丙氧基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0381】實施例36 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(2-氟-4-甲基-苯基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0382】實施例37 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例16(步驟1)所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 4g 溶解於1,4-二噁烷45mL中。於室溫添加Pd(OAc)₂ 0.40g、KOAc 2.7g、雙(品納可基)二硼烷 4.6g、Silica-SMAP 0.72g，於150℃攪拌18小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0383】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 30mg、實施例28(步驟1)所得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇 28mg 溶解於1,4-二噁烷0.8mL中。於室溫添加Pd(PPh₃)₄ 3.2mg、2M Na₂CO₃水溶液 0.4mL，於微波反應裝置中在120℃攪拌30分鐘。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟

-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0384】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 20mg 溶解於 MeOH 1mL 中。於室溫添加 12M HCl 水溶液 1mL，於室溫攪拌30分鐘。於反應液中添加水 1mL、2M 氫氧化鈉水溶液 6mL而進行中和。添加氯仿，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到標題化合物。

【0385】實施例38 2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-(9-氧雜-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 9-氧雜-2,6-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0386】實施例39 4-[5-(2,3,3a,4,6,6a-六氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 2,3,3a,4,6,6a-六氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0387】實施例40 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用1-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-2-醇來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0388】實施例41 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1) 將實施例22(步驟1)所得到的第三丁基 4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸酯 300mg溶解於1,4-二噁烷5mL中。於室溫添加Pd(OAc)₂ 40mg、KOAc 300mg、雙(品納可基)二硼烷 500mg、Silica-SMAP 50mg，於100℃攪拌26小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯。

【0389】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 100mg溶解於DCM 1.2mL中。於室溫添加TFA 1.00mL，於室溫攪拌30分鐘。減壓濃縮反應液，並蒸餾去除溶劑。添加氯仿，以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸。

【0390】(步驟3) 將前述步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸 500mg、第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 308mg 溶解於THF 4.5mL 中。於室溫添加TEA 0.57mL、HATU 1g，於50℃攪拌1小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0391】(步驟4) 將前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 30mg、實施例28(步驟1)所得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇 19mg 溶解於1,4-二噁烷0.5mL中。於室溫下添加Pd(PPh₃)₄ 18mg、2M Na₂CO₃水溶液 0.3mL，於微波反應裝置中在120℃攪拌30分鐘。取反應液上清液並進行NH矽膠過濾，蒸餾去除溶劑，藉此得到第三丁基-N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0392】(步驟5) 將前述步驟4所得到的第三丁基-N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-

基]胺甲酸酯 15mg 溶解於 MeOH 0.5mL 中。於室溫添加 12M HCl 水溶液 0.5mL，並於室溫攪拌 30 分鐘。添加水、2M 氫氧化鈉水溶液 3mL，並以氯仿進行分液萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0393】實施例42 4-[5-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用(S)、第三丁基 甲基(吡咯啉-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0394】實施例43 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-苯甲基氧基苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-(苯甲基氧基)-4-溴苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0395】實施例44 1-[4-[4-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]-N-苯基-環丙烷甲醯胺之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-(4-溴苯基)-N-苯基環丙烷甲醯胺來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0396】實施例45 2-[4-[4-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]乙基 乙酸酯之合成

(步驟1)以實施例29(步驟1)為準，藉由使用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙醇來代替[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]甲醇，藉此得到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯乙基 乙酸酯。

【0397】(步驟2)以實施例12(步驟1~2)為準，藉由使用前述步驟1所得到的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯乙基 乙酸酯來代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸，品納可 酯，而得到標題化合物。

【0398】實施例46 4-[2-[4-(2-羥基乙基)苯基]-5-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-羰基]苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用實施例45(步驟1)所得到的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯乙基 乙酸酯來代替對甲苯基硼酸，且藉由使用(S)、第三丁基 甲基(吡咯啉-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到2-[4-[2-(4-氰基苯基)-4-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-羰基]苯基]苯基]乙基 乙酸酯。

【0399】(步驟2)以實施例29(步驟3)為準，藉由使用前述步驟1所得到的2-[4-[2-(4-氰基苯基)-4-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-羰基]苯基]苯基]乙基 乙酸酯來代替[4-[4-[(3S)-3-(第三丁氧基羰基胺基)吡咯啉-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]甲基 乙酸酯，而得到標題

化合物。

【0400】實施例47 4-[2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-羰基]苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用(4-(2-甲氧基乙基)苯基)硼酸來代替對甲苯基硼酸，且藉由使用(S)、第三丁基 甲基(吡咯啉-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0401】實施例48 4-[5-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-羰基]-2-[4-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例1(步驟1~4)為準，藉由使用[4-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]硼酸來代替對甲苯基硼酸，藉由使用(S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0402】實施例49 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(3-氟-4-甲基-苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例12(步驟1~2)為準，藉由使用(3-氟-4-甲基-苯基)硼酸來代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸 品納可 酯，而得到標題化合物。

【0403】實施例50 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-氯苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-溴-4-氯-苯來

代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0404】實施例51 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-溴苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1,4-二溴苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0405】實施例52 5'-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4''-甲基-[1,1':2',1'-三聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用第三丁基(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0406】實施例53 4-[2-[4-(2-胺基乙基)苯基]-5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例9(步驟3)所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯50mg溶解於1,4-二噁烷0.48mL中。於室溫添加2-(4-溴苯基)乙烷胺 29mg、Pd(PPh₃)₄ 3.4mg、2M Na₂CO₃水溶液0.24mL，於微波反應裝置中在120℃攪拌30分鐘。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[4-[4-(2-胺基乙基)苯基]-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0407】(步驟2) 將前述步驟1所得到的第三丁基

N-[(3S)-1-[4-[4-(2-氨基乙基)苯基]-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg 溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0408】實施例54 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-碘苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1,4-二碘苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0409】實施例55 N-[2-[4-[4-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-氰基苯基)苯基]苯基]乙基]乙醯胺之合成

將實施例53(步驟1)所得到的第三丁基N-[(3S)-1-[4-[4-(2-氨基乙基)苯基]-3-(4-氰基苯基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg 溶解於THF中。於室溫添加TEA 0.02mL，接著添加乙醯氯 4.6mg，並於室溫攪拌1小時。對殘渣添加TFA，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0410】實施例56 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-丙基苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例12(步驟1~2)為準，藉由使用(4-丙基苯基)硼酸來代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸品納可 酯，而得到標題化合物。

【0411】實施例57 4-[5-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-羰基]

基]-2-(2-萘基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例12(步驟1~2)為準，藉由使用2-萘基硼酸來代替4-甲基-2-硝基苯基硼酸品納可 酯，而得到標題化合物。

【0412】實施例58 4-[2-[4-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]-5-[(3S)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-羰基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例1(步驟1~5)為準，藉由使用[4-[1-(羥基甲基)環丙基]苯基]硼酸來代替對甲苯基硼酸，且藉由使用(S)、第三丁基 甲基(吡咯啉-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0413】實施例59 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-[(1-羥基環丙基)甲基]苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-[(4-溴苯基)甲基]環丙醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0414】實施例60 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-甲基丙-1-烯基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-溴-4-(2-甲基丙-1-烯基)苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0415】實施例61 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(3-羥基-3-甲基-丁基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用4-(4-溴苯基)-2-甲基-丁烷-2-醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0416】實施例62 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-[2-(1-羥基環丙基)乙基]苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-[2-(4-溴苯基)乙基]環丙醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0417】實施例63 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-羥基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用2-(4-溴苯基)乙醇來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0418】實施例64 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用實施例28(步驟1)所得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0419】實施例65 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(3-羥基-3-甲基-丁基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用2-甲基

-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基]丁烷-2-醇來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0420】實施例66 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-[1-(甲氧基甲基)環丙基]苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-溴-4-[1-(甲氧基甲基)環丙基]苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0421】實施例67 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-[(1-羥基環丙基)甲基]苯基]苯基]苯甲腈之合成

(步驟1) 將甲基-2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸酯 500mg、正鈦酸四異丙基 0.84mL溶解於THF 5mL中。於0℃滴下 3M EtMgBr 二乙基醚溶液 1.9mL，於室溫攪拌一晚。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]環丙醇。

【0422】(步驟2)以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用前述步驟1所得到的1-[(4-溴-3-氟-苯基)甲基]環丙醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0423】實施例68 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-[1-(1-羥基環丙基)環丙基]苯基]苯基]苯甲腈之合成

(步驟1)以實施例67(步驟1)為準，藉由使用甲基 1-(4-溴苯基)環丙烷羧酸來代替甲基-2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸酯，藉此得到1-[1-(4-溴苯基)環丙基]環丙醇。

【0424】(步驟2)以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用前述步驟1所得到的1-[1-(4-溴苯基)環丙基]環丙醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0425】實施例69 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用實施例30(步驟1)所得到的2-[4-(2-甲氧基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0426】實施例70 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基乙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用2-(4-溴-3-氟-苯基)乙醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0427】實施例71 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-溴-2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0428】實施例72 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用2-(4-溴苯基)-2-甲基-丙烷-1-醇來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0429】實施例73 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[4-(2-氟乙基)苯基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例9(步驟1~5)為準，藉由使用1-溴-4-(2-氟乙基)苯來代替1-溴-2-氯-4-甲基-苯，而得到標題化合物。

【0430】實施例74 4-[5-(2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0431】實施例75 4-[5-(2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-8-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0432】實施例76 4-[5-(2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-羰基)-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用第三丁基 2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-

氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0433】 實施例77 4-[5-(2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用第三丁基 2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-8-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0434】 實施例78 4-[5-(3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈鹽酸鹽之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 3,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-3-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0435】 實施例79 4-[5-(2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-8-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0436】 實施例80 4-[5-(1,4-二吡啶-1-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈 鹽酸鹽之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基-1,4-二吡啶-1-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0437】實施例81 4-[5-(3,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-7-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成 以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基-3,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-3-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0438】實施例82 4-[5-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0439】實施例83 4-[5-(3,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成 以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基3,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-3-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0440】實施例84 4-[5-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 2,7-

二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸 鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0441】 實施例85 4-[5-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基-(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0442】 實施例86 2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用(1S,4S)-2-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0443】 實施例87 2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]-5-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用(1R,4R)-2-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0444】實施例88 4-[5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0445】實施例89 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(1,3-苯并噻唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用1,3-苯并噻唑-5-基硼酸來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0446】實施例90 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(1-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用(1-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0447】實施例91 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(1-甲基苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-1-甲基-苯并咪唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0448】實施例92 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(1-甲基吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用(1-甲基吡啶-5-基)硼酸來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0449】實施例93 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(2-甲基吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0450】實施例94 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-硫代羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例2為準，藉由使用實施例20(步驟3)所得到的4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(對甲苯基)苯基]苯甲腈，而得到標題化合物。

【0451】實施例95 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并咪唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0452】實施例96 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1) 將實施例37(步驟1)所得到的第三丁基

N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg 溶解於1,4-二噁烷0.5mL中。於室溫添加5-溴-6-氟-1-甲基-苯并三唑 9.7mg、PdCl₂(dppf) 1.0mg、磷酸三鉀 18mg，於微波反應裝置中在125℃下攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯，裝入NH矽膠中，以乙酸乙酯/甲醇洗淨。蒸餾去除溶劑，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0453】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 15mg 溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0454】實施例97 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-氟苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用1-溴-4-氟苯5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0455】實施例98 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-氯苯基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用1-溴-4-氯-苯5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0456】實施例99 [(3S)-3-胺基吡咯啉-1-

基]-[3-(4-硝基苯基)-4-(對甲苯基)苯基]甲酮之合成

以實施例19(步驟1~5)為準，藉由使用1-溴-4-硝基-苯4-溴-2,6-二氟-苯甲腈，而得到標題化合物。

【0457】 實施例100 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-N,N-二甲基吡啉-2-胺來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0458】 實施例101 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(1-甲基苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-1-甲基-苯并三唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0459】 實施例102 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(6,7-二氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并咪唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0460】 實施例103 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(1,2-二甲基苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-1,2-二甲

基-苯并咪唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0461】 實施例104 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(2-萘基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用2-溴萘來代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0462】 實施例105 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(8-氟-7-喹啉基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用7-溴-8-氟喹啉來代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0463】 實施例106 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并氧氮雜芑7-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用7-溴-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]氧氮雜芑來代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0464】 實施例107 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(7-苯醌基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用7-溴喹啉來代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0465】 實施例108 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙

環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并咪唑來代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0466】 實施例109 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并三唑來代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0467】 實施例110 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-4-氟-1-甲基-吡啶來代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0468】 實施例111 4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(2-甲基吡啶-5-基)苯基]苯甲腈之合成

以實施例23(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-2-甲基-2H-吡啶來代替5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶，而得到標題化合物。

【0469】 實施例112 2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙

基)苯基]-5-[(3-外)-3-(異丙基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]苯基]苯甲腈之合成

於25℃在實施例26(步驟2)所得到的4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之二氯甲烷 0.05mL溶液中添加丙酮 0.002mL，接著添加NaBH(OAc)₃ 8.45mg，於室溫攪拌1小時。添加MeOH，並蒸餾去除溶劑後、以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0470】 實施例113 2-氟-4-[2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]-5-[(3-外)-3-(異丙基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例112為準，藉由使用實施例28(步驟3)所得到的4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈來代替4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈，而得到標題化合物。

【0471】 實施例114 4-[5-[(3S)-3-(乙基胺基)吡咯啶-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將實施例96(步驟1)所得到的第三丁基N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基]胺甲酸酯 10mg溶解於

THF 0.5mL中。於室溫添加氫化鈉 0.85mg，接著添加碘乙烷 5.58mg、於50℃徹夜攪拌、蒸餾去除溶劑，藉此得到(S)、第三丁基 (1-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)吡咯啉-3-基)(乙基)胺甲酸酯。不純化而用於下一步驟。

【0472】(步驟2)以實施例26(步驟2)為準，藉由使用、前述步驟1所得到的(S)、第三丁基 (1-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)吡咯啉-3-基)(乙基)胺甲酸酯來代替[(3-外)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0473】實施例115 2-氟-4-[2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)-5-[(3S)-3-(異丙基胺基)吡咯啉-1-羰基]苯基]苯甲腈之合成

以實施例112為準，藉由使用、實施例96(步驟2)所得到的4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈來代替4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈，而得到標題化合物。

【0474】實施例116 4-[5-[(3S)-3-(環丁基胺基)吡咯啉-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例112為準，藉由使用實施例96(步驟2)所得到

的4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈來代替4-[5-[(3-外)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈，且藉由使用環丁酮來代替，而得到標題化合物。

【0475】實施例117 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(1-甲基吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-1-甲基-吡啶來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0476】實施例118 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(4-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并氧氮雜芑7-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用7-溴-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]氧氮雜芑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0477】實施例119 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并噁唑-6-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用6-溴-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2-酮來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0478】實施例120 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并噁唑-6-基)苯基]-2-氟-

苯甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用6-溴-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2-酮來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0479】 實施例121 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(2,3-二氫-1,4-苯并二噁嗪-6-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用2,3-二氫-1,4-苯并二噁嗪-6-基硼酸來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0480】 實施例122 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-(1,3-苯并二噁唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例16(步驟1~3)為準，藉由使用1,3-苯并二噁唑-5-基硼酸來代替對甲苯基硼酸，而得到標題化合物。

【0481】 實施例123 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0482】 實施例124 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-吡啶-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-

甲基-吡啶來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0483】實施例125 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并三唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0484】實施例126 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6,7-二氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并咪唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0485】實施例127 4-[5-[(3-外)-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 N-[(3-外)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0486】實施例128 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(4-甲基-2,3-二氫-1,4-苯并氧氮雜芑-7-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用7-溴-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]氧氮雜芘來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0487】 實施例129 4-[5-[(3-內)-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-羰基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 N-[(3-內)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0488】 實施例130 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(6-氟-1-甲基-苯并咪唑-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-甲基-苯并咪唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0489】 實施例131 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[6-(二甲基胺基)-3-吡啶基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-N,N-二甲基吡啶-2-胺來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0490】 實施例132 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-吡啶

啉-5-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-1,3,3-三甲基-吡啶啉-2-酮來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0491】 實施例133 4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-(3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并噻啉-6-基)苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用6-溴-3-甲基-1,3-苯并噻啉-2-酮來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0492】 實施例134 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-甲基-1H-吡啶來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0493】 實施例135(S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-甲基-1H-吡啶來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0494】 實施例136 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙

基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將5-溴-6-氟-1H-吡啶 50mg溶解於DMF 0.78mL中。於室溫添加 $C_5H_5CO_3$ 151mg、2,2-二甲基環氧乙烷 42 μ L，於90℃攪拌16小時。以飽和 NH_4Cl 水溶液進行驟冷，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0495】(步驟2)以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用前述(步驟1)所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0496】實施例137 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-1,3-二氫異苯并呋喃來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0497】實施例138 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(3-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將6-溴-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮 100mg溶解於DMF 0.87mL中。於室溫添加碳酸鉀 90mg，於0℃攪拌15分鐘。於室溫添加2-溴丙烷 0.082mL，於100℃攪拌

3小時。以飽和NH₄Cl水溶液進行驟冷，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到6-溴-3-異丙基-1,3-苯并噻唑-2-酮。

【0498】(步驟2)以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用前述(步驟1)所得到的6-溴-3-異丙基-1,3-苯并噻唑-2-酮來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0499】實施例139 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1-(第三丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-1-(第三丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0500】實施例140 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用5-溴-1,3-二氫異苯并呋喃來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0501】實施例141 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1) 將5-氟-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮 200mg懸浮於MeCN 1mL中。於室溫添加NBS 231mg，並於室溫攪拌1小時。減壓濃縮溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到6-溴-5-氟-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮。

【0502】(步驟2)將前述(步驟1)所得到的6-溴-5-氟-3H-1,3-苯并噻唑-2-酮 100mg溶解於DMF 1.3mL中。於室溫添加碳酸鉀 84mg，於0℃攪拌15分鐘。於室溫添加碘甲烷 0.050mL，並於室溫攪拌0.5小時。以飽和NH₄Cl水溶液進行驟冷，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到6-溴-5-氟-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2-酮。

【0503】(步驟3) 以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用前述(步驟2)所得到的6-溴-5-氟-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2-酮來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0504】實施例142 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將5-溴-6-氟-1H-吡啶 94mg溶解於DMF 1.5mL中。於室溫添加碳酸鉀 285mg、2,2-二甲基環氧乙烷 0.078mL，於90℃攪拌16小時。以飽和NH₄Cl水溶液進行驟冷，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，

以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0505】(步驟2)以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用前述(步驟1)所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0506】實施例143 4-[5-[(1S,3R,4R)-rel-3-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧基]-2-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之合成

(步驟1)將第三丁基 (1S,3R,4R)-rel-3-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯 50mg溶解於THF 1.2mL中。於0℃添加TEA 0.066mL、2-硝基苯磺醯氯 57mg，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層之後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於4當量濃度鹽酸-乙酸乙酯溶液2mL中，於室溫攪拌30分鐘。減壓濃縮反應液，而得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2-硝基苯磺醯胺 鹽酸鹽。

【0507】(步驟2)以實施例22(步驟3)為準，藉由使用、前述(步驟1)所得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2-硝基苯磺醯胺 鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，

而得到 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4- 氰基 -3- 氟 - 苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2-硝基苯磺醯胺。

【0508】(步驟3)將前述(步驟2)所得到的 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4- 氰基 -3- 氟 - 苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2-硝基苯磺醯胺 20mg溶解於DMF 0.5mL中。於室溫添加K₂CO₃ 21mg、4-巰基苯甲酸 12mg，於40℃攪拌12小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層之後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0509】實施例144 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'',3,3''-三氟-4''-甲基-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用1-溴-2,3-二氟-4-甲基-苯來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0510】實施例145 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4- 氰基 -3- 氟 - 苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷

-3-基]胺甲酸酯 200mg、5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑 129mg 溶解於 1,4-二噁烷 1.74mL 中。於室溫添加 Pd(dba)₂ 16.0mg、X-Phos 26.5mg、磷酸三鉀 221mg，於微波反應裝置中在 125℃ 攪拌 1 小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：乙酸乙酯/己烷)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0511】(步驟 2)將前述步驟 1 所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 210mg 溶解於 MeOH 1.60mL 中。於室溫添加 4 當量濃度鹽酸-乙酸乙酯溶液 2.40mL，並於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應液，並蒸餾去除溶劑。以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0512】實施例 146 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟 1)將實施例 37 步驟 1 所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 60mg、實施例 136 步驟 1 所得到的 1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 48.1mg 溶解於 1,4-二噁烷

0.50mL 中。於室溫添加 Pd(dba)₂ 3.22mg、X-Phos 5.34mg、磷酸三鉀 71.4mg，在微波反應裝置中於125℃攪拌1小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0513】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 68.0mg 溶解於 MeOH 1.0mL 中。於室溫添加12當量濃度鹽酸 1.0mL，並於室溫攪拌1小時。添加2當量濃度氫氧化鈉水溶液 6.00mL、氯仿，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0514】實施例147 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 70mg、實施例142步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 56.3mg 溶解於1,4-二噁烷 0.50mL 中。於室溫添加 Pd(dba)₂ 3.76mg、X-Phos

6.23mg、磷酸三鉀 83.3mg，於微波反應裝置中在125℃攪拌1小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0515】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 70.0mg溶解於MeOH 1.0mL中。於室溫添加12當量濃度鹽酸 1.0mL，並於室溫攪拌1小時。添加2當量濃度氫氧化鈉水溶液 6.00mL、氯仿，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0516】實施例148 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(喹啉-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用6-溴喹啉來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0517】實施例149 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(異喹啉-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用6-溴異喹啉來

代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0518】 實施例150 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(異喹啉-7-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用7-溴異喹啉來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0519】 實施例151 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(喹啉-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用6-溴喹啉來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0520】 實施例152 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(喹啉-7-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用7-溴喹啉來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0521】 實施例153 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(喹啉-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用6-溴喹啉來

代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0522】實施例154 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(酞嗪-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用6-溴酞嗪來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0523】實施例155 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-甲氧基乙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-B之合成

(步驟1)將第三丁基 (1S,3R,4R)-rel-3-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯 550mg 溶解於THF 13.0mL 中。於0℃添加TEA 0.720mL、2,4-二硝基苯磺醯氯 829mg，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯。

【0524】(步驟2)使用SFC將前述步驟1所得到的第三丁基 (1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯 440mg 進行掌性離析(裝置：Thar SFC prep 80 system、管柱：CHIRALPAK IE 20x250 mm、流速：50g/min、移動相：CO₂/MeOH =

90/10)，而分別得到(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-A(faster異構物)、(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-B(slower異構物)。

【0525】又，藉由以下之HPLC條件進行各異構物的分析。

管柱：CHIRALPAK IE 4.6x150 mm

移動相：己烷(0.1%三乙基胺)/乙醇=85/15

流速：1.0mL/min

各異構物之保持時間：(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-A：10.903 min(faster異構物)

(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-B：14.028 min(slower異構物)

(步驟3) 將前述步驟2所得到的(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-B 200mg溶解於乙酸乙酯 1.00mL中，於室溫添加4當量濃度鹽酸-乙酸乙酯溶液 2.00mL，並於室溫攪拌2小時。減壓濃縮反應液，藉此得到N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B鹽酸鹽。

【0526】(步驟4)將實施例22步驟2所得到的3-(4-氟

基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸
8mg、前述步驟3所得到的N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮雜雙
環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B鹽酸
鹽 8.47mg溶解於THF 0.30mL中。於室溫添加TEA 8.49
 μ L、HATU 15.5mg，於50℃攪拌1小時。將反應液於減
壓下蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙
酸乙酯)純化殘渣，藉此得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-
氟基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯
基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-
異構物-B。

【0527】(步驟5)將前述步驟4所得到的
N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[2-氟
-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚
烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B 14.5mg溶解於
DCM 1mL中。於0℃下添加巰基乙酸 2.83 μ L、TEA
7.49 μ L，於室溫攪拌2小時。添加氯仿，以4當量濃度氫
氧化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶
劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到
標題化合物。

【0528】實施例156 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-胺基-7-
氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-甲氧基
乙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-A之合成

(步驟1)將實施例155步驟2所得到的
(1S,3R,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙

環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-A 200mg溶解於乙酸乙酯 1.00mL中，於室溫添加4當量濃度鹽酸-乙酸乙酯溶液 2.00mL，並於室溫攪拌2小時。減壓濃縮反應液，藉此得到N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-A鹽酸鹽。

【0529】(步驟2)將實施例22步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲酸 8mg、前述步驟1所得到的N-((1r,2r,4s)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-A 鹽酸鹽 8.47mg溶解於THF 0.30mL中。於室溫添加TEA 8.49 μ L、HATU 15.5mg，於50℃攪拌1小時。將反應液於減壓下蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-A。

【0530】(步驟3)將前述步驟2所得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-A 14.5mg溶解於DCM 1mL中。於0℃下添加巰基乙酸 2.83 μ L、TEA 7.49 μ L，於室溫攪拌2小時。添加氯仿，以4當量濃度氫氧化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到

標題化合物。

【0531】 實施例157 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用7-溴-3-甲基-咪唑并[1,5-a]吡啶來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0532】 實施例158 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(3-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用6-溴-3-甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0533】 實施例159 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將5-溴-6-氟-1H-吡啶 94mg 溶解於DMF 1.5mL中。於室溫添加碳酸鉀 285mg、2,2-二甲基環氧乙烷 0.078mL，於90℃攪拌16小時。以飽和NH₄Cl水溶液進行驟冷，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0534】 (步驟2)以實施例41(步驟1~5)為準，藉由

使用前述步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0535】 實施例160 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1-乙基-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-1-乙基-6-氟-苯并三唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0536】 實施例161 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 6.20g溶解於DMF 84.0mL中。於室溫添加NBS 5.80g，並於90℃攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(4-溴-2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0537】 (步驟2)將前述步驟1所得到的1-(4-溴-2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 5.67g溶解於乙醇 87.2mL中。於室溫添加氯化銨 5.67g、鐵 5.67g、水 87.2mL，於60℃徹夜攪拌。以矽藻土過濾反應液，並

以乙酸乙酯洗淨。減壓濃縮濾液，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(6-胺基-4-溴-2,3-二氟-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0538】(步驟3)將前述步驟2所得到的1-(6-胺基-4-溴-2,3-二氟-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 4.36g溶解於水 28.4mL、THF 28.4mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 28.4mL、亞硝酸鈉 1.80g，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0539】(步驟4)將實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 50mg、前述步驟3所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 39.9mg溶解於1,4-二噁烷 0.50mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 2.50mg、X-Phos 4.14mg、磷酸三鉀 55.3mg，於微波反應裝置中在125℃攪拌1小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-

甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0540】(步驟5)將前述步驟4所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 55.0mg 溶解於 MeOH 1.0mL 中。於室溫添加12當量濃度鹽酸 1.0mL，並於室溫攪拌1小時。添加2當量濃度氫氧化鈉水溶液 6.00mL、氯仿，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0541】實施例162 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基]胺甲酸酯 100mg、實施例161步驟3所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 85.8mg 溶解於1,4-二噁烷0.934mL中。於室溫添加 Pd(dba)₂ 5.37mg、X-Phos 8.90mg、磷酸三鉀 119mg，於微波反應裝置中在 125℃ 攪拌1小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟

-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0542】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 99.8mg 溶解於 MeOH 1.0mL 中。於室溫添加 12 當量濃度鹽酸 1.0mL，並於室溫攪拌 1 小時。添加 2 當量濃度氫氧化鈉水溶液 6.00mL、氯仿，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0543】實施例 163 2'',3-二氟-4''-(2-甲氧基乙基)-5'-(哌嗪-1-羰基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

以實施例 22(步驟 1~4)為準，藉由使用第三丁基 哌嗪-1-羧酸酯來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0544】實施例 164 (R)-5'-(3-胺基哌啶-1-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-甲氧基乙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

以實施例 22(步驟 1~4)為準，藉由使用第三丁基 N-[(3R)-3-哌啶基]胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0545】實施例165 5'-(4-胺基吡啶-1-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-甲氧基乙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

以實施例22(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 N-(吡啶-4-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0546】實施例166 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-B之合成

(步驟1)將實施例41步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 500mg、實施例28之步驟1所得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇 379mg溶解於1,4-二噁烷5.9mL中。於室溫下添加Pd(dba)₂ 68mg、X-Phos 113mg、磷酸三鉀 752mg，於100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸酯。

【0547】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸酯 300mg溶解於THF 0.9mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 0.9mL，於室溫攪拌2小時。添加MTBE，並以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基

-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸。

【0548】(步驟3)將前述步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸 10mg、實施例 155 之步驟 3 所得到的 N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B 鹽酸鹽 10.2mg 溶解於 THF 0.12mL 中。於室溫添加 TEA 0.014mL、HATU 18.7mg，於 50℃ 攪拌 1 小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B。

【0549】(步驟 4)將前述步驟 3 所得到的 N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B 15mg 溶解於 DCM 0.2mL 中。於 0℃ 下添加巰基乙酸 2 μ L、TEA 8.6 μ L，於室溫攪拌 2 小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層之後，蒸餾去除溶劑。以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0550】實施例 167 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 60mg、5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑 41.7mg 溶解於1,4-二噁烷0.56mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 3.22mg、X-Phos 5.34mg、磷酸三鉀 71.4mg，在微波反應裝置中於125℃攪拌1小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0551】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 20mg 溶解於TFA 0.40mL中，於室溫攪拌5分鐘。以LCMS確認反應完結之後，添加DMSO 1.60mL，並以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0552】實施例168 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用5-溴-6-氟-1-丙基-苯并三唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0553】實施例169 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰

基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)以實施例161(步驟1~3)為準，藉由使用2,3-二氟-N-(2-甲氧基乙基)-6-硝基-苯胺來代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到5-溴-6,7-二氟-1-(2-甲氧基乙基)苯并三唑。

【0554】(步驟2)以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用前述步驟1所得到的5-溴-6,7-二氟-1-(2-甲氧基乙基)苯并三唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0555】實施例170 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基乙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙醇來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0556】實施例171 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-B之合成

(步驟1)將實施例41步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 2.3g、實施例136的步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 2.02g溶解於1,4-

二噁烷18.1mL中。於室溫下添加Pd(dba)₂ 250mg、X-Phos 414mg、磷酸三鉀 3.46g，於100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於THF 40.0mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 30.0mL，於室溫攪拌2小時。添加MTBE，並以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸。

【0557】(步驟2) 將前述步驟1所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸 8mg、實施例 155 之步驟 3 所得到的N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B鹽酸鹽 7.47mg溶解於THF 0.30mL中。於室溫添加TEA 0.00748mL、HATU 13.6mg，於50℃攪拌1小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B。

【0558】(步驟3) 將前述步驟2所得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B 13.8mg溶解於DCM 1.0mL中。於0℃下添加巯基乙酸

2.49 μ L、TEA 7.48 μ L，於室溫攪拌1小時。添加氯仿、4當量濃度氫氧化鈉，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層之後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0559】實施例172 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將5-溴-6,7-二氟-1H-吡啶 300mg溶解於DMF 4.31mL中。於室溫添加Cs₂CO₃ 843mg、2,2-二甲基環氧乙烷 0.230mL，於80℃攪拌3小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。添加乙酸乙酯，飽和氯化銨水溶液、以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0560】(步驟2)將實施例41步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 210mg、前述步驟1所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 196mg溶解於1,4-二噁烷1.65mL中。於室溫下添加Pd(dba)₂ 22.8mg、X-Phos 37.8mg、磷酸三鉀 316mg，於100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解

於THF 2.63mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 2.1mL，於室溫攪拌2小時。添加MTBE，並以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸。

【0561】(步驟3)將前述步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸 30mg、第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 13.2mg溶解於THF 0.323mL中。於室溫添加TEA 0.027mL、HATU 49.1mg，於50℃攪拌1小時。將反應液於減壓下蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0562】(步驟4)將前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 40mg溶解於MeOH 0.80mL中。於室溫添加4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.80mL，於室溫攪拌1小時。添加氯仿、2當量濃度氫氧化鈉水溶液 1.6mL，以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0563】實施例173 5'-(7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]

庚烷-2-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

將實施例171步驟1所得到的3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸8mg溶解於THF 0.3mL中。於室溫添加第三丁基 N-(3-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺甲酸酯 3.80mg、TEA 0.0075mL、HATU 13.6mg，於50℃攪拌3小時。以LCMS確認反應的完結之後，濃縮反應液。對殘渣添加TFA 0.20mL，於室溫攪拌5分鐘。以LCMS確認反應的完結之後，於反應液中添加DMSO 0.8mL，以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0564】實施例174 5'-(7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例166步驟2所得到的3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸100mg溶解於THF 0.982mL中。於室溫添加第三丁基 N-(3-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺甲酸酯 52.1mg、TEA 0.103mL、HATU 187mg，於50℃攪拌3小時。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[3-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酰基]-3-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]胺甲酸酯。

【0565】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基

N-[3-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-3-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]胺甲酸酯 30mg 溶解於 MeOH 0.5mL 中，於室溫添加 12 當量濃度鹽酸 0.5mL。於室溫添加攪拌 0.5 小時後，添加水、2 當量濃度氫氧化鈉水溶液 3.0mL。以氯仿萃取，並蒸餾去除溶劑。以逆相 HPLC (移動相：水/乙腈) 純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0566】 實施例 175 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-B 之合成

(步驟 1) 將實施例 41 步驟 1 所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 90mg、5-溴-6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑 68.6mg 溶解於 1,4-二噁烷 0.71mL 中。於室溫下，添加 Pd(dba)₂ 9.8mg、X-Phos 16mg、磷酸三鉀 135mg，於 100℃ 徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於 TFA 1.0mL 中，於室溫攪拌 2 小時。添加 MTBE，並以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酸。

【0567】 (步驟 2) 將前述步驟 1 所得到的 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酸

30mg、實施例 155 之步驟 3 所得到的 N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B 鹽酸鹽 30.6mg 溶解於 THF 0.367mL 中。於室溫添加 TEA 0.042mL、HATU 55.9mg，於 50℃ 攪拌 1 小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到 N-[(1R,3S,4S)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B。

【0568】(步驟 3) 將前述步驟 2 所得到的 N-[(1R,3S,4S)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B 51mg 溶解於 DCM 0.70mL 中。於 0℃ 下添加巰基乙酸 5.8 μ L、TEA 29.1 μ L，於室溫攪拌 2 小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層之後，蒸餾去除溶劑。以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0569】實施例 176 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-B 之合成

(步驟 1) 將實施例 41 步驟 1 所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼

烷-2-基)苯甲酸酯 2.3g、實施例142之步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇 2.03g溶解於1,4-二噁烷18.7mL中。於室溫下添加Pd(dba)₂ 250mg、X-Phos 414mg、磷酸三鉀 3.46g，於100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於THF 10.0mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 10.0mL，於室溫攪拌2小時。添加MTBE，並以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸。

【0570】(步驟2)將前述步驟1所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸 30mg、實施例155之步驟3所得到的N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B鹽酸鹽 27.9mg溶解於THF 0.34mL中。於室溫添加TEA 0.038mL、HATU 51.0mg，於50℃攪拌1小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B。

【0571】(步驟3)將前述步驟2所得到的N-[(1S,3R,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]-7-氮雜雙

環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B 45mg溶解於DCM 0.58mL中。於0℃下添加巰基乙酸 4.9 μ L、TEA 24 μ L，於室溫攪拌2小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層之後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0572】實施例177 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-B之合成

(步驟1)將實施例41步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 3.2g、實施例161之步驟3所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 3.01g溶解於1,4-二噁烷 25.2mL中。於室溫下添加Pd(dba)₂ 348mg、X-Phos 577mg、磷酸三鉀 4.81g，於100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於THF 15.0mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 15.0mL，於室溫攪拌2小時。添加MTBE，並以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸。

【0573】(步驟2)將前述步驟1所得到的3-(4-氰基-3-

氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸 30mg、實施例155之步驟3所得到的 N-((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B鹽酸鹽 26.8mg 溶解於 THF 0.33mL 中。於室溫添加 TEA 0.037mL、HATU 48.9mg，於50℃攪拌1小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到 N-[(1S,2S,4R)-rel-7-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B。

【0574】(步驟3)將前述步驟2所得到的 N-[(1S,2S,4R)-rel-7-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B 43mg 溶解於 DCM 0.54mL 中。於0℃下添加巯基乙酸 4.5 μL、TEA 22.7 μL，於室溫攪拌2小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層之後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0575】實施例178 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(3-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-呋唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)以實施例41(步驟1~4)為準，藉由使用實施例

142(步驟1)所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到第三丁基 N-((3-內)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯。

【0576】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-((3-內)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯 10mg溶解於DMF 0.076mL中，添加NBS 3.5mg，於80℃徹夜攪拌。以1mL之DMSO稀釋反應液，並以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0577】實施例179 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-甲基苯并[d]異噁唑-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將3-溴-4-氟酚 5g溶解於二氯甲烷 114mL中，於0℃添加TEA 5.5mL，並藉由滴下以添加氯化乙醯 2.8mL。於20℃攪拌反應液30分鐘，以二氯甲烷 100mL稀釋。以0.5當量濃度鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨、蒸餾去除溶劑，藉此得到3-溴-4-氟苯基 乙酸酯。

【0578】(步驟2)對前述步驟1所得到的3-溴-4-氟苯基 乙酸酯 6.2g添加三氟化硼-乙酸錯合物 53mL，於155℃攪拌14小時。將反應液冷卻至0℃，加入冰。濾取析出

物，以0℃之水洗淨，進行乾燥。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化所得到的固體，藉此得到1-(4-溴-5-氟-2-羥基苯基)乙酮。

【0579】(步驟3)對前述步驟2所得到的1-(4-溴-5-氟-2-羥基苯基)乙酮 2.16g及羥基胺鹽酸鹽 1.29g、乙酸鈉 1.14g添加MeOH 30mL，於60℃攪拌1小時。將反應液加至冰水中，濾取析出物，以水洗淨並乾燥。將所得到的固體溶解於THF 31mL中，添加TEA 1.68mL、N,N'-羰基二咪唑 1.65g，於70℃攪拌1小時。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到6-溴-5-氟-3-甲基苯并[d]異噁唑。

【0580】(步驟4)以實施例41(步驟1~5)為準，藉由使用前述步驟3所得到的6-溴-5-氟-3-甲基苯并[d]異噁唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0581】實施例180 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-甲基苯并[d]異噁唑-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用實施例179之步驟3所得到的6-溴-5-氟-3-甲基苯并[d]異噁唑來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0582】實施例181 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例178之步驟1所得到的第三丁基 N-((3-內)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯 69mg 溶解於DMF 0.53mL 中，添加NBS 38mg，於80℃徹夜攪拌。冷卻至室溫，添加Boc₂O 200mg、DMAP 1mg，於室溫攪拌2小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 ((3-內)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯。

【0583】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 ((3-內)-8-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯 15mg、三甲基硼氧烷三聚物(trimethyl boroxine) 7.7mg、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ 1mg、碳酸銨20mg懸浮於1,4-二噁烷中，在微波照射下於125℃攪拌30分鐘。蒸餾去除溶劑，對殘渣添加三氟乙酸0.2mL，於室溫添加攪拌10分鐘。以1mL之DMSO稀釋反應液，並以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0584】實施例182 5'-((1R,2S,4S)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-

甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)、將第三丁基 (1S,3S,4R)-rel-3-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯 919mg溶解於THF 14.4mL中。於0℃添加TEA 1.81mL、2,4-二硝基苯磺醯氯 1.73g，於室溫徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 (1S,3S,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯。

【0585】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 (1S,3S,4R)-rel-3-[(2,4-二硝基苯基)磺醯胺基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯 100mg溶解於乙酸乙酯 1.00mL中。於室溫添加4當量濃度鹽酸-乙酸乙酯溶液 2.00mL，並於室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應液，藉此得到N-[(1S,3S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺鹽酸鹽。

【0586】(步驟3)將實施例166步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸 30mg、前述步驟2所得到的N-[(1S,3S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺鹽酸鹽 30.7mg 溶解於 THF 0.40mL 中。於室溫添加 TEA 0.0420mL、HATU 56.0mg，於50℃攪拌1小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到N-[(1S,3S,4R)-rel-7-[3-(4-氰基-3-

氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺。

【0587】(步驟4)將前述步驟3所得到的 N-[(1S,3S,4R)-rel-7-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲醯基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺 55mg 溶解於 DCM 0.752mL 中。於 0℃ 下添加巰基乙酸 6.27 μ L、TEA 31.4 μ L，於室溫攪拌2小時。添加氯仿，以4當量濃度氫氧化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0588】實施例183 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例172步驟2所得到的3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸 30mg、第三丁基 N-[(3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 16.1mg 溶解於 THF 0.323mL 中。於室溫添加 TEA 0.027mL、HATU 49.1mg，於 50℃ 攪拌1小時。將反應液於減壓下蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯。

【0589】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯 42mg 溶解於 MeOH 0.84mL 中。於室溫添加4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.84mL，於室溫攪拌1小時。添加氯仿、2當量濃度氫氧化鈉水溶液 1.68mL、以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0590】實施例184 5'-((1R,2S,4S)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例171(步驟1~3)為準，藉由使用實施例182步驟2所得到的N-[(1R,2S,4S)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]-2,4-二硝基苯磺醯胺鹽酸鹽來代替N-((1R,2R,4S)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺-異構物-B鹽酸鹽，而得到標題化合物。

【0591】實施例185 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟3~4)為準，藉由使用實施例175步驟1所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(6,7-二氟-1-甲基-苯并三唑-5-基)苯甲酸來代替3-(4-氰基-3-氟-苯

基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸，且使用第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0592】實施例186 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將5-溴-2,3,4-三氟-苯甲醛480mg溶解於1,2-二甲氧乙烷 4.8mL中。於室溫添加胍一水合物 7.68mL，於80℃攪拌5小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到5-溴-6,7-二氟-1H-吡啶。

【0593】(步驟2)將前述步驟1所得到的5-溴-6,7-二氟-1H-吡啶 97mg溶解於DMF 1.38mL中。於室溫添加甲醇0.1mL、碳酸銨 271mg、2,2-二甲基環氧乙烷 0.074mL，於80℃攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6-氟-7-甲氧基-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0594】(步驟3)將實施例41步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 45.0mg、前述步驟2所得到

的、1-(5-溴-6-氟-7-甲氧基-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 43.8mg 溶解於1,4-二噁烷0.50mL中。於室溫下，添加 Pd(dba)₂ 4.89mg、X-Phos 8.11mg、磷酸三鉀 67.7mg，於100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於THF 0.45mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 0.56mL，於室溫攪拌2小時。添加MTBE，並以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑，藉此得到 3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-7-甲氧基-吡啶-5-基]苯甲酸。

【0595】(步驟4)以實施例172(步驟3~4)為準，藉由使用前述步驟3所得到的3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-7-甲氧基-吡啶-5-基]苯甲酸來代替3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸，且使用第三丁基 ((3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0596】實施例187 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例186之步驟1所得到的5-溴-6,7-二氟-1H-吡啶 101mg 溶解於DMF 1.44mL中。於室溫添加碳酸鉀 283mg、2,2-二甲基環氧乙烷 0.077mL，於80℃徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以

無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

(步驟2)以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用前述步驟1所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0597】實施例188 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例187步驟1所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用第三丁基 ((3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0598】實施例189 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例142步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯

啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0599】 實施例190 (S)-5'-(3-胺基-3-甲基吡咯啉-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例136步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用第三丁基 (S)-(3-甲基吡咯啉-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0600】 實施例191 (S)-5'-(3-胺基-3-甲基吡咯啉-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟3~4)為準，藉由使用實施例177步驟1所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸來代替3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸，且使用第三丁基 (S)-(3-甲基吡咯啉-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0601】 實施例192 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟3~4)為準，藉由使用實施例177步驟1所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸來代替3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸，且使用第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0602】 實施例193 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟3~4)為準，藉由使用實施例166步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯甲酸來代替3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸，且使用第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0603】 實施例194 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2''-(6-氟-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將5-溴-6-氟-1H-吡啶 200mg溶解於DMF 3.1mL中。於室溫添加碳酸鉀 606mg、(3-羥基-3-甲基-丁基) 4-甲基苯磺酸 481mg，於90℃攪拌16小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥

後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到4-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丁烷-2-醇。

【0604】(步驟2)以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用前述步驟1所得到的4-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丁烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用第三丁基 ((3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0605】實施例195 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例187步驟1所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0606】實施例196 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基

((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯鹽酸鹽來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0607】實施例197 (S)-5'-(3-胺基-3-甲基吡咯啉-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例187步驟1所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用第三丁基 (S)-(3-甲基吡咯啉-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0608】實施例198 (S)-5'-(3-胺基-3-甲基吡咯啉-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 (S)-(3-甲基吡咯啉-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0609】實施例199 3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-5'-(2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例142步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，

且使用第三丁基 2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0610】實施例200 2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-5'-(2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-羰基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 2,7-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-羧酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0611】實施例201 2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-5'-(2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羰基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-6-羧酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0612】實施例202 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-甲基苯并[d]異噁唑-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

(步驟1)將第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 鹽酸鹽 36mg溶解於DCM 2.89mL中。於室溫添加TEA 40 μ L、氯甲酸苯甲酯 25 μ L，並於室溫攪拌1小時。蒸餾去除溶劑，添加氯仿、水，以氯仿萃取2次，以水、飽和食鹽水洗淨。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉

此得到苯甲基 (1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯。

【0613】將苯甲基 (1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯作成 10mg/mL之乙醇溶液，並藉以下條件分離。

【0614】將保持時間快者定義為異構物-X，保持時間慢著定義為異構物-Y。

管柱：DAICEL CHIRALPAK IC 2.0 x25 cm

移動相：己烷/2-丙醇=85/15

流速：12.5mL/min

各異構物之保持時間：

苯甲基 (1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-X： 16.93
分

苯甲基 (1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-Y： 23.82
分。

【0615】掌性分析條件

管柱：CHIRALPAK IC 4.6x150 mm

移動相：己烷/2-丙醇=85/15

流速：1.0mL/min

各異構物之保持時間：

苯甲基 (1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-X： 6.972

分

苯甲基 (1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-Y： 9.895分。

【0616】(步驟2)將前述步驟1所得到的苯甲基 (1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羧酸酯-異構物-X 93g、10%Pd/C 10g懸浮於甲醇1.0L中。50psi之氫環境氣體下，於室溫攪拌5小時。過濾反應液、濃縮濾液，藉此得到第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

(步驟3)以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例179步驟3所得到的6-溴-5-氟-3-甲基苯并[d]異噁唑來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用前述步驟2所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0617】實施例203 2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-3-氟-5'-(八氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟1~4)為準，藉由使用第三丁基 六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

實施例204 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將5-溴-6-氟-1H-吡啶 300mg溶解於DMF 4.65mL中。於室溫添加碳酸鉀 90.9mg、2,2-二乙基環氧乙烷 0.20mL，於90℃攪拌16小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊烷-3-醇。

【0618】(步驟2)以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用前述步驟1所得到的3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊烷-3-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0619】實施例205 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例204步驟1所得到的3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊烷-3-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用第三丁基 ((3-內)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0620】實施例206 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁

基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

以實施例172(步驟2~4)為準，藉由使用實施例204步驟1所得到的3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊烷-3-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例202步驟2所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X來代替第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0621】 實施例207 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸-異構物-X之合成

(步驟1)將5-溴-6-氟-1H-吡啶 500mg溶解於DMF 7.79mL中。於室溫添加碳酸鉀 1.67g、乙基 2-氯乙酸酯 573mg，於90℃攪拌16小時。以飽和氯化銨水溶液停止反應。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到乙基 2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙酸酯。

【0622】 (步驟2)將實施例41步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸 2g、實施例202步驟2所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 1.24g溶解於THF 21.8mL中。於室溫添加TEA

1.52mL、HATU 2.28g，於50℃攪拌1小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

【0623】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 100mg、前述步驟1所得到的乙基 2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙酸酯 69.5mg 懸浮於1,4-二噁烷 0.59mL中。於室溫添加 Pd(dba)₂ 8.2mg、X-phos 13.6mg、磷酸三鉀 113mg，進行脫氣、氮取代。在氮環境氣體下，於外溫100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣。將殘渣溶解於MeOH 1.0mL中，添加5當量濃度氫氧化鈉水溶液 1.0mL，攪拌1小時。添加 MTBE，於水層萃取。以鹽酸使水層成為酸性，添加 MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑，藉此得到 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸-異構物-X。

【0624】(步驟4)對前述步驟3所得到的

2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸-異構物-X 10mg添加乙腈 1.0mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 1.0mL，攪拌30分鐘。蒸餾去除溶劑，以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0625】實施例208 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4''-氰基-2,3''-二氟-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-基)乙酸-異構物-X之合成

以實施例207(步驟3~4)為準，藉由使用甲基 2-(4-溴-3-氟苯基)乙酸酯來代替乙基 2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙酸酯，而得到標題化合物。

【0626】實施例209 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

(步驟1)將2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯 1g溶解於THF 12.9mL中並添加TEA 1.08mL、1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇 0.59mL，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，並以水、飽和食鹽水依序洗淨。以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑，藉此得到1-(2-氯-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0627】(步驟2)將前述步驟1所得到的1-(2-氯-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 1.3g溶解於DMF

9.9mL中。於室溫添加NBS 1.1g，並於90℃攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以IPE：己烷＝1：1進行結晶化，並以己烷洗淨2次，藉此得到1-(4-溴-2-氯-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0628】(步驟3)將前述步驟2所得到的1-(4-溴-2-氯-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 1.6g及NH₄Cl 1.6g、鐵0.8g懸浮於EtOH 7.81mL、水 7.81mL中，並於60℃徹夜攪拌。添加MTBE，進行矽藻土過濾。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑，藉此得到1-(6-胺基-4-溴-2-氯-3-氟-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0629】(步驟4)將前述步驟3所得到的1-(6-胺基-4-溴-2-氯-3-氟-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 352mg、溶解於水0.70mL、THF 1.76mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸1.06mL，滴下添加亞硝酸鈉(使101mg溶解而成的水溶液0.3mL)，於室溫攪拌1小時。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。對殘渣添加IPE：己烷＝1：1 68mL，並濾取，且以IPE：己烷＝1：1洗淨，藉此得到1-(5-溴-7-氯-6-氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0630】(步驟5)將實施例207步驟2所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮

雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 50mg、前述步驟4所得到的1-(5-溴-7-氯-6-氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 37.4mg懸浮於1,4-二噁烷0.3mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 4.1mg、X-phos 6.8mg、磷酸三鉀 56.7mg，並進行氫取代，於100℃攪拌2小時。添加乙酸乙酯，裝入NH矽膠中，並以乙酸乙酯：甲醇=10：1洗淨。蒸餾去除溶劑，對殘渣添加乙腈 1.0mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 1.0mL並攪拌10分鐘。蒸餾去除溶劑，將殘渣溶解於DMSO中，以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0631】實施例210 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈 之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0632】實施例211 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲

腓之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0633】 實施例212 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X之合成

(步驟1)將實施例176步驟1所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸250mg 溶解於 THF 2.24mL 中。於室溫添加 HATU 234mg、實施例202步驟2所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 125mg、TEA 0.156mL，於50℃攪拌1小時。將反應液於減壓下蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

【0634】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基(((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 289mg溶解於DMF 4.50mL中。於室溫添加NBS 120mg，並於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基(((1S,2S,4R)-rel-7-(6-(3-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

【0635】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基(((1S,2S,4R)-rel-7-(6-(3-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 50mg、PdCl₂(PPh₃)₂ 2.4mg懸浮於1-甲基-2-吡咯啉酮 0.5mL中。於室溫添加N,N-二乙基乙醇胺 0.046mL，進行CO取代，於125℃攪拌1小時。於反應液中添加t-BuOH 0.5mL、2當量濃度氫氧化鈉水溶液 0.25mL，於室溫攪拌1小時。添加MTBE，分離水層。對水層添加鹽酸而使其成為酸性之後，以MTBE萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。對殘渣添加乙腈 0.5mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.5mL，攪拌10分鐘。濃縮反應液、以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此

得到標題化合物。

【0636】實施例213 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例41步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸 500mg、第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 鹽酸鹽 303.5mg溶解於THF 5.45mL中。於室溫添加TEA 0.379mL、HATU 569.5mg，於50℃攪拌1小時。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'- 氰基 -3'- 氟 -6-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 雜 環 戊 硼 烷 -2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯。

(步驟2)以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用前述步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'- 氰基 -3'- 氟 -6-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 雜 環 戊 硼 烷 -2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'- 氰基 -3'- 氟 -6-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 雜 環 戊 硼 烷 -2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0637】實施例214 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-

氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 之合成

以實施例161(步驟1~5)為準，藉由使用3-[(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)甲基]戊烷-3-醇來代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例207步驟2所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0638】 實施例215 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例161(步驟1~5)為準，藉由使用3-[(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)甲基]戊烷-3-醇來代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷

-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0639】實施例216 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例161(步驟1~5)為準，藉由使用3-[(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)甲基]戊烷-3-醇來代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0640】實施例217 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例161(步驟1~5)為準，藉由使用3-[(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)甲基]戊烷-3-醇來代替1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例213步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0641】實施例218 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氟-1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-

聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用3-(胺基甲基)戊烷-3-醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0642】實施例219 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-2'-(7-氯-1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用3-(胺基甲基)戊烷-3-醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0643】實施例220 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-氯-1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用3-(胺基甲基)戊烷-3-醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-

基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0644】 實施例221 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用3-(胺基甲基)戊烷-3-醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例213步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0645】 實施例222 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X之合成

(步驟1)將實施例171步驟1所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)吡啶-5-基]苯甲酸

250mg 溶解於 THF 2.24mL 中。於室溫添加 HATU 234mg、實施例 202 步驟 2 所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 125mg、TEA 0.156mL，於50℃攪拌1小時。將反應液於減壓下蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

【0646】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 289mg 溶解於 DMF 4.50mL 中。於室溫添加 N-碘琥珀醯亞胺 120mg，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-碘-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

【0647】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-碘-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-

氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 20mg、
 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 0.92mg懸浮於1-甲基-2-吡咯啉酮 0.2mL
 中。於室溫添加N,N-二乙基乙醇胺 0.0173mL，進行CO
 取代，於100℃攪拌1小時。於反應液中添加t-BuOH
 0.2mL、2當量濃度氫氧化鈉水溶液 0.2mL，於室溫下終
 夜攪拌。添加MTBE，分離水層。對水層添加鹽酸而使其
 成為酸性之後，以MTBE萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層
 後蒸餾去除溶劑。對殘渣添加乙腈 0.5mL、4當量濃度鹽
 酸-1,4-二噁烷溶液 0.5mL，攪拌10分鐘。濃縮反應液、
 以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題
 化合物。

【0648】實施例223 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基
 -7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯
 苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X之合成

(步驟1)將實施例207步驟2所得到的第三丁基
 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基
 -1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮
 雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 350mg、5-
 溴-6-氟-1-甲基-吡啶 186mg懸浮於1,4-二噁烷2.08mL
 中。於室溫添加 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 28.7mg、X-phos 47.6mg、磷
 酸三鉀 397mg，進行脫氣、氮取代。在氮環境氣體下，於
 外溫100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法
 (移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基
 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-

吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

(步驟2)以實施例212(步驟2~3)為準，藉由使用前述步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0649】實施例224 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X之合成

(步驟1)將實施例207(步驟2)所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 350mg、5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶 185mg懸浮於1,4-二噁烷2.08mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 28.7mg、X-phos 47.6mg、磷酸三鉀 397mg，進行脫氣、氮取代。在氮環境氣體下，於外溫100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

【0650】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 209mg溶解於DMF 3.6mL中。於室溫添加N-碘琥珀醯亞胺 121mg，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-3-碘-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

【0651】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-3-碘-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 211mg、PdCl₂(PPh₃)₂ 10.5mg懸浮於1-甲基-2-吡咯啉酮 2.11mL中。於室溫添加N,N-二乙基乙醇胺 0.197mL，進行CO取代，於100℃攪拌1小時。於反應液中添加t-BuOH 0.2mL、2當量濃度氫氧化鈉水溶液 0.2mL，於室溫下終夜攪拌。添加MTBE，分離水層。對水層添加鹽酸而使其成為酸性之後，以MTBE萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑，而得到5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟

-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X。

(步驟4)對前述步驟3所得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X 10mg添加乙腈0.5mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液0.5mL，攪拌10分鐘。濃縮反應液、以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0652】實施例225 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

將實施例213步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯40mg、實施例204步驟1所得到的3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊烷-3-醇29.2mg懸浮於1,4-二噁烷0.5mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 3.3mg、X-phos 5.5mg、磷酸三鉀45.4mg，於100℃攪拌1小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於乙腈0.5mL中。於室溫添加4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液0.5mL，於室溫攪拌5分鐘。濃縮反應液、以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0653】實施例226 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-

氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

(步驟1)將甲基 5-溴-4-氟-2-碘-苯甲酸酯 2g溶解於二乙基醚55.7mL中。於0℃添加2.0M LiBH₄ THF溶液 6.13mL、MeOH 0.56mL，於0℃攪拌1小時。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到(5-溴-4-氟-2-碘-苯基)甲醇。

【0654】(步驟2)將前述步驟1所得到的(5-溴-4-氟-2-碘-苯基)甲醇 1.39g、3,4-二氫-2H-吡喃 0.419mL溶解於DCM 8.4mL中。於室溫添加對甲苯磺酸吡啶鎂 106mg，於室溫徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到2-[(5-溴-4-氟-2-碘-苯基)甲氧基]四氫吡喃。

【0655】(步驟3)將前述步驟2所得到的2-[(5-溴-4-氟-2-碘-苯基)甲氧基]四氫吡喃 1.5 g、PdCl₂(PPh₃)₂ 130mg、CuI 34mg懸浮於THF 18mL中。於室溫添加TEA 18mL、2-甲基-3-丁炔-2-醇 0.42mL，於室溫攪拌4小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到4-[4-溴-5-氟-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)苯基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇。

【0656】(步驟4)將實施例207步驟2所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 150mg、前述步驟3所得到的4-[4-溴-5-氟-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)苯基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇 129mg懸浮於1,4-二噁烷 0.89mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 12.3mg、X-phos 20.4mg，於100℃攪拌1小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣。將殘渣溶解於THF 0.92mL、水 0.46mL中。於室溫添加對甲苯磺酸一水合物 6.9mg，於70℃攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4''-氰基-2,3''-二氟-4-(3-羥基-3-甲基1-丁炔-1-基)-5-(羥基甲基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4'-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X。

(步驟5)將前述步驟4所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4''-氰基-2,3''-二氟-4-(3-羥基-3-甲基1-丁炔-1-基)-5-(羥基甲基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4'-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 30mg溶解於1,4-二噁烷0.24mL中。於室溫添加1.0M TBAF THF溶液 0.14mL，於100℃攪拌1小時。於反應液中添加EtOH 0.12mL、10%Pd/C 30mg，進行氫取代，於70℃攪拌30

分鐘。過濾反應液並濃縮濾液。將殘渣溶解於THF中。於室溫添加TEA 0.013mL、DMAP 1.1mg、Boc₂O 20.4mg，於70℃攪拌1小時。添加乙酸乙酯，依序以約0.5mol/L 磷酸洗淨5次、以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於乙腈 0.5mL中。於室溫添加4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.5mL，於室溫攪拌5分鐘。以LCMS確認反應結束後，蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0657】實施例227 5'-((S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例41步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 400mg、實施例226步驟3所得到的4-[4-溴-5-氟-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)苯基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇 456mg懸浮於1,4-二噁烷3.15mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 43.5mg、X-phos 144mg、磷酸三鉀 601mg，於100℃攪拌1小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣。將殘渣溶解於THF 1.62mL中。於室溫添加水0.81mL、對甲苯磺酸一水合物 12.3mg，於70℃攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯

基)-4-[2-氟-5-(羥基甲基)-4-(3-羥基-3-甲基-1-丁烯基)苯基]苯甲酸酯。

【0658】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[2-氟-5-(羥基甲基)-4-(3-羥基-3-甲基-1-丁烯基)苯基]苯甲酸酯 90mg 溶解於1,4-二噁烷0.9mL中。於室溫添加1.0M TBAF THF溶液0.54mL，於100℃攪拌2小時。於反應液中添加EtOH 0.30mL、10%Pd/C 90mg，進行氫取代，於70℃徹夜攪拌。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣。將殘渣溶解於THF 1.0mL中。於室溫添加12當量濃度鹽酸0.5mL，於室溫攪拌1.5小時。添加MTBE，以2當量濃度氫氧化鈉水溶液萃取2次，於水層加入2當量濃度鹽酸而使其成為酸性，以MTBE萃取2次。以飽和食鹽水依序洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑，藉此得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]苯甲酸。

【0659】(步驟3)將前述步驟2所得到的3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基]苯甲酸 10mg 溶解於THF 0.5mL中。於室溫添加HATU 9.31mg、第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 43.5mg、TEA 6.2 μ L，於50℃攪拌1小時。蒸餾去除溶劑，添加MeOH 0.5mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液0.5mL，於室溫攪拌30分鐘。蒸餾去除溶劑，以

逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0660】實施例228 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，而得到標題化合物。

【0661】實施例229 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-3-氟-2'-(5-氟-3-(2-羥基-2-甲基丙基)苯并[d]異噁唑-6-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例179步驟2所得到的1-(4-溴-5-氟-2-羥基苯基)乙酮150mg溶解於THF 3.2mL中。於-25℃添加鋰二異丙基醯胺(1.0M THF溶液)3.2mL，並於-25℃攪拌1小時。冷卻至40℃，添加丙酮 0.118mL，於-40℃攪拌1小時。添加磷酸水溶液之後，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(4-溴-5-氟-2-羥基-苯基)-3-羥基-3-甲基-丁烷-1-酮。

【0662】(步驟2)將前述步驟1所得到的1-(4-溴-5-氟-2-羥基-苯基)-3-羥基-3-甲基-丁烷-1-酮 60mg、羥基胺鹽酸鹽 28.6mg、乙酸鈉25.4mg溶解於甲醇0.69mL中，

於60℃徹夜攪拌。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於THF 0.69mL中，添加N,N'-羰基二咪唑 36.8mg、TEA 0.037mL、於70℃攪拌1小時。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(6-溴-5-氟-1,2-苯并噁唑-3-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0663】(步驟3)以實施例37(步驟1~3)為準，藉由使用前述步驟2所得到的1-(6-溴-5-氟-1,2-苯并噁唑-3-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0664】實施例230 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙醯胺之合成

(步驟1)將實施例213步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 100mg、實施例207步驟1所得到的乙基 2-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)乙酸酯 69.5mg 懸浮於1,4-二噁烷 0.59mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 8.2mg、X-phos 13.6mg、磷酸三鉀 113mg，進行脫氣、氮取代。在氮環境氣體下，於外溫100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣。將殘渣溶解於MeOH 1.0mL中，添加5當

量濃度氫氧化鈉水溶液 1.0mL，攪拌1小時。添加MTBE，於水層萃取。以鹽酸使水層成為酸性，添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑，而得到2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸。

【0665】(步驟2)將前述步驟1所得到的2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸 10mg 溶解於THF 0.32mL中。添加N,N'-羰基二咪唑 5.2mg，於室溫攪拌20分鐘、添加28%氨水 0.06mL，於室溫攪拌20分鐘。蒸餾去除溶劑，對殘渣添加乙腈 0.2mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.2mL，攪拌30分鐘。蒸餾去除溶劑，以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0666】實施例231 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-N-甲基乙醯胺之合成

將實施例230步驟1所得到的2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸 10mg 溶解於THF 0.064mL中。於室溫添加HATU 6.7mg、甲基胺鹽酸鹽

2.2mg、TEA 6.7 μ L，於50℃攪拌1小時。蒸餾去除溶劑，對殘渣添加乙腈 1.0mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 1.0mL並攪拌10分鐘。蒸餾去除溶劑，將殘渣溶解於DMSO中，以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0667】實施例232 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺之合成

以實施例231為準，藉由使用二甲基胺鹽酸鹽來代替甲基胺鹽酸鹽，而得到標題化合物。

【0668】實施例233 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4''-氰基-2,3''-二氟-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-基)乙醯胺之合成

(步驟1)將2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸 600mg溶解於THF 10.3mL中。於室溫添加HATU 1.08g、NH₄Cl 275.4mg、TEA 1.08mL，於50℃攪拌1小時。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到2-(4-溴-3-氟-苯基)乙醯胺。

(步驟2)以實施例225為準，藉由使用前述步驟1所得到的2-(4-溴-3-氟-苯基)乙醯胺來代替3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊烷-3-醇，而得到標題化合物。

【0669】實施例234 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4''-氰基-2,3''-二氟

-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺之合成

(步驟1)將2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸 600mg 溶解於 THF 10.3mL 中。於室溫添加 HATU 1.08g、甲基胺(ca.9.8 mol/L MeOH 溶液) 0.525mL、TEA 1.08mL，於 50℃ 攪拌 1 小時。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到 2-(4-溴-3-氟-苯基)-N-甲基-乙醯胺。

(步驟2)以實施例225為準，藉由使用前述步驟1所得到的 2-(4-溴-3-氟-苯基)-N-甲基-乙醯胺來代替 3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊烷-3-醇，而得到標題化合物。

【0670】 實施例235 2-(4'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4''-氰基-2,3''-二氟-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-基)-N,N-二甲基乙醯胺之合成

(步驟1)將 2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸 600mg 溶解於 THF 10.3mL 中。於室溫添加 HATU 1.08g、二甲基胺鹽酸鹽 419.9mg、TEA 1.08mL，於 50℃ 攪拌 1 小時。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到 2-(4-溴-3-氟-苯基)-N,N-二甲基-乙醯胺。

(步驟2)以實施例225為準，藉由使用前述步驟1所得到的 2-(4-溴-3-氟-苯基)-N,N-二甲基-乙醯胺來代替 3-[(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)甲基]戊烷-3-醇，而得到標題化合物。

【0671】 實施例236 5-(5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯

苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧基醯胺-異構物-X之合成

將實施例 224 步驟 3 所得到的 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X 10mg 溶解於 THF 0.32mL 中。添加 N,N'-羰基二咪唑 5.2mg，於室溫攪拌 20 分鐘，添加 28% 氨水 0.1mL，於室溫攪拌 20 分鐘。蒸餾去除溶劑，對殘渣添加乙腈 0.2mL、4 當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.2mL，攪拌 30 分鐘。蒸餾去除溶劑，以逆相 HPLC (移動相：水/乙腈) 純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0672】實施例 237 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-N,1-二甲基-1H-吡啶-3-羧基醯胺-異構物-X 之合成

將實施例 224 步驟 3 所得到的 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X 10mg 溶解於 THF 0.064mL 中。於室溫添加 HATU 6.7mg、甲基胺鹽酸鹽 2.2mg、TEA 6.7 μ L，於 50°C 攪拌 1 小時。蒸餾去除溶劑，對殘渣添加乙腈 0.5mL、4 當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.5mL 並攪拌 10 分鐘。蒸餾去除溶劑，將殘渣溶解於

DMSO中，以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0673】實施例238 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-N,N,1-三甲基-1H-吡啶-3-羧基醯胺-異構物-X之合成

以實施例237為準，藉由使用二甲基胺鹽酸鹽來代替甲基胺鹽酸鹽，而得到標題化合物。

【0674】實施例239 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0675】實施例240 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'- 氰基 -3'- 氟 -6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0676】 實施例241 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用實施例213步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'- 氰基 -3'- 氟 -6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'- 氰基 -3'- 氟 -6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0677】 實施例242 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基

-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸之合成

(步驟1)將實施例213步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 200mg、5-溴-6-氟-1-甲基-吡啶 105.6mg懸浮於1,4-二噁烷1.19mL中。於室溫添加Pd(dba)₂ 16.4mg、X-phos 27.2mg、磷酸三鉀 226.9mg，進行脫氣、氮取代。在氮環境氣體下，於外溫100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯。

【0678】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯209mg溶解於DMF 3.6mL中。於室溫添加N-碘琥珀醯亞胺 121mg，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-3-碘-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]

庚烷-2-基)胺甲酸酯。

【0679】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(6-氟-3-碘-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 211mg、PdCl₂(PPh₃)₂ 10.5mg懸浮於1-甲基-2-吡咯啉酮 2.11mL中。於室溫添加N,N-二乙基乙醇胺 0.197mL，進行CO取代，於100℃攪拌1小時。於反應液中添加t-BuOH 0.2mL、2當量濃度氫氧化鈉水溶液 0.2mL，於室溫下終夜攪拌。添加MTBE，分離水層。對水層添加鹽酸而使其成為酸性之後，以MTBE萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑，而得到5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸。

【0680】(步驟4)對前述步驟3所得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 10mg添加乙腈 0.5mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.5mL，攪拌10分鐘。濃縮反應液、以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0681】實施例243 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-N,1-二甲基-1H-吡啶-3-羧基鹽胺之合成

以實施例237為準，藉由使用實施例242步驟3所得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸來代替5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X，而得到標題化合物。

【0682】 實施例244 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-N,N,1-三甲基-1H-吡啶-3-羧基醯胺之合成

以實施例237為準，藉由使用實施例242步驟3所得到的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸來代替5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X，且使用二甲基胺鹽酸鹽來代替甲基胺鹽酸鹽，而得到標題化合物。

【0683】 實施例245 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧基醯胺之合成

以實施例236為準，藉由使用實施例242步驟3所得

的5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸來代替5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸-異構物-X，而得到標題化合物。

【0684】實施例246 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，而得到標題化合物。

【0685】實施例247 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用THF來代替EtOH，而得到標題化合物。

【0686】實施例248 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合

成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氟基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0687】實施例249 (S)-5-(5-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-4'-氟基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用THF來代替EtOH，並使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氟基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0688】實施例250 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羥基

-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0689】實施例251 5-(5-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用THF來代替EtOH，並使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題

化合物。

【0690】實施例252 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用實施例213步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0691】實施例253 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用THF來代替EtOH，並使用實施例213步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮

雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0692】 實施例254 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,2,3-三氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0693】 實施例255 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,2,3-三氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮

雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0694】實施例256 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,2,3-三氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'- 氰基-3'- 氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0695】實施例257 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0696】實施例258 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰

基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，且藉由使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0697】 實施例259 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0698】實施例260 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0699】實施例261 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氟基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0700】實施例262 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羥基

環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0701】 實施例263 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-(二氟甲基)-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例213步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0702】實施例264 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0703】實施例265 (S)-5-(5-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0704】實施例266 5-(5-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0705】實施例267 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-4'-氰基-3'-氟-[1,1'-聯苯]-2-基)-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用2,6-二氟-3-硝基-苯甲腈來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例213步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺

甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0706】實施例268 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,2,3-三氟-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例213步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0707】實施例269 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，且使用實施例

213步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0708】實施例270 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0709】實施例271 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酰基]吡咯啶-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基

((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氟基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0710】實施例272 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氟基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0711】實施例273 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

(步驟1)將2-溴-1,3-二氟-4-硝基-苯 3g溶解於THF 31.5mL中並添加TEA 2.6mL、1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇

1.4mL，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(2-溴-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0712】(步驟2)將前述步驟1所得到的1-(2-溴-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 1.03g溶解於乙酸 6.7mL中。於室溫添加N-碘琥珀醯亞胺 981mg，於50℃攪拌3小時。添加MTBE、水，並以MTBE萃取2次。以無水硫酸鈉乾燥合起來的有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(2-溴-3-氟-4-碘-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0713】(步驟3) 將前述步驟2所得到的1-(2-溴-3-氟-4-碘-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 1.33g及鐵 1.33g溶解於THF 10.2mL、2當量濃度鹽酸 10.2mL中，於60℃攪拌1小時。添加MTBE，進行矽藻土過濾。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(6-胺基-2-溴-3-氟-4-碘-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0714】(步驟4)將前述步驟3所得到的1-(6-胺基-2-溴-3-氟-4-碘-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 940mg溶解於水 1.88mL、THF 4.7mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 2.82mL，滴下添加亞硝酸鈉水溶液(使亞硝酸鈉209mg溶

解於水 0.63mL 而成者)，於室溫攪拌 1 小時。添加 MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到 1-(7-溴-6-氟-5-碘-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0715】(步驟5)將實施例207步驟2所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 50mg、前述步驟4所得到的 1-(7-溴-6-氟-5-碘-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 47.9mg 懸浮於 1,4-二噁烷 0.3mL 中。於室溫添加 Pd(dba)₂ 4.1mg、X-phos 6.8mg、磷酸三鉀 56.7mg，進行氮取代，於 90℃ 徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，裝入 NH 矽膠中，並以乙酸乙酯：甲醇 = 10：1 洗淨。蒸餾去除溶劑，對殘渣添加乙腈 1.0mL、4 當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 1.0mL 並攪拌 10 分鐘。蒸餾去除溶劑，將殘渣溶解於 DMSO 中，以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0716】實施例 274 (S)-5'-(3-胺基吡咯啶-1-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例273(步驟1~5)為準，藉由使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲

醯基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0717】 實施例275 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例273(步驟1~5)為準，藉由使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0718】 實施例276 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-3-氟-2'-(6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例209(步驟1~5)為準，藉由使用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基-苯來代替2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯，使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，並

使用實施例 213 步驟 1 所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0719】實施例277 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例273(步驟1~5)為準，藉由使用實施例213步驟1所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，而得到標題化合物。

【0720】實施例278 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-環丙基-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)將實施例273步驟1所得到的1-(2-溴-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 975mg溶解於1,4-二噁烷 10.6 mL中。於室溫下，添加二氯雙(三環己基膦)鈀(II)234mg、環丙基硼酸464mg、磷酸三鉀2.02g，於10℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-((2-環丙基-3-氟-6-硝基苯基)胺基)-2-甲基丙烷-2-醇。

【0721】(步驟2)將前述步驟1所得到的1-((2-環丙基-3-氟-6-硝基苯基)胺基)-2-甲基丙烷-2-醇 204mg溶解於乙腈 1.5mL中。於室溫添加NBS 196mg，並於50℃攪拌1小時。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-((4-溴-2-環丙基-3-氟-6-硝基苯基)胺基)-2-甲基丙烷-2-醇。

【0722】(步驟3)將前述步驟2所得到的1-((4-溴-2-環丙基-3-氟-6-硝基苯基)胺基)-2-甲基丙烷-2-醇 250mg、鐵250mg溶解於THF 2.4mL、2當量濃度鹽酸 2.4mL中，於60℃攪拌1小時。添加乙酸乙酯，進行矽藻土過濾。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-((6-胺基-4-溴-2-環丙基-3-氟苯基)胺基)-2-甲基丙烷-2-醇。

【0723】(步驟4)將前述步驟3所得到的1-((6-胺基-4-溴-2-環丙基-3-氟苯基)胺基)-2-甲基丙烷-2-醇 192mg溶解於THF 2.0mL、2當量濃度鹽酸水溶液 2.0mL中。滴

下添加亞硝酸鈉水溶液(使亞硝酸鈉 54mg 溶解於水 0.16mL 而成者)，於室溫攪拌 1 小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到 1-(5-溴-7-環丙基-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇。

【0724】(步驟5)將實施例213步驟1所得到的第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯 15mg、前述步驟4所得到的1-(5-溴-7-環丙基-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇 10.5mg 溶解於1,4-二噁烷0.2mL 中。添加Pd(dba)₂ 1.2mg、X-phos 2.0mg、磷酸三鉀 17mg，進行氮取代，於100℃徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，裝入NH矽膠中，並以乙酸乙酯：甲醇=10：1洗淨。蒸餾去除溶劑，對殘渣添加乙腈 1.0mL、4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 1.0mL並攪拌10分鐘。蒸餾去除溶劑，將殘渣溶解於DMSO中，以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0725】實施例279 5'-((1R,2R,4S)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-環丙基-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

【0726】以實施例278(步驟1~5)為準，藉由使用實

施例207步驟2所得到的第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X來代替第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0727】 實施例280 (S)-5'-(3-胺基吡咯啉-1-羰基)-2'-(7-環丙基-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例278(步驟1~5)為準，藉由使用實施例37步驟1所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲醯基] 吡咯啉-3-基] 胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0728】 實施例281 5'-((3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基)-2'-(7-環丙基-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈之合成

以實施例278(步驟1~5)為準，藉由使用實施例41步驟3所得到的第三丁基 N-[(3-內)-8-[3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲

鹽基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-(4'-氰基-3'-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯，而得到標題化合物。

【0729】 實施例282 (S)-5'-((3-胺基吡咯啉-1-基)甲基)-4''-甲基-[1,1':2,1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

(步驟1)使3-溴-4-氯-苯甲醛 100mg、第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 93.4mg 溶解於MeOH 1.0mL中。在0℃添加乙酸 0.1mL、硼烷-2-甲基吡啶(picoline)錯合物 146mg，並在室溫下攪拌一晚。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[(3-溴-4-氯-苯基)甲基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0730】 (步驟2)使以前述步驟1獲得之第三丁基 N-[(3S)-1-[(3-溴-4-氯-苯基)甲基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 60mg、(4-氰基苯基)硼酸 24.9mg 溶解於1,4-二噁烷 0.77mL中。於室溫添加PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ 3.4mg、磷酸三鉀 97.9mg，並於125℃攪拌45分鐘。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯基]甲基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0731】 (步驟3)使以前述步驟2獲得之第三丁基 N-[(3S)-1-[[4-氯-3-(4-氰基苯基)苯基]甲基]吡咯啉-3-

基]胺甲酸酯 20mg、對甲苯基硼酸 13.2mg、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 2.23mg、磷酸三鉀 20.6mg、及1M PCy_3 THF溶液 0.1mL懸浮於1,4-二噁烷 0.5mL中，並在160℃下攪拌45分鐘。以NH矽膠過濾反應液，蒸餾去除濾液之溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(3S)-1-[[3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯基]甲基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯。

【0732】(步驟4)使前述步驟3所得到的第三丁基 N-[(3S)-1-[[3-(4-氰基苯基)-4-(對甲苯基)苯基]甲基]吡咯啉-3-基]胺甲酸酯 10mg溶解於TFA 0.3mL中，以LCMS確認到反應的進行之後進行減壓濃縮。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，藉此得到標題化合物。

【0733】實施例283 5'-(((1S, 2S, 4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'',3-二氟-4''-甲基-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-X之合成

(步驟1)將3-溴-4-氯-苯甲醛 1.1g溶解於1,4-二噁烷 13mL中。於室溫添加(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸 870mg、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 110mg、2M碳酸鈉水溶液 6.3mL，並於90℃攪拌5小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到4-(2-氯-5-甲醯基-苯基)-2-氟-苯甲腈。

【0734】(步驟2)將以前述步驟1獲得之4-(2-氯-5-甲

鹽基-苯基)-2-氟-苯甲腈 505mg 溶解於 1,4-二噁烷 19.45mL 中。於室溫下添加 (2-氟-4-甲基-苯基)硼酸 599mg、Pd₂dba₃ 89mg、1M PCy₃ THF 溶液 0.1mL、磷酸三鉀 1.24g，並在微波反應裝置中於 160℃ 攪拌 1 小時。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到 2-氟-4-[2-(2-氟-4-甲基-苯基)-5-甲鹽基-苯基]苯甲腈。

【0735】(步驟3)使以前述步驟2獲得之 2-氟-4-[2-(2-氟-4-甲基-苯基)-5-甲鹽基-苯基]苯甲腈 10mg 溶解於 DCM 0.6mL 中。於室溫添加以實施例202(步驟2)合成之第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 9.55mg、三乙鹽氧基硼氫化鈉 25.4mg，並於室溫攪拌 1 小時。蒸餾去除溶劑，添加氯仿，過濾不溶物。蒸餾去除溶劑，添加乙腈 0.2mL、4 當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 0.2mL，攪拌 10 分鐘。添加 DMSO 0.6mL，以逆相 HPLC(移動相：水/乙腈)純化，藉此得到標題化合物。

【0736】實施例284 (S)-5'-((3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲基)-2'',3-二氟-4''-甲基-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈之合成

以實施例283(步驟3)為準，使用第三丁基 (S)-(3-甲基吡咯啶-3-基)胺甲酸酯來取代第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，藉此獲得標題化合物。

【0737】實施例285 5'-(((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

(步驟1)將3-溴-4-氯-苯甲酸 19g溶解於DMF 160mL中。於25℃添加DMAP 20g、WSC·HCl 31g，接著添加t-BuOH 38mL並於室溫徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 3-溴-4-氯-苯甲酸酯。

【0738】(步驟2)將前述步驟1所得到的第三丁基 3-溴-4-氯-苯甲酸酯 1.00g溶解於1,4-二噁烷 8.6mL中。於室溫添加(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸 509mg、Pd(PPh₃)₄ 119mg、2M碳酸鈉水溶液 4.3mL，在微波反應裝置中於120℃攪拌反應液30分鐘。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸酯。

【0739】(步驟3)將前述步驟2所得到的第三丁基 4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸酯 300mg溶解於1,4-二噁烷 5mL中。於室溫添加Pd(OAc)₂ 40mg、KOAc 300mg、雙品納可基二硼烷 500mg、Silica-SMAP 50mg，於100℃攪拌26小時。過濾反應液，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化

殘渣，藉此得到第三丁基 3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯。

【0740】(步驟4)將1,2,3-三氟-4-硝基-苯 500mg、1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇 302mg、三乙基胺 0.590mL溶解於THF 5.65mL中，並在45℃攪拌5小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0741】(步驟5)將前述步驟4所得到的1-(2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 74.1g溶解於DMF 602mL中。於室溫添加NBS 64.3g，並於90℃攪拌1小時。添加乙酸乙酯，並以水洗淨3次。接著以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以IPE：己烷=1：1進行結晶化，並將結晶以己烷洗淨2次。將獲得之結晶乾燥，藉此獲得1-(4-溴-2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0742】(步驟6)將以前述步驟5獲得之1-(4-溴-2,3-二氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 82.2g、氯化銨 82.2g、鐵粉 41.1g懸浮於EtOH 421mL、水 421mL中，並在60℃徹夜攪拌。添加MTBE，進行矽藻土過濾。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑，藉此得到1-(6-胺基-4-溴-2,3-二氟-

苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0743】(步驟7)將前述步驟6所得到的1-(6-胺基-4-溴-2,3-二氟-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 68.1g溶解於水 136mL、THF 341mL中。於0℃以3分鐘滴下添加12當量濃度鹽酸204mL，亞硝酸鈉(使亞硝酸鈉20.7g溶解而成的水溶液60mL)，於室溫攪拌1小時。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。對殘渣添加IPE：己烷=1：1 68mL，並濾取產生之固體，且以IPE：己烷=1：1洗淨。使獲得之固體乾燥，獲得1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0744】(步驟8)將前述步驟3所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 3.2g、及前述步驟7所得到的1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 3.01g溶解於1,4-二噁烷 25.2mL中。於室溫下添加Pd(dba)₂ 348mg、X-Phos 577mg、磷酸三鉀 4.81g，於100℃徹夜攪拌。蒸餾去除溶劑，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於THF 15.0mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸 15.0mL，於室溫攪拌2小時。添加MTBE，並以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑，藉此得到3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸。

【0745】(步驟9)將以前述步驟8獲得之3-(4-氟基-3-氟-苯基)-4-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]苯甲酸 120mg溶解於THF 1.29mL中。於室溫添加WSC·HCl 98.6mg、HOBt 78.8mg，並在室溫下攪拌20分鐘。添加硼氫化鈉 19.5mg，攪拌1小時。將反應液於減壓下蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：氯仿/甲醇)純化殘渣，藉此得到4-[2-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-5-(羥甲基)苯基]-2-氟-苯甲腈。

【0746】(步驟10)使以前述步驟9獲得之4-[2-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-5-(羥甲基)苯基]-2-氟-苯甲腈 100mg溶解於DCM 2.21mL中。於室溫添加DESS-MARTIN過碘烷 103mg，並於室溫撤夜攪拌。減壓濃縮反應液、以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到4-[2-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-5-甲醯基-苯基]-2-氟-苯甲腈。

【0747】(步驟11)使以前述步驟10獲得之4-[2-[6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-5-甲醯基-苯基]-2-氟-苯甲腈 50mg溶解於DCM 1.11mL中。於室溫添加以實施例202(步驟2)合成之第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 47.1mg，並於室溫攪拌30分鐘。於室溫添加三乙醯氧基硼氫化鈉 94.1mg，並於室溫下撤夜攪拌。添

加氯仿，濾別不溶物，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(NH矽膠，移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於MeOH 1.0mL中，添加4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 1.0mL，並攪拌30分鐘。將反應液之溶劑蒸餾去除，藉此得到標題化合物。

【0748】 實施例286 5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(7-氯-6-氟-1-((1-羥基環丁基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

以實施例285(步驟4~11)為準，藉由使用2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替1,2,3-三氟-4-硝基-苯，且使用1-(胺基甲基)環丁醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0749】 實施例287 5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

(步驟1)使5-溴-6-氟-1H-吡啶 94mg溶解於DMF 1.5mL中。於室溫添加碳酸鉀 285mg、2,2-二甲基環氧乙烷 0.078mL，於90℃攪拌16小時。以飽和氯化銨水溶液進行驟冷，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0750】(步驟2)以實施例285(步驟8~11)為準，藉由使用前述步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0751】實施例288 5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(7-氯-1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

以實施例285(步驟4~11)為準，藉由使用2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯來代替1,2,3-三氟-4-硝基-苯，且使用3-(胺基甲基)戊烷-3-醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0752】實施例289 5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-3-氟-2'-(6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

(步驟1)使5-溴-6-氟-1H-吡啶 50mg溶解於DMF 0.78mL中。於室溫添加碳酸鉀 151mg、2,2-二甲基環氧乙烷 42 μ L，於90℃攪拌16小時。以飽和氯化銨水溶液進行驟冷，添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0753】(步驟2)以實施例285(步驟8~11)為準，藉

由使用前述步驟1所得到的1-(5-溴-6-氟-吡啶-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-吡啶-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0754】 實施例290 5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

(步驟1)將甲基 2-(4-溴-3-氟-苯基)乙酸酯 500mg溶解於THF 2.2mL中。於-30℃滴下添加3M MeMgBr 二乙醚溶液 5.40mL，於室溫徹夜攪拌。將反應液注入氯化銨水溶液中，添加乙酸乙酯，並以水、飽和食鹽水依序洗淨。以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0755】 (步驟2)以實施例285(步驟8~11)為準，藉由使用前述步驟1所得到的1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0756】 實施例291 (S)-5'-((3-胺基吡咯啶-1-基)甲基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈 2鹽酸鹽之合成

以實施例285(步驟8~11)為準，藉由使用實施例290(步驟1)獲得之1-(4-溴-3-氟-苯基)-2-甲基-丙烷-2-醇來代替1-(5-溴-6,7-二氟-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-

醇，並使用第三丁基 N-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲酸酯來代替第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X，獲得標題化合物。

【0757】實施例292 5'-(1-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)乙基)-2'',3-二氟-4''-甲基-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

(步驟1)使1-(3-溴-4-氯-苯基)乙酮 2.00g溶解於1,4-二噁烷 14.3mL中。於室溫添加(4-氰基-3-氟-苯基)硼酸 1.55 g、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ 188mg、2M碳酸鈉水溶液 10.7mL，並於90℃徹夜攪拌。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。添加二乙醚，濾取析出物，藉此獲得4-(5-乙醯基-2-氯-苯基)-2-苯甲腈。

【0758】(步驟2)將以前述步驟1獲得之4-(5-乙醯基-2-氯-苯基)-2-氟-苯甲腈 200mg、以實施例202(步驟2)合成之第三丁基 ((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 160mg懸浮於1.0mL之正鈦酸四異丙酯中，並攪拌3天。添加EtOH 5mL、硼氫化鈉 138mg，攪拌1小時。以THF稀釋、添加矽藻土，並以矽藻土床過濾後，蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(NH二氧化矽，移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到第三丁基 N-[(1S,3R,4R)-7-[1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯基]乙基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]胺甲酸酯。

【0759】(步驟3)使以前述步驟2獲得之第三丁基

N-[(1S,3R,4R)-7-[1-[4-氯-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯基]乙基]-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基]胺甲酸酯 20mg 溶解於DMF 0.50mL中。於室溫添加(2-氟-4-甲基-苯基)硼酸 19.7mg、S-Phos 1.75mg、Pd(dba)₂ 1.22mg、磷酸三鉀 27.1mg，於微波反應裝置中在160℃攪拌45分鐘。添加MTBE，並以水洗淨3次。接著以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以逆相HPLC(移動相：水/乙腈)純化殘渣，並與目的之分餾一起以碳酸氫鈉水溶液中和，以氯仿萃取2次。蒸餾去除溶劑，使殘渣溶解於MeOH 1.0mL中，添加4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 1.0mL，攪拌30分鐘。將反應液之溶劑蒸餾去除，藉此得到標題化合物。

【0760】實施例293 5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

以實施例285(步驟4~11)為準，藉由使用3-(胺基甲基)戊烷-3-醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

【0761】實施例294 5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

(步驟1)將2-溴-1,3-二氟-4-硝基-苯 3.00 g 溶解於

THF 31.5mL中。添加TEA 2.63mL、1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇 1.40mL，於室溫攪拌1小時。添加乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(2-溴-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0762】(步驟2)將前述步驟1所得到的1-(2-溴-3-氟-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 1.03g溶解於乙酸 6.7mL中。於室溫添加N-碘琥珀醯亞胺 981mg，於50℃攪拌3小時。添加MTBE、水，並以MTBE萃取2次。以無水硫酸鈉乾燥合起來的有機層後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(2-溴-3-氟-4-碘-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0763】(步驟3)將前述步驟2所得到的1-(2-溴-3-氟-4-碘-6-硝基-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 1.33g及鐵粉 1.33g懸浮於THF 10.2mL、2當量濃度鹽酸 10.2mL中，於60℃攪拌1小時。添加MTBE，進行矽藻土過濾。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(6-胺基-2-溴-3-氟-4-碘-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0764】(步驟4)將前述步驟3所得到的1-(6-胺基-2-溴-3-氟-4-碘-苯胺基)-2-甲基-丙烷-2-醇 940mg溶解於水 1.88mL、THF 4.7mL中。於0℃添加12當量濃度鹽酸

2.82mL、亞硝酸鈉水溶液(使亞硝酸鈉209mg溶解於水0.63mL而成者)，於室溫攪拌1小時。添加MTBE，以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到1-(7-溴-6-氟-5-碘-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

【0765】(步驟5)將實施例285(步驟3)所得到的第三丁基 3-(4-氰基-3-氟-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 3g、及前述步驟5所得到的1-(7-溴-6-氟-5-碘-苯并三唑-1-基)-2-甲基-丙烷-2-醇 3.228g 溶解於1,4-二噁烷 23.6mL 中。於室溫添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 398mg、磷酸三鉀 4.513 g，並氮取代、脫氣，於100℃撤夜攪拌。將反應液進行矽藻土過濾，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。對殘渣添加 THF 45.0mL、12當量濃度鹽酸 45.0mL，並於室溫攪拌2小時。添加MTBE、水並分液，在將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，蒸餾去除溶劑。將殘渣自二乙醚/己烷結晶化，藉此獲得4-[7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸。

【0766】(步驟6)使以前述步驟5獲得之4-[7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-3-(4-氰基-3-氟-苯基)苯甲酸 88.0mg溶解於THF 0.834mL中。於室溫添加WSC·HCl 64.0mg、HOBt 51.1mg，並在室溫下攪拌

20分鐘。添加硼氫化鈉 18.9mg，攪拌1小時。將反應液於減壓下蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到4-[2-[7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-5-(羥甲基)苯基]-2-氟-苯甲腈。

【0767】(步驟7)將以前述步驟6獲得之4-[2-[7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-5-(羥甲基)苯基]-2-氟-苯甲腈 43.5mg溶解於DCM 0.847mL中。於室溫添加DESS-MARTIN過碘烷 39.5mg，並於室溫撤夜攪拌。減壓濃縮反應液，以矽膠管柱層析法(移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，藉此得到4-[2-[7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-5-甲醯基-苯基]-2-氟-苯甲腈。

【0768】(步驟8)將以前述步驟7獲得之4-[2-[7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯并三唑-5-基]-5-甲醯基-苯基]-2-氟-苯甲腈 37.2mg溶解於DCM 1.00mL中。於室溫添加以實施例 202(步驟 2)合成之第三丁基((1S,2S,4R)-rel-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺甲酸酯-異構物-X 30.9mg，並於室溫攪拌30分鐘。於室溫添加三乙醯氧基硼氫化鈉 27.8mg，並於室溫下撤夜攪拌。添加氯仿，濾別不溶物，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱層析法(NH矽膠，移動相：己烷/乙酸乙酯)純化殘渣，並蒸餾去除溶劑。將殘渣溶解於MeOH 1.0mL中，添加4當量濃度鹽酸-1,4-二噁烷溶液 1.0mL，並攪拌30分鐘。將反應

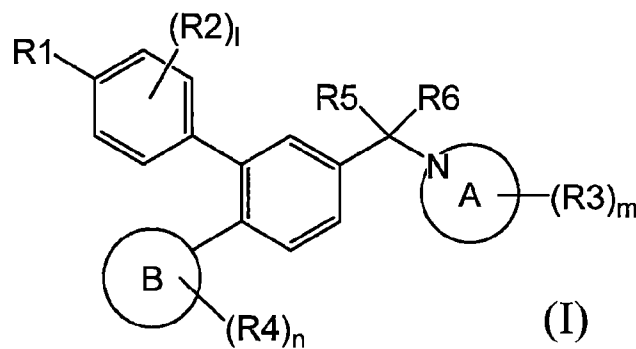
液之溶劑蒸餾去除，藉此得到標題化合物。

【0769】 實施例295 5'-(((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(7-溴-1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1，1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X 2鹽酸鹽之合成

以實施例294(步驟1~8)為準，藉由使用3-(胺基甲基)戊烷-3-醇來代替1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇，而得到標題化合物。

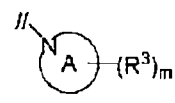
【0770】 以下顯示實施例1~295之化合物一覽。

【0771】 [化學式55]



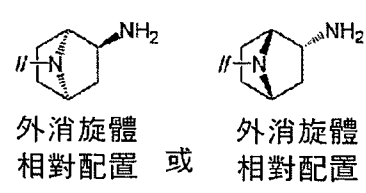
【0772】 在下述表中，當

【0773】 [化學式56]



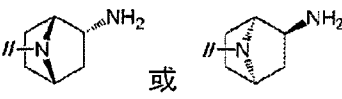
【0774】 之結構被記載成

【0775】 [化學式57]



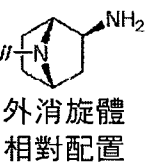
【0776】時，表示具有

【0777】[化學式58]



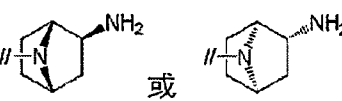
【0778】結構之化合物的混合物，當記載為

【0779】[化學式59]



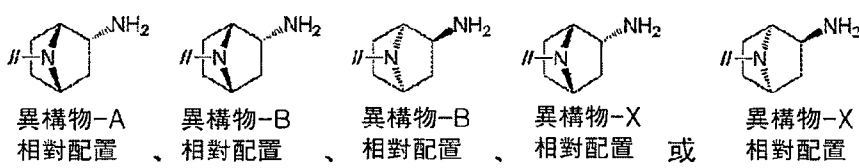
【0780】時，表示具有

【0781】[化學式60]



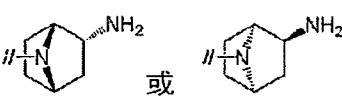
【0782】結構之化合物的混合物，當記載為

【0783】[化學式61]



【0784】時，表示具有

【0785】[化學式62]



【0786】之任一結構的化合物。

【0787】「salf form」表示鹽形態。「free」表示

自由體。

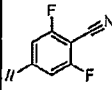
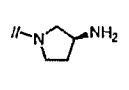
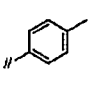
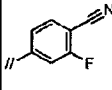
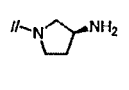
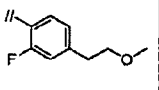
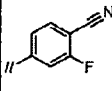
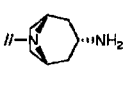
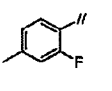
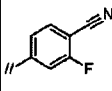
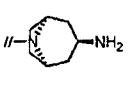
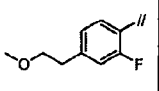
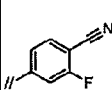
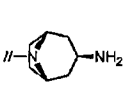
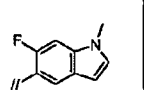
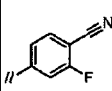
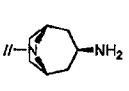
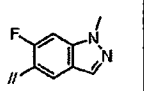
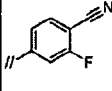
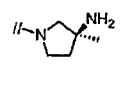
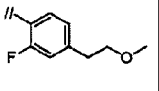
【0788】[表1]

實施例編號					salt form	MS m/z (M+1)	NMR
1					free	382.4	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.61 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.70-3.40 (4H, m), 3.24-3.13 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.90 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m).
2					free	398.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52-7.49 (1H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.32 (2H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.99-3.51 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.15-2.01 (1H, m), 1.83-1.70 (1H, m), 1.31-1.19 (1H, m).
3					free	396.4	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.38-4.23 (1H, m), 3.73-3.61 (1H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 3.01-2.89 (1H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.87-1.64 (4H, m).
4					free	422.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (3H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.78 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.51 (2H, s), 2.96 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.86-1.80 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m).
5					free	408.5	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.58-7.47 (2H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.12-4.03 (1H, m), 3.96-3.84 (2H, m), 3.76-3.71 (2H, m), 3.59-3.47 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.19-2.11 (2H, m).
6					free	422.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.76 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 18.9, 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.01 (2H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 3.61-3.47 (4H, m), 2.95 (4H, t, J = 1.7 Hz), 2.28 (3H, s), 1.92-1.72 (4H, m).
7					free	422.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (2H, d, J = 7.7 Hz), 4.65-4.57 (1H, m), 4.19-4.11 (1H, m), 3.47-3.35 (2H, m), 2.26 (2H, s), 2.04-1.44 (8H, m).
8					free	396.1	1H-NMR (DMSO-D5) δ: 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.61 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33-7.32 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.81-3.40 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.03-1.90 (2H, m), 1.44-1.22 (3H, m).

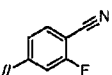
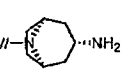
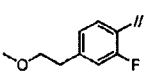
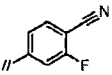
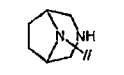
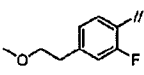
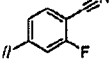
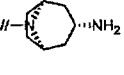
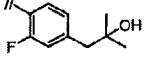
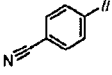
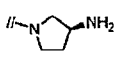
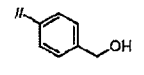
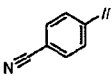
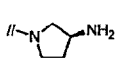
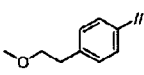
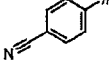
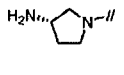
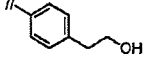
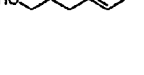
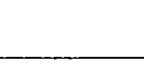
【0789】[表2]

9					free	416.0 418.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34-7.23 (3H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 3.95-3.45 (5H, m), 2.29 (3H, s), 2.28-2.19 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m).
10					free	416.2 418.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.57 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 9.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.52 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.19-2.12 (1H, m), 1.95-1.87 (1H, m).
11					free	454.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.66-7.52 (4H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.86-3.47 (5H, m), 2.23-2.10 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).
12					free	427.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.76 (1H, s), 7.73-7.67 (1H, m), 7.66-7.58 (2H, m), 7.43-7.35 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.13-4.07 (1H, m), 3.92-3.67 (2H, m), 3.64-3.49 (2H, m), 3.16 (3H, s), 2.28-2.15 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m).
13					free	418.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.70 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.87-3.48 (5H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m).
14					free	436.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 3.83-3.53 (5H, m), 2.23-2.11 (1H, m), 1.98-1.89 (1H, m).
15					free	400.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.56 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.83-3.53 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.19-2.10 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m).
16					free	400.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.24 (1H, m), 7.07-6.95 (6H, m), 4.02-3.52 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.18-2.11 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).
17					free	440.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61-7.58 (1H, m), 7.52-7.49 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.11-7.09 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.14-4.06 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.24-2.02 (2H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.84-1.51 (3H, m), 1.34-1.14 (3H, m).
18					free	479.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.51-7.50 (1H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.35-7.31 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.40 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.74-3.72 (1H, m), 2.04-1.19 (8H, m).

【0790】[表3]

19					free	418.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.71-7.68 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24-7.13 (4H, m), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.90-3.53 (4H, m), 3.49-3.41 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.25-2.16 (1H, m), 1.99-1.93 (1H, m).
20					free	462.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 6.6, 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.08 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.68-3.56 (2H, m), 3.55-3.40 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.22-3.11 (1H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.03-1.88 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m).
21					free	458.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.12-4.05 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.25-2.02 (3H, m), 2.00-1.69 (3H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.47-1.34 (1H, m).
22					free	502.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.09 (2H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 4.62 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.40-3.34 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.33-1.90 (6H, m), 1.70-1.55 (2H, m).
23					free	497.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.50 (3H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.13-7.09 (1H, m), 6.46-6.43 (1H, m), 4.63 (1H, s), 4.15 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.19-3.13 (1H, m), 2.05-1.78 (4H, m), 1.77-1.67 (2H, m), 1.65-1.56 (1H, m), 1.48-1.39 (1H, m).
24					free	498.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.09 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.36-3.30 (1H, m), 2.06-1.44 (8H, m).
25					free	476.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.85-7.80 (1H, m), 7.74-7.59 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35-7.29 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.79-3.44 (6H, m), 3.23 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 2.10-1.98 (2H, m), 1.47-1.27 (3H, m).

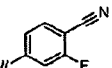
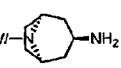
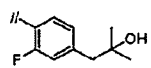
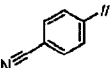
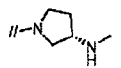
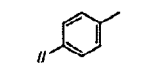
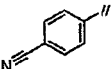
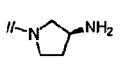
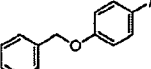
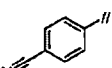
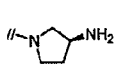
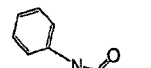
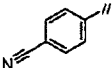
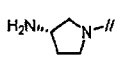
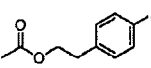
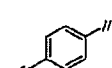
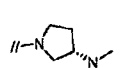
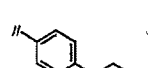
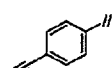
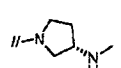
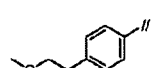
【0791】[表4]

26					free	502.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63 (1H, s), 4.13 (1H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.42-3.36 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.09-1.45 (8H, m).
27					free	488.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83-7.78 (1H, m), 7.71-7.48 (3H, m), 7.39-7.31 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.77-4.47 (1H, m), 4.29-3.95 (1H, m), 3.66-3.38 (4H, m), 3.23 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.99-2.88 (1H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.72-2.55 (1H, m), 2.01-1.43 (4H, m).
28					free	516.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.29-7.26 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.19-3.11 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.11-1.59 (6H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.41-1.33 (1H, m), 1.04 (6H, s).
29					free	398.6	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 10.5, 1.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.71-3.50 (2H, m), 3.27-3.13 (2H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m).
30					free	426.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.68-3.46 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.20-3.12 (1H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.02-1.87 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m).
31					free	412.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.63 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.62-3.56 (2H, m), 3.30-3.14 (4H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.03-1.90 (1H, m), 1.67-1.59 (1H, m).
32					free	426.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.49-7.38 (2H, m), 7.39-7.30 (1H, m), 7.27-7.14 (2H, m), 7.10-6.98 (2H, m), 6.90-6.67 (4H, m), 4.26-4.08 (1H, m), 3.47-3.11 (5H, m), 2.93-2.75 (2H, m), 2.38-2.14 (2H, m), 1.78-1.44 (2H, m), 1.42-1.27 (2H, m).
33					free	438.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.53 (1H, m), 7.46 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.65 (1H, s), 3.92-3.60 (5H, m), 3.09 (2H, s), 2.24-2.08 (1H, m), 2.01-1.86 (1H, m), 0.77 (2H, s), 0.65 (2H, s).

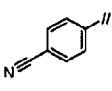
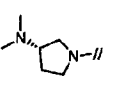
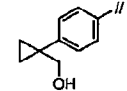
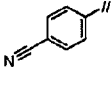
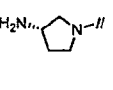
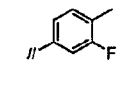
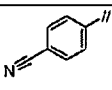
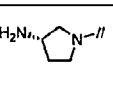
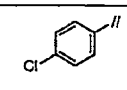
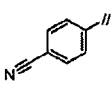
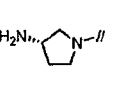
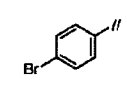
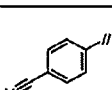
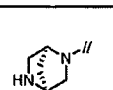
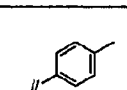
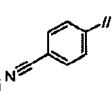
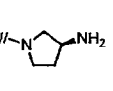
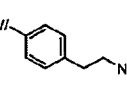
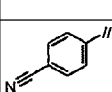
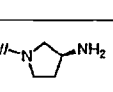
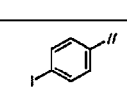
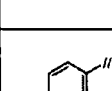
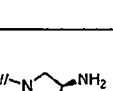
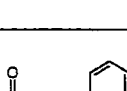
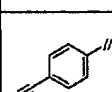
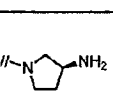
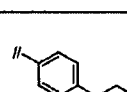
【0792】 [表5]

34					free	440.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.63 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.46 (2H, t, J = 10.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.28 (1H, s), 3.64-3.48 (5H, m), 2.55 (2H, s), 1.98-1.87 (1H, m), 1.65-1.54 (1H, m), 0.96 (6H, s).
35					free	442.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.51 (2H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.96-3.87 (1H, m), 3.85-3.68 (4H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.59-2.51 (1H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz).
36					free	418.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.85-7.81 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38-7.32 (1H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.12-4.07 (1H, m), 3.92-3.53 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.26-2.17 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m).
37					free	476.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.79 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 6.6, 1.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.39 (1H, s), 3.68-3.55 (2H, m), 3.54-3.41 (2H, m), 3.21-3.12 (1H, m), 2.65 (2H, s), 2.03-1.88 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.04 (6H, s).
38					free	504.2	¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.76-7.69 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 7.09-6.96 (4H, m), 6.83 (1H, dd, J = 10.8, 0.9 Hz), 4.23 (2H, dd, J = 23.5, 9.2 Hz), 4.10 (2H, s), 3.75-3.64 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.35 (3H, s), 3.00 (2H, s), 2.90-2.80 (4H, m).
39					free	488.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.06 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.86-3.64 (2H, m), 3.58-3.47 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.03-2.86 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.77-2.55 (4H, m).
40					free	458.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82-7.77 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.74-3.53 (4H, m), 3.52-3.49 (1H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.63 (2H, s), 2.07-1.97 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m), 1.03 (6H, s).

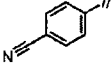
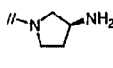
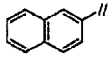
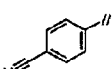
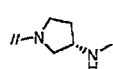
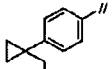
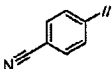
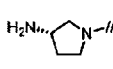
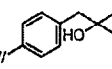
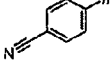
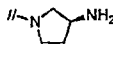
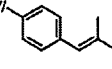
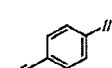
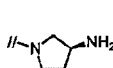
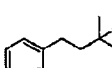
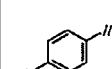
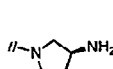
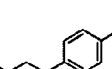
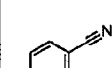
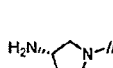
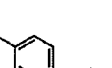
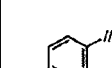
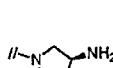
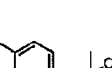
【0793】[表6]

41					free	516.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 10.8, 4.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.57 (1H, br s), 4.40 (1H, s), 4.05 (1H, br s), 2.65 (2H, s), 2.35-2.21 (2H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.99-1.81 (3H, m), 1.61-1.47 (3H, m), 1.06 (6H, d, J = 14.6 Hz).
42					free	396.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.98 (2H, d, J = 7.7 Hz), 3.63-3.44 (3H, m), 3.26-3.07 (2H, m), 2.27-2.16 (6H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.75-1.68 (1H, m).
43					free	474.5	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.76 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.45-7.30 (7H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.07 (2H, s), 4.17-4.07 (1H, m), 3.91-3.52 (4H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m).
44					free	527.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.95 (1H, s), 7.74 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.54 (4H, t, J = 12.7, 4.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.07-7.04 (1H, m), 3.68-3.43 (5H, m), 1.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.66 (1H, dt, J = 7.0, 2.2 Hz), 1.44 (2H, dd, J = 6.7, 4.3 Hz), 1.12 (2H, dd, J = 6.9, 4.4 Hz).
45					free	454.5	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.62 (1H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.72-3.43 (4H, m), 3.22-3.13 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.06-1.88 (4H, m), 1.69-1.58 (1H, m).
46					free	426.5	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.71-3.45 (7H, m), 3.26-3.12 (1H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.34-2.19 (3H, m), 2.06-1.90 (1H, m), 1.83-1.72 (1H, m).
47					free	440.5	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.56-7.47 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.69-3.38 (6H, m), 3.26-3.08 (4H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.32-2.19 (3H, m), 2.04-1.87 (1H, m), 1.81-1.69 (1H, m).

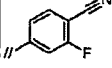
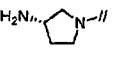
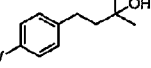
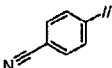
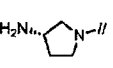
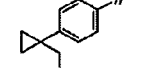
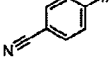
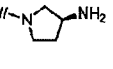
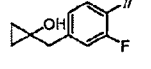
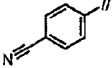
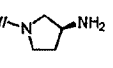
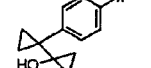
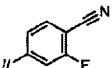
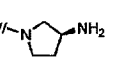
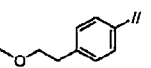
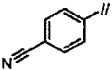
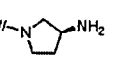
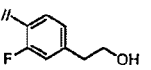
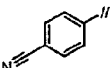
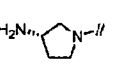
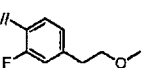
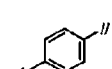
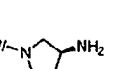
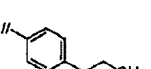
【0794】 [表7]

48					free	466.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.67 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 19.4, 4.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.65-4.53 (1H, m), 3.68-3.38 (5H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.71-2.58 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.99-1.91 (1H, m), 1.74-1.58 (1H, m), 0.76 (2H, s), 0.65 (2H, s).
49					free	400.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.62-7.56 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.87 (1H, d, J = 10.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.86-3.47 (5H, m), 2.21-2.09 (4H, m), 2.00-1.86 (1H, m).
50					free	402.1 404.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64-7.56 (1H, m), 7.54-7.46 (2H, m), 7.33-7.22 (4H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.04-3.50 (5H, m), 2.20-2.04 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m).
51					free	446.0 448.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.65-7.57 (1H, m), 7.55-7.46 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.78-3.50 (5H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.92-1.82 (1H, m).
52					free	394.5	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.75 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.50 (3H, m), 7.33 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.79-4.75 (1H, m), 4.51-4.47 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 18.4 Hz), 3.73-3.52 (2H, m), 3.15-3.02 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.04-1.91 (1H, m), 1.82-1.66 (1H, m).
53					free	411.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, dd, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.65 (1H, s), 7.54-7.50 (2H, m), 7.34-7.33 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.59 (5H, ddd, J = 14.0, 4.3, 2.5 Hz), 2.85 (2H, s), 2.69-2.67 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.24 (1H, s).
54					free	494	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.55 (3H, m), 7.53-7.45 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.87-3.47 (5H, m), 2.23-2.08 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m).
55					free	453.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.85-7.79 (1H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61-7.55 (1H, m), 7.52-7.44 (2H, m), 7.27-7.22 (2H, m), 7.06 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.83-3.52 (5H, m), 3.17-3.12 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.22-2.10 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m), 1.69 (3H, s).
56					free	410.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.67 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.55 (1H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.88-3.48 (5H, m), 2.48-2.44 (2H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.97-1.86 (1H, m), 1.49 (2H, dd, J = 14.9, 7.3 Hz), 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz).

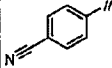
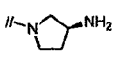
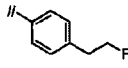
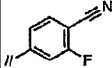
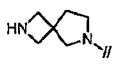
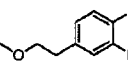
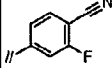
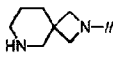
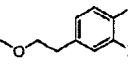
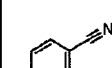
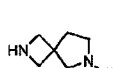
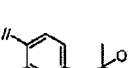
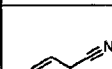
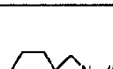
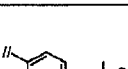
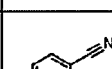
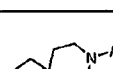
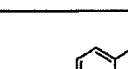
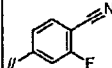
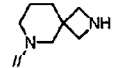
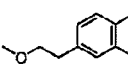
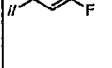
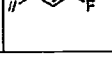
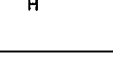
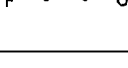
【0795】 [表8]

57					free	418.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83-7.76 (3H, m), 7.73-7.61 (5H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.49-7.41 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.03-3.55 (5H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m).
58					free	452.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53-7.51 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.67 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.71-3.47 (6H, m), 3.27-3.16 (1H, m), 2.35-2.21 (3H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 0.85-0.82 (2H, m), 0.74-0.70 (2H, m).
59					free	438.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.76-7.62 (3H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 7.36-7.26 (2H, m), 7.14-7.02 (4H, m), 5.34-5.31 (1H, m), 3.89-3.58 (6H, m), 3.23-3.13 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 0.94-0.84 (4H, m).
60					free	422.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.67 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.62-7.55 (1H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (4H, dd, J = 28.6, 7.6 Hz), 6.15 (1H, s), 3.68-3.48 (5H, m), 2.01-1.89 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.67-1.59 (1H, m).
61					free	454.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.56 (4H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.64-1.57 (2H, m), 1.12 (6H, s).
62					free	452.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.58-7.51 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.15-4.08 (1H, m), 3.94-3.55 (4H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 2.77-2.69 (2H, m), 2.41-2.39 (2H, m), 2.31-2.17 (1H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 0.91-0.89 (2H, m).
63					free	430.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.30 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.69-3.52 (6H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.04-1.93 (1H, m), 1.73-1.63 (1H, m).
64					free	458.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.73-7.63 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20-7.14 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.70-3.54 (4H, m), 3.52-3.49 (1H, m), 3.24-3.20 (1H, m), 2.64 (2H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.76-1.66 (1H, m), 1.04 (6H, s).

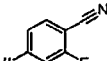
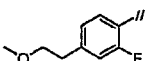
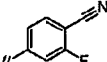
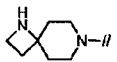
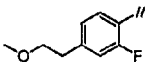
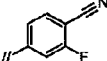
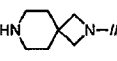
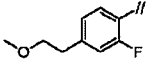
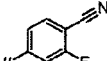
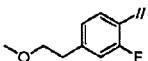
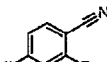
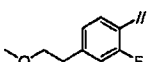
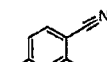
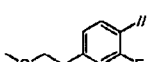
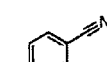
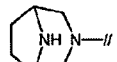
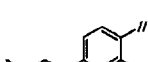
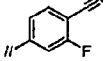
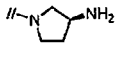
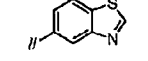
【0796】 [表9]

65					free	472.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.15-7.09 (3H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.70-3.57 (4H, m), 3.54-3.49 (1H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.63-2.57 (2H, m), 2.07-1.93 (1H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.12 (6H, s).
66					free	452.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.56-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.82-3.52 (5H, m), 3.51 (2H, s), 3.21 (3H, s), 2.15-2.01 (1H, m), 1.89-1.75 (1H, m), 0.89-0.78 (4H, m).
67					free	456.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.73 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.39-7.24 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.73-3.53 (4H, m), 3.51 (1H, s), 3.19-3.10 (1H, m), 2.54 (2H, s), 1.72-1.58 (1H, m), 1.48-1.35 (1H, m), 0.83-0.42 (4H, m).
68					free	464.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.61 (1H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.39-7.33 (3H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.16 (1H, s), 3.78-3.54 (4H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.67-1.58 (1H, m), 0.82-0.70 (4H, m), 0.57-0.42 (4H, m).
69					free	444.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, s), 7.72-7.47 (3H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.13-7.01 (3H, m), 4.29-4.11 (1H, m), 3.88-3.56 (4H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.23-2.03 (1H, m), 1.54-1.34 (1H, m).
70					free	430	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.63 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.70-4.64 (1H, m), 3.72-3.46 (6H, m), 3.26-3.18 (1H, m), 2.74-2.68 (2H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.78-1.68 (1H, m).
71					free	444.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.73 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 10.8, 1.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.68-3.45 (6H, m), 3.23 (3H, s), 3.21-3.15 (1H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.04-1.93 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m).
72					free	440.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.55-7.49 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.69-4.65 (1H, m), 3.70-3.37 (6H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 2.08-1.95 (1H, m), 1.76-1.68 (1H, m), 1.19 (6H, s).

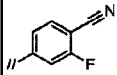
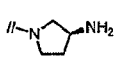
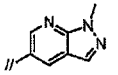
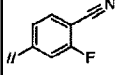
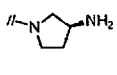
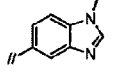
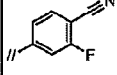
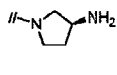
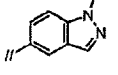
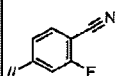
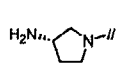
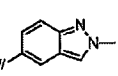
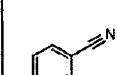
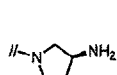
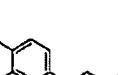
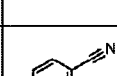
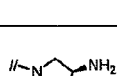
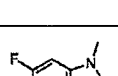
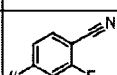
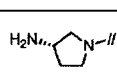
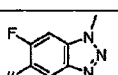
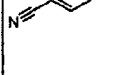
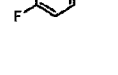
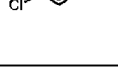
【0797】 [表10]

73					free	414.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.75 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58-7.49 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.63 (2H, dt, J = 47.2, 6.2 Hz), 3.72-3.47 (4H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.95 (2H, dt, J = 25.2, 6.2 Hz), 2.10-1.99 (1H, m), 1.81-1.71 (1H, m).
74					free	488.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.84-7.78 (1H, m), 7.71-7.62 (2H, m), 7.56-7.51 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.09-3.49 (10H, m), 3.22 (3H, s), 2.84-2.78 (2H, m), 2.19-2.10 (2H, m).
75					free	502.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.84-7.79 (2H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.57-7.52 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.25-7.20 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.90 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.75 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.55-3.50 (2H, m), 3.25-3.07 (7H, m), 2.88-2.78 (2H, m), 1.86-1.73 (2H, m), 1.67-1.52 (2H, m).
76					free	502.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82-7.77 (1H, m), 7.72-7.62 (2H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 4.40 (1H, s), 3.90-3.44 (6H, m), 2.67-2.64 (2H, m), 2.18-2.06 (2H, m), 2.04-1.90 (2H, m), 1.04 (6H, s).
77					free	516.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.84-7.71 (3H, m), 7.57-7.54 (1H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.15-7.11 (1H, m), 7.08-7.05 (1H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.14-4.02 (2H, m), 3.85-3.68 (2H, m), 2.95-2.84 (2H, m), 2.71-2.62 (4H, m), 1.78-1.68 (2H, m), 1.52-1.42 (2H, m), 1.04 (6H, s).
78					free	516.2	¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.64-7.55 (4H, m), 7.22-7.08 (4H, m), 6.92 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.01-3.88 (1H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.63-3.58 (3H, m), 3.47-3.40 (2H, m), 3.23-3.15 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.09-2.01 (2H, m), 1.83-1.65 (4H, m).
79					free	502.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83-7.00 (9H, m), 3.82 (12H, t, J = 147.2, 54.5 Hz), 3.24 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.76 (1H, s), 1.48 (1H, s).
80					free	476.2	¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.65-7.54 (4H, m), 7.13 (4H, ddd, J = 29.3, 15.0, 6.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.02-3.97 (1H, m), 3.90-3.82 (1H, m), 3.74-3.67 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.49-3.43 (2H, m), 3.39-3.35 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.24-2.05 (2H, m).
81					free	488.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83-7.79 (1H, m), 7.72-7.60 (2H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.36-7.30 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 3.86-3.38 (10H, m), 3.23 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 2.38-2.02 (2H, m).

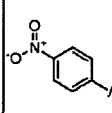
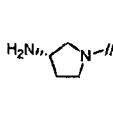
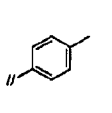
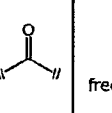
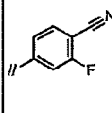
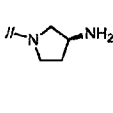
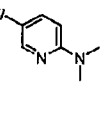
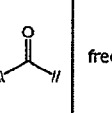
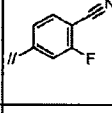
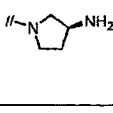
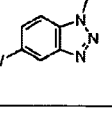
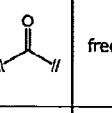
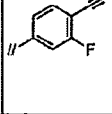
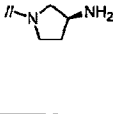
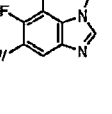
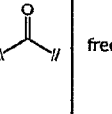
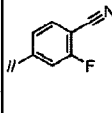
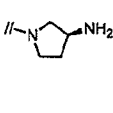
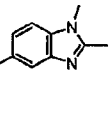
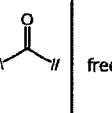
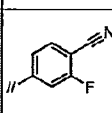
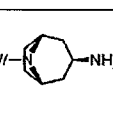
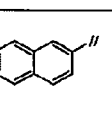
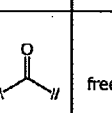
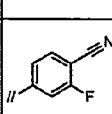
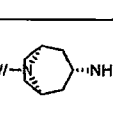
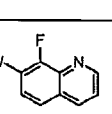
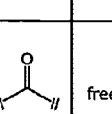
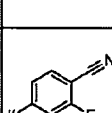
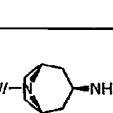
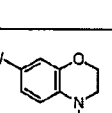
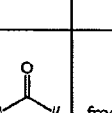
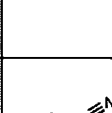
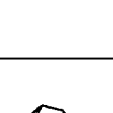
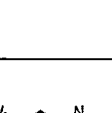
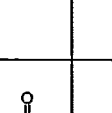
【0798】[表11]

82					free	474.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.74-7.60 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.30 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.57 (1H, s), 4.27 (1H, s), 3.79-3.72 (1H, m), 3.66-3.61 (1H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 3.46-3.40 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.21-3.17 (1H, m), 2.84-2.79 (2H, m), 2.14-2.05 (1H, m), 1.90-1.73 (1H, m).
83					free	502.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.79-3.57 (6H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.25-2.17 (2H, m), 2.01-1.81 (4H, m).
84					free	502.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.84-7.79 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.15 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 2.97-2.85 (4H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.89-1.63 (4H, m).
85					free	474.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.62 (2H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.86-3.61 (2H, m), 3.56-3.49 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.10-2.93 (2H, m), 2.84-2.79 (2H, m), 1.91-1.60 (2H, m).
86					free	488.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74-7.53 (3H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.76 (1H, s), 4.44 (1H, s), 4.02-3.85 (1H, m), 3.72-3.57 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.22 (3H, s), 3.12-2.97 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.63 (3H, s), 2.18-1.91 (2H, m).
87					free	488.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.51 (3H, m), 7.34 (1H, t, J = 10.5 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.72 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.89-3.59 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.08-2.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.54 (3H, s), 2.16-1.84 (2H, m).
88					free	488.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80-7.75 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, dt, J = 10.5, 3.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.31-4.21 (1H, m), 3.54-3.29 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.00-2.93 (1H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.76-1.48 (4H, m).
89					free	443.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.34 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.73-7.58 (5H, m), 7.42-7.33 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.07-7.01 (1H, m), 3.85-3.50 (5H, m), 2.20-2.07 (1H, m), 1.97-1.82 (1H, m).

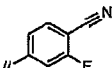
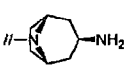
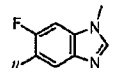
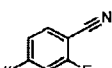
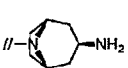
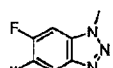
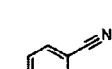
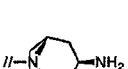
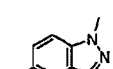
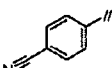
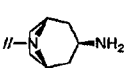
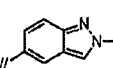
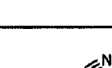
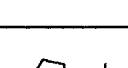
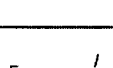
【0799】 [表12]

90					free	441.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68-7.65 (1H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44-7.37 (1H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.86-3.42 (5H, m), 2.23-2.09 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m).
91					free	440.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.23 (1H, s), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65-7.60 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.35-7.28 (1H, m), 7.06-7.00 (1H, m), 6.98-6.91 (1H, m), 3.86-3.53 (8H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m).
92					free	440.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.75-7.71 (1H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37-7.32 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.41-4.12 (4H, m), 3.32-3.24 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 1.82-1.59 (1H, m).
93					free	440.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.30 (1H, s), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.13 (3H, s), 3.91-3.40 (4H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 2.27-2.17 (1H, m), 2.06-1.93 (1H, m).
94					free	478.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.51-7.49 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 10.6, 5.3, 1.4 Hz), 7.24 (1H, td, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.00-3.56 (4H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.32-3.27 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.85-1.74 (1H, m).
95					free	458.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.34 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.67-7.63 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47-7.35 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.78-3.60 (5H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m).
96					free	459.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.95-8.15 (2H, m), 7.60-7.79 (4H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 4.24 (3H, s), 4.09-3.49 (5H, m), 1.95-2.20 (2H, m).
97					free	426.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.30 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16-7.09 (3H, m), 4.64-4.52 (1H, m), 4.19-4.07 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.11-1.40 (8H, m).
98					free	442.2 444.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.35-7.32 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.04-1.47 (8H, m).

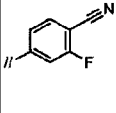
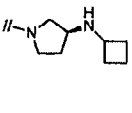
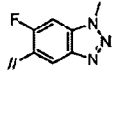
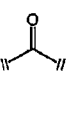
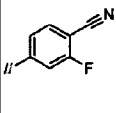
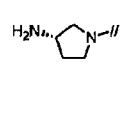
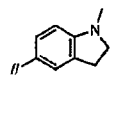
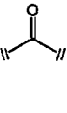
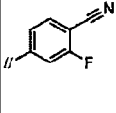
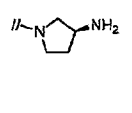
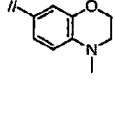
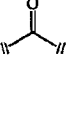
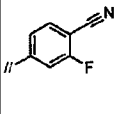
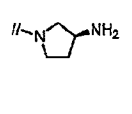
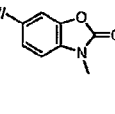
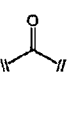
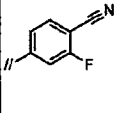
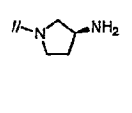
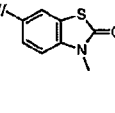
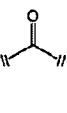
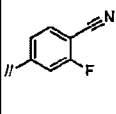
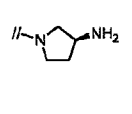
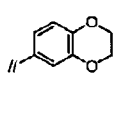
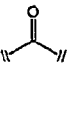
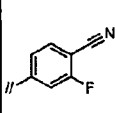
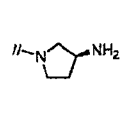
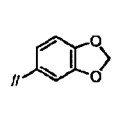
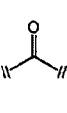
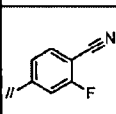
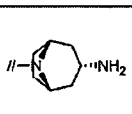
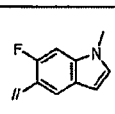
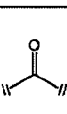
【0800】 [表13]

99					free	402.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.36 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.90 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 13.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.95-3.72 (4H, m), 3.51-3.45 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.31-2.21 (1H, m), 2.02-1.93 (1H, m).
100					free	430.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.94-7.86 (3H, m), 7.73-7.65 (1H, m), 7.62-7.54 (2H, m), 7.50-7.43 (1H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 3.93-3.57 (5H, m), 3.03 (6H, s), 2.30-2.18 (1H, m), 2.06-1.94 (1H, m).
101					free	441.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.93-7.88 (2H, m), 7.76-7.62 (4H, m), 7.41 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10-7.05 (1H, m), 4.28 (3H, s), 3.72-3.41 (5H, m), 2.27-2.18 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m).
102					free	476.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.27 (1H, s), 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48-7.40 (2H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.92-3.44 (5H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.07-1.96 (1H, m).
103					free	454.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.79-7.73 (1H, m), 7.70-7.65 (1H, m), 7.63-7.55 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 5.96-6.91 (1H, m), 3.72 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.67-3.48 (5H, m), 2.54 (3H, s), 1.99 (1H, dd, J = 9.0, 3.8 Hz), 1.67-1.62 (1H, m).
104					free	476.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.91-7.86 (3H, m), 7.81-7.65 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.53 (2H, td, J = 6.6, 3.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.16-7.12 (2H, m), 4.65 (1H, s), 4.19 (1H, s), 3.51-3.43 (1H, m), 2.11-1.49 (8H, m).
105					free	495.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.78-7.61 (5H, m), 7.50-7.43 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.65 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.49-3.40 (1H, m), 2.09-1.17 (8H, m).
106					free	497.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.38 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 4.61 (1H, s), 4.22-4.13 (3H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.26-3.22 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.06-1.15 (8H, m).
107					free	477.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.92 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 8.39-8.35 (1H, m), 7.95-7.88 (2H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.68 (1H, s), 4.25 (1H, s), 3.69-3.57 (1H, m), 2.14-1.56 (8H, m).

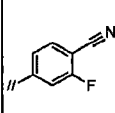
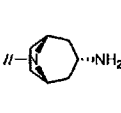
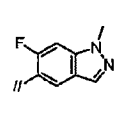
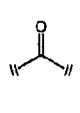
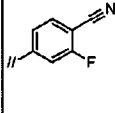
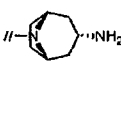
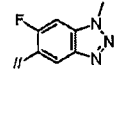
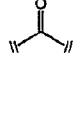
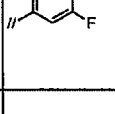
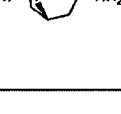
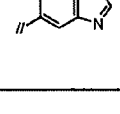
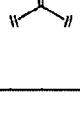
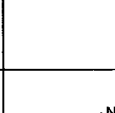
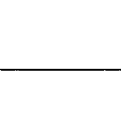
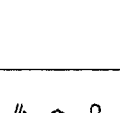
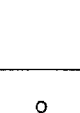
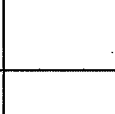
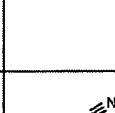
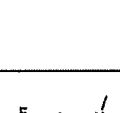
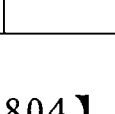
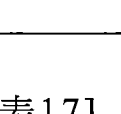
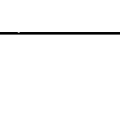
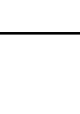
【0801】[表14]

108					free	498.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.23 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.43-7.38 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.65 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.39-3.35 (1H, m), 2.11-1.66 (7H, m), 1.58-1.44 (1H, m).
109					free	499.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.72-7.63 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.65 (1H, s), 4.26 (3H, s), 4.16 (1H, s), 3.37-3.33 (1H, m), 2.12-1.46 (8H, m).
110					free	498.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.11 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 7.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.16 (1H, s), 4.06 (3H, s), 3.42-3.36 (1H, m), 2.08-1.44 (8H, m).
111					free	462.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.32 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (2H, t, J = 5.5 Hz), 7.56 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.9, 1.8 Hz), 4.72-4.65 (1H, m), 4.32-4.22 (1H, m), 4.15 (3H, s), 2.12-1.54 (9H, m).
112					free	544.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.53 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.67-4.61 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.47-3.45 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.02-2.94 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.04-1.31 (8H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.1 Hz).
113					free	558.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.66-4.61 (1H, m), 4.42-4.38 (1H, m), 4.16-4.10 (1H, m), 3.48-3.43 (1H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.68-2.65 (2H, m), 2.06-1.32 (8H, m), 1.04 (6H, s), 1.00 (6H, d, J = 5.8 Hz).
114					free	487.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82-7.63 (6H, m), 7.49-7.40 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.27 (3H, s), 3.77-3.57 (5H, m), 2.50-2.49 (2H, m), 1.15 (2H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz).
115					free	501.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.16-8.14 (1H, m), 7.79-7.72 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47-7.43 (1H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 4.28 (3H, s), 3.74-3.52 (6H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.07-0.96 (6H, m).

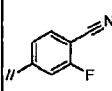
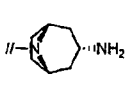
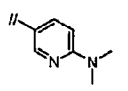
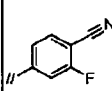
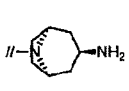
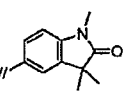
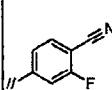
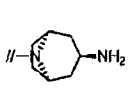
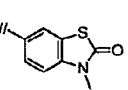
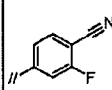
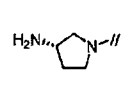
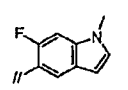
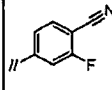
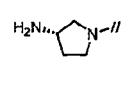
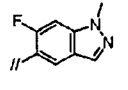
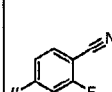
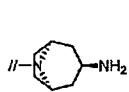
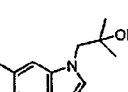
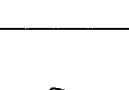
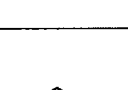
【0802】 [表15]

116					free	513.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14-8.13 (1H, m), 7.78-7.61 (5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.9, 4.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.27 (3H, s), 3.68-3.48 (6H, m), 2.18-1.95 (4H, m), 1.79-1.58 (4H, m).
117					free	441.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.84 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65-7.60 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39-7.34 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.88 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.93-3.54 (6H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.69 (3H, s), 2.30-2.18 (1H, m), 2.06-1.92 (1H, m).
118					free	457.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.42-7.36 (1H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.22-4.17 (2H, m), 3.94-3.53 (4H, m), 3.30-3.21 (3H, m), 2.81 (3H, s), 2.29-2.15 (1H, m), 2.02-1.89 (1H, m).
119					free	457.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 10.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13-7.08 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.96-3.56 (4H, m), 3.30-3.26 (3H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m).
120					free	473.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 3.84-3.52 (4H, m), 3.31-3.28 (3H, m), 3.28-3.23 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m).
121					free	444.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.85 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42-7.35 (1H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.25-4.20 (4H, m), 3.98-3.56 (4H, m), 3.30-3.25 (1H, m), 2.33-2.15 (1H, m), 2.07-1.95 (1H, m).
122					free	430.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40-7.34 (1H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.01 (2H, s), 4.23-3.74 (4H, m), 3.36-3.28 (1H, m), 2.30-2.14 (1H, m), 2.11-1.95 (1H, m).
123					free	497.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.55-7.49 (3H, m), 7.37-7.33 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.59 (1H, s), 4.09 (1H, s), 3.75-3.69 (3H, m), 2.22-1.50 (9H, m).

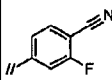
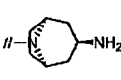
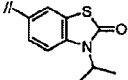
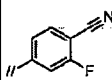
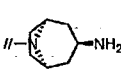
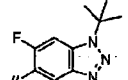
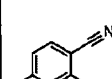
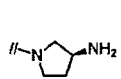
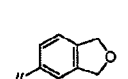
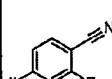
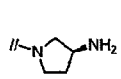
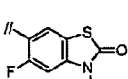
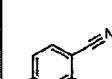
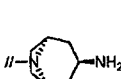
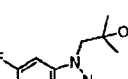
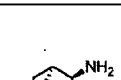
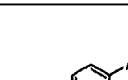
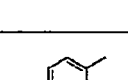
【0803】[表16]

124					free	498.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.09 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.98 (3H, s), 2.61-2.57 (2H, m), 2.47-2.42 (1H, m), 2.27-1.52 (6H, m).
125					free	499.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.12 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.65 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64 (1H, s), 4.25 (3H, s), 4.11 (1H, s), 2.34-2.10 (3H, m), 2.07-1.94 (3H, m), 1.93-1.52 (3H, m).
126					free	516.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.25 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.66-7.63 (1H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.10 (1H, s), 3.96 (3H, s), 2.30-2.17 (2H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 2.01-1.51 (6H, m).
127					free	516.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.04-6.99 (1H, m), 4.78-4.72 (1H, m), 3.97-3.92 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.29-3.28 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.07-1.56 (10H, m).
128					free	497.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.84 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.44 (3H, dt, J = 17.3, 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 4.58 (1H, s), 4.20 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.10 (1H, s), 3.24 (2H, t, J = 4.4 Hz), 2.82 (3H, s), 2.40-1.90 (7H, m), 1.60-1.52 (2H, m).
129					free	516.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16-7.08 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.91-4.84 (1H, m), 4.07-4.01 (1H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.24 (3H, s), 2.93-2.86 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.31-1.96 (3H, m), 1.67-1.50 (4H, m), 1.43-1.24 (3H, m).
130					free	498.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.28 (1H, s), 7.77-7.73 (1H, m), 7.64 (2H, dd, J = 9.8, 7.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.69 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.80 (3H, s), 2.45-2.28 (3H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.73-1.59 (2H, m).

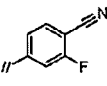
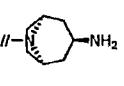
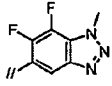
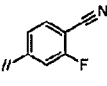
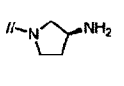
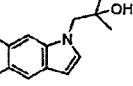
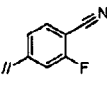
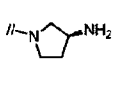
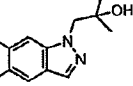
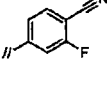
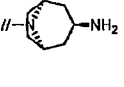
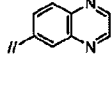
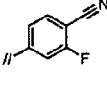
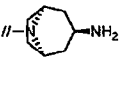
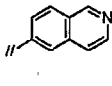
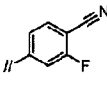
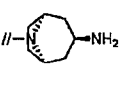
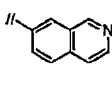
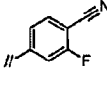
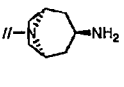
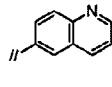
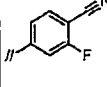
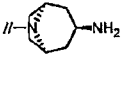
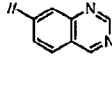
【0804】[表17]

131					free	470.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.79-7.74 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55-7.46 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.60-6.56 (1H, m), 4.66 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.02 (6H, s), 2.40-2.25 (3H, m), 2.10-2.01 (2H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.70-1.59 (2H, m).
132					free	523.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.55 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.13 (3H, s), 2.25-1.84 (7H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.07 (6H, s).
133					free	513.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.27-3.24 (3H, m), 2.27-1.84 (7H, m), 1.63-1.48 (2H, m).
134					free	457.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.79-7.73 (1H, m), 7.72-7.66 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.58-7.49 (2H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.14-7.09 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 3.74 (3H, s), 3.69-3.60 (5H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.71-1.65 (1H, m).
135					free	458.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, s), 7.81-7.75 (2H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.42-7.38 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.00 (3H, s), 3.79-3.66 (5H, m), 2.16-2.09 (1H, m), 1.88-1.80 (1H, m).
136					free	555.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (3H, dd, J = 21.4, 7.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.64 (1H, s), 4.62-4.57 (1H, m), 4.13-4.08 (1H, m), 4.02 (2H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 2.03-1.86 (3H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.06 (6H, s).
137					free	468.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.56-7.50 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 (2H, s), 4.62-4.56 (1H, m), 4.12-4.07 (1H, m), 2.23-2.10 (2H, m), 2.05-1.86 (3H, m), 1.82-1.69 (1H, m), 1.63-1.50 (2H, m), 1.45-1.34 (1H, m).

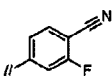
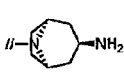
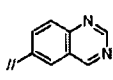
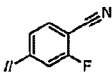
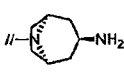
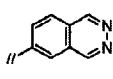
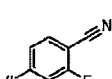
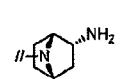
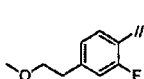
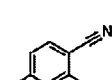
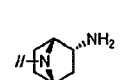
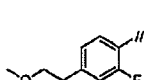
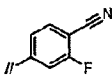
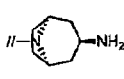
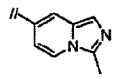
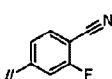
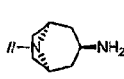
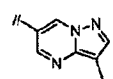
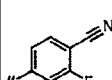
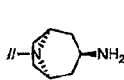
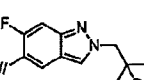
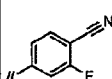
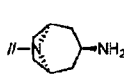
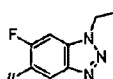
【0805】 [表18]

138					free	541.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.78-4.71 (1H, m), 4.65-4.58 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 2.28-2.19 (1H, m), 2.15-1.90 (3H, m), 1.87-1.70 (2H, m), 1.65-1.52 (3H, m), 1.47 (6H, d, J = 7.0 Hz).
139					free	541.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.13 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.66-4.59 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 2.24-2.05 (4H, m), 2.01-1.86 (3H, m), 1.77 (9H, s), 1.66-1.53 (2H, m).
140					free	428.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45-7.38 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 (2H, s), 3.82-3.67 (5H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.85-1.78 (1H, m).
141					free	491	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 3.67-3.48 (5H, m), 3.37 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.69-1.61 (1H, m).
142					free	556.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.62 (1H, s), 4.60-4.56 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.08-4.05 (1H, m), 2.35-2.21 (2H, m), 2.12-2.06 (1H, m), 1.99-1.83 (3H, m), 1.64-1.48 (3H, m), 1.11 (6H, s).
143		 外消旋體 相對配置			free	448.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16-7.10 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.49-3.86 (3H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.22-2.10 (2H, m), 1.89-1.70 (1H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
144					free	476.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.53 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.27 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.23-2.09 (3H, m), 2.04-1.85 (3H, m), 1.63-1.49 (3H, m).

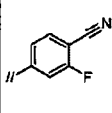
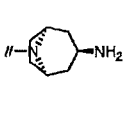
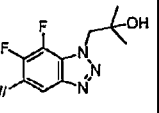
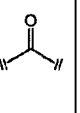
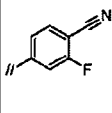
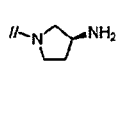
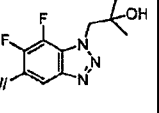
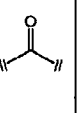
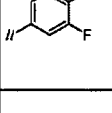
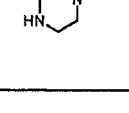
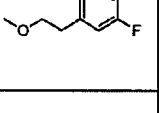
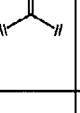
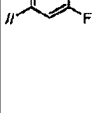
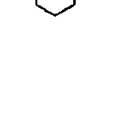
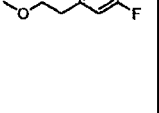
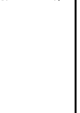
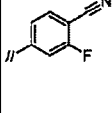
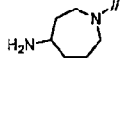
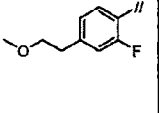
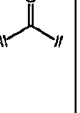
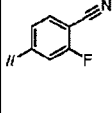
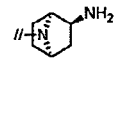
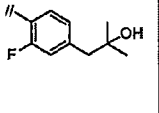
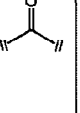
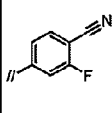
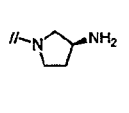
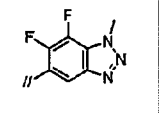
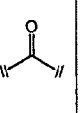
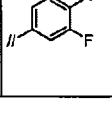
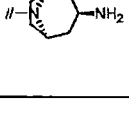
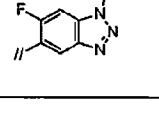
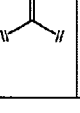
【0806】[表19]

145					free	517.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.9, 7.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.40 (3H, s), 4.06 (1H, s), 2.24-1.86 (6H, m), 1.66-1.51 (3H, m).
146					free	515.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 11.9 Hz), 7.11 (1H, t, J = 4.7 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.62 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.78-3.58 (4H, m), 3.13-2.96 (1H, m), 2.03-1.93 (1H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.05 (6H, s).
147					free	516.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.71-7.69 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.57-7.57 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.61 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.56-3.43 (2H, m), 3.24-3.14 (1H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.10 (6H, s).
148					free	478.1	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (2H, s), 8.03-7.98 (2H, m), 7.80-7.74 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69-4.62 (1H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 2.33-1.91 (7H, m), 1.74-1.53 (2H, m).
149					free	477.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.40-9.31 (1H, m), 8.60-8.53 (1H, m), 8.07-7.95 (2H, m), 7.78-7.68 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.39-7.30 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.76-4.63 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 2.36-1.81 (7H, m), 1.78-1.58 (2H, m).
150					free	477.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.37-9.31 (1H, m), 8.56-8.52 (1H, m), 8.13-8.08 (1H, m), 7.92-7.85 (2H, m), 7.76-7.70 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.46-7.40 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.73-4.66 (1H, m), 4.24-4.17 (1H, m), 2.34-2.00 (5H, m), 1.92-1.57 (4H, m).
151					free	477.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.93 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76-7.69 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.60-7.55 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.74-4.65 (1H, m), 4.25-4.16 (1H, m), 2.31-1.58 (9H, m).
152					free	478.0	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.60 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.75-7.74 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.58-7.52 (2H, m), 7.45-7.41 (1H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 4.22-4.15 (1H, m), 2.13-2.04 (2H, m), 1.88-1.60 (7H, m).

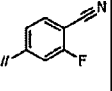
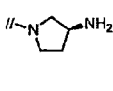
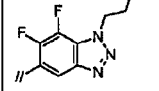
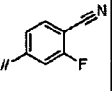
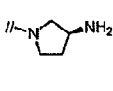
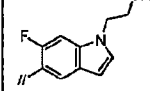
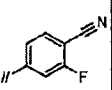
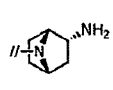
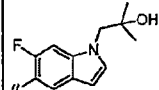
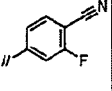
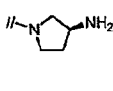
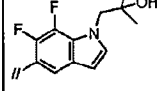
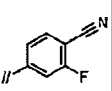
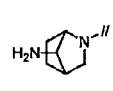
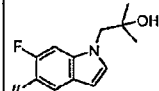
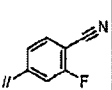
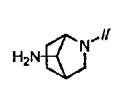
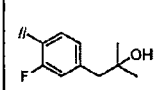
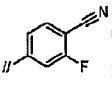
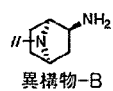
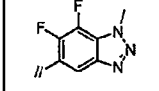
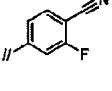
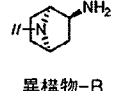
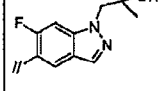
【0807】 [表20]

153					free	478.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.32 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.71 (3H, m), 7.69-7.62 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.11-7.09 (1H, m), 4.73-4.65 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 2.14-2.01 (3H, m), 1.87-1.65 (6H, m).
154					free	478.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.66 (2H, d, J = 3.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.66 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.66-4.58 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 2.31-1.88 (7H, m), 1.67-1.50 (2H, m).
155		 異構物-B 相對配置			free	488.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.42-3.89 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.25-2.08 (2H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 0.91-0.87 (1H, m).
156		 異構物-A 相對配置			free	488.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.46-3.85 (3H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.21-2.10 (2H, m), 1.79-1.68 (1H, m), 1.64-1.46 (2H, m), 0.93-0.87 (1H, m).
157					free	480.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.78 (3H, s), 7.65 (2H, s), 7.59-7.51 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.67 (1H, s), 4.16 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.34-2.22 (2H, m), 2.14-2.02 (1H, m), 1.89-1.80 (3H, m), 1.76-1.57 (3H, m).
158					free	481.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.04 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.62 (1H, s), 4.08 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.15-1.91 (6H, m), 1.68-1.51 (3H, m).
159					free	556.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.37 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.87 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.32 (2H, s), 4.08 (1H, s), 2.28-2.10 (3H, m), 2.02-1.83 (3H, m), 1.63-1.49 (3H, m), 1.11 (6H, s).
160					free	513.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.62 (3H, ddd, J = 29.6, 12.8, 3.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.68 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.09 (1H, s), 2.23-1.88 (6H, m), 1.65-1.52 (3H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz).

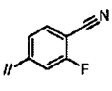
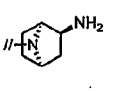
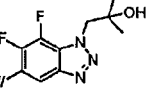
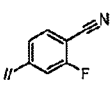
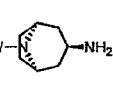
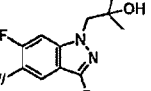
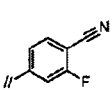
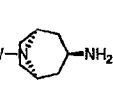
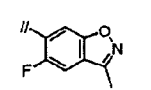
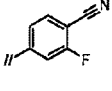
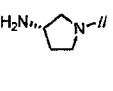
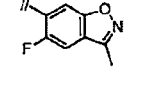
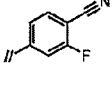
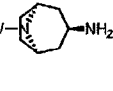
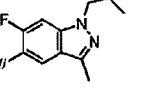
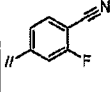
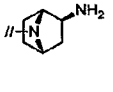
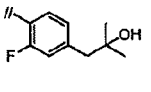
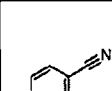
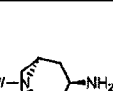
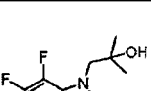
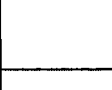
【0808】 [表21]

161					free	575.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67-7.64 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.57 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.34-2.21 (2H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 1.99-1.83 (3H, m), 1.62-1.46 (3H, m), 1.15 (6H, s).
162					free	535.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.64 (4H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 3.69-3.57 (2H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 3.23-3.15 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.68-1.56 (1H, m), 1.15 (6H, s).
163					free	462.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.57-7.53 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.26-7.21 (1H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.76-3.42 (8H, m), 3.23 (3H, s), 3.13-2.92 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz).
164					free	476.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.34-3.71 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.12-2.94 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.99-1.91 (1H, m), 1.81-1.64 (1H, m), 1.56-1.41 (2H, m), 0.88-0.80 (1H, m).
165					free	490.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57-7.48 (3H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.92-3.62 (2H, m), 3.58-3.41 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.14-2.03 (1H, m), 1.91-1.49 (5H, m), 0.88-0.80 (1H, m).
166		 異構物-B 相對配置			free	502.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.46-3.86 (3H, m), 2.65 (2H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 1.74-1.49 (4H, m), 1.04 (6H, s), 0.87 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
167					free	477.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.99-7.96 (1H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.69-7.67 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 4.40 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.70-3.64 (2H, m), 3.58-3.48 (2H, m), 3.25-3.16 (1H, m), 2.08-2.04 (1H, m), 1.78-1.74 (1H, m).
168					free	527.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.68-7.59 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.64-4.60 (3H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 2.30-1.87 (9H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz).

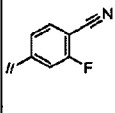
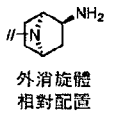
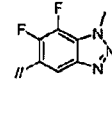
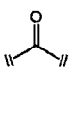
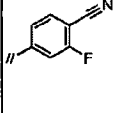
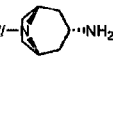
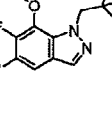
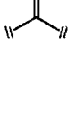
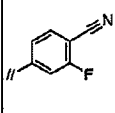
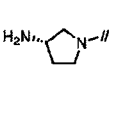
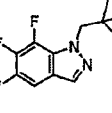
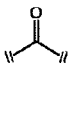
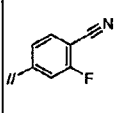
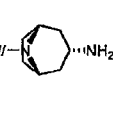
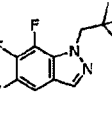
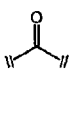
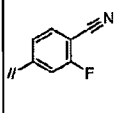
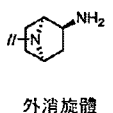
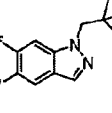
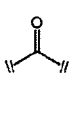
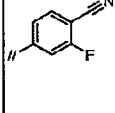
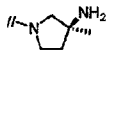
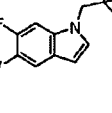
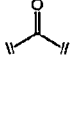
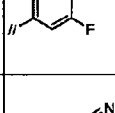
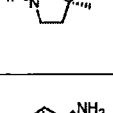
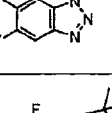
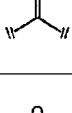
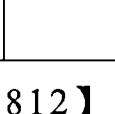
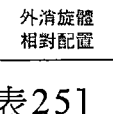
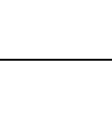
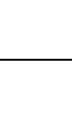
【0809】 [表22]

169					free	521.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.79-7.73 (2H, m), 7.70-7.64 (2H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.91 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.69-3.45 (4H, m), 3.18-3.16 (4H, m), 2.01-1.94 (1H, m), 1.68-1.63 (1H, m).
170					free	487.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 7.2 Hz), 7.69-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.51 (2H, dd, J = 18.9, 7.6 Hz), 7.39-7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.69-3.59 (4H, m), 3.54-3.47 (2H, m), 3.22-3.18 (1H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 1.73-1.66 (1H, m).
171		 異構物-B 相對配置			free	541.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61-7.55 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.62 (1H, s), 4.48-3.87 (5H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.78-1.73 (1H, m), 1.62-1.49 (2H, m), 1.05 (6H, s), 0.88 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
172					free	533.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.68 (1H, m), 7.66-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.4 Hz), 4.70 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.70-3.55 (4H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.01-1.99 (1H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.05 (6H, s).
173					free	541.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.76-7.53 (5H, m), 7.50-7.44 (1H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.15-7.08 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 2.7 Hz), 4.62 (1H, s), 4.30-3.84 (3H, m), 3.78-3.59 (1H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 3.09-3.04 (1H, m), 2.25-1.50 (5H, m), 1.05 (6H, dd, J = 12.4, 4.7 Hz).
174					free	502.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83-7.77 (1H, m), 7.67-7.49 (3H, m), 7.28-7.12 (3H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.11-3.72 (1H, m), 3.61-3.48 (1H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 3.10-3.03 (1H, m), 2.66 (2H, s), 2.21-1.55 (5H, m), 1.04 (6H, s).
175		 異構物-B 相對配置			free	503.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.98 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.48 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.48-3.88 (6H, m), 2.24-2.12 (2H, m), 1.75-1.51 (3H, m), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
176		 異構物-B 相對配置			free	542.0	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.49-3.89 (5H, m), 2.26-2.13 (2H, m), 1.81-1.50 (4H, m), 1.10 (6H, s).

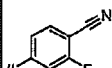
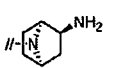
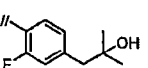
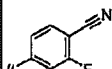
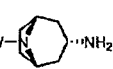
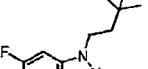
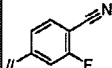
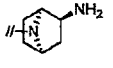
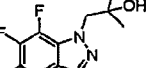
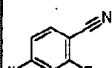
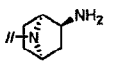
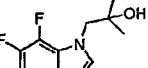
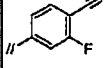
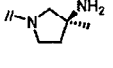
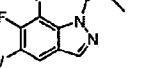
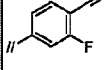
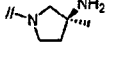
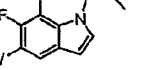
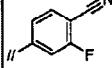
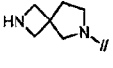
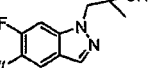
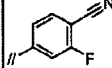
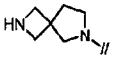
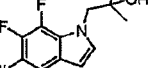
【0810】 [表23]

177		 異構物-B 相對配置			free	561.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 1.80-1.51 (3H, m), 1.15 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz).
178					free	635.9	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64-7.56 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.64 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.25 (2H, s), 4.06 (1H, s), 2.34-1.85 (5H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 1.16-1.15 (1H, m), 1.13-1.08 (6H, m).
179					free	499.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.24-1.90 (7H, m), 1.64-1.48 (2H, m).
180					free	459.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.70-7.62 (3H, m), 7.45 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.82-3.49 (5H, m), 2.53 (3H, s), 2.20-2.12 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m).
181					free	570.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.80-7.73 (2H, m), 7.66-7.52 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.62-4.55 (2H, m), 4.18-4.11 (2H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.35-1.84 (7H, m), 1.64-1.49 (2H, m), 1.10 (6H, s).
182		 外消旋體 相對配置			free	502.0	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83-7.64 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30-7.25 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.51-3.85 (3H, m), 3.08-2.95 (1H, m), 2.65 (2H, s), 1.82-1.68 (2H, m), 1.36-1.23 (4H, m), 1.04 (6H, s).
183					free	573.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.4 Hz), 4.70 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.09 (1H, s), 2.27-2.11 (3H, m), 2.03-1.85 (4H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.05 (6H, s).
184		 外消旋體 相對配置			free	541.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.79-7.72 (3H, m), 7.60-7.53 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37-7.28 (3H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.62 (1H, s), 4.53-3.89 (4H, m), 3.10-3.04 (1H, m), 2.45-2.39 (1H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.72-1.69 (2H, m), 1.41-1.17 (2H, m), 1.05 (6H, s).

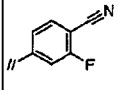
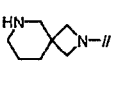
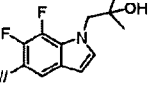
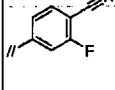
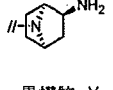
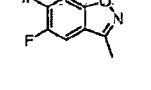
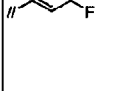
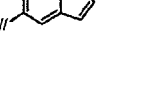
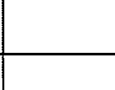
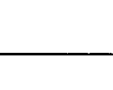
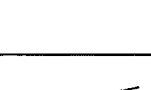
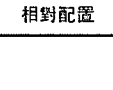
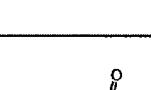
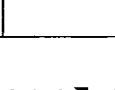
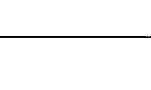
【0811】 [表24]

185		 外消旋體 相對配置			free	503	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.98 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.48 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.48-3.88 (6H, m), 2.24-2.12 (2H, m), 1.75-1.51 (3H, m), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
186					free	586.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.12 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65-7.59 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.62 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.41 (2H, s), 4.06 (1H, s), 3.72 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.30-2.18 (2H, m), 2.14-2.08 (1H, m), 2.00-1.84 (3H, m), 1.62-1.49 (3H, m), 1.09 (6H, s).
187					free	534.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78-7.75 (1H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.68 (1H, s), 4.33 (2H, s), 3.72-3.59 (4H, m), 3.20-3.15 (1H, m), 2.01-1.94 (1H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.10 (6H, s).
188					free	574.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.1, 7.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.61-7.57 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14-7.11 (1H, m), 4.68 (1H, s), 4.57 (1H, s), 4.33 (2H, s), 4.05 (1H, s), 2.33-2.20 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.97-1.83 (3H, m), 1.61-1.48 (3H, m), 1.10 (6H, s).
189		 外消旋體 相對配置			free	542.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.49-3.89 (5H, m), 2.26-2.13 (2H, m), 1.81-1.50 (4H, m), 1.10 (6H, s).
190					free	529.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.76-7.73 (1H, m), 7.70-7.60 (2H, m), 7.56-7.54 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.32-7.28 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.62 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.75-3.50 (4H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.25-1.16 (3H, m), 1.05 (6H, s).
191					free	549.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.98-7.95 (1H, m), 7.78-7.64 (4H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 4.82-4.81 (1H, m), 4.63-4.60 (2H, m), 3.72-3.50 (4H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.26-1.15 (9H, m).
192		 外消旋體 相對配置			free	561.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.81 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 1.80-1.51 (3H, m), 1.15 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz).

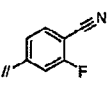
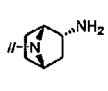
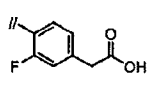
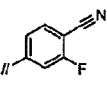
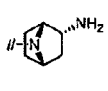
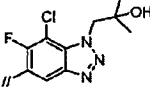
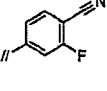
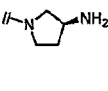
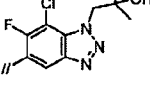
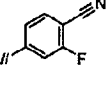
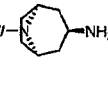
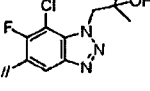
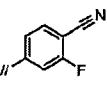
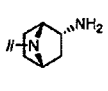
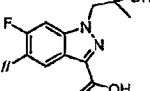
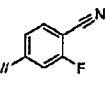
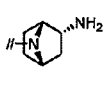
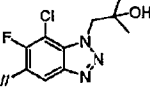
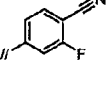
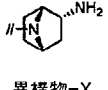
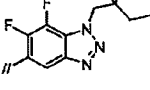
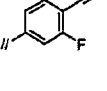
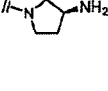
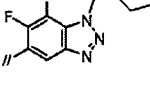
【0812】[表25]

193		 外消旋體 相對配置			free	502.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.46-3.86 (3H, m), 2.65 (2H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 1.74-1.49 (4H, m), 1.04 (6H, s), 0.87 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
194					free	570.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.09 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.79-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.59 (1H, s), 4.48 (1H, s), 4.42-4.38 (2H, m), 4.08 (1H, s), 2.23-2.12 (3H, m), 1.98-1.87 (5H, m), 1.62-1.51 (3H, m), 1.12 (6H, s).
195		 外消旋體 相對配置			free	560.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.75 (1H, m), 7.73-7.70 (1H, m), 7.64-7.57 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69 (1H, s), 4.33-3.66 (5H, m), 2.20-2.14 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.10 (6H, s), 0.93-0.89 (1H, m).
196		 外消旋體 相對配置			free	559.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.44-3.93 (5H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.04 (6H, s), 0.92-0.88 (1H, m).
197					free	548.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79-7.69 (3H, m), 7.64-7.58 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.9, 4.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 4.69 (1H, s), 4.33 (2H, s), 3.75-3.64 (4H, m), 1.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.18 (3H, m), 1.10 (6H, s).
198					free	547.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.58 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.31-7.29 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.56 (1H, s), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.74-3.63 (4H, m), 1.81-1.78 (2H, m), 1.29-1.17 (3H, m), 1.04 (6H, s).
199					free	542.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 12.5, 7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 10.7, 4.6 Hz), 7.40-7.36 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 4.61 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.82-3.52 (8H, m), 2.13-2.07 (2H, m), 1.10 (6H, s).
200					free	559.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.78-7.74 (1H, m), 7.72-7.68 (1H, m), 7.66-7.64 (1H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 7.39-7.29 (3H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.51 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.76-3.50 (8H, m), 2.11-2.07 (2H, m), 1.05 (6H, s).

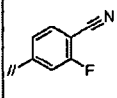
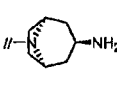
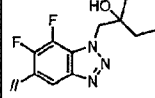
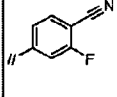
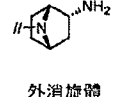
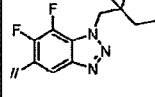
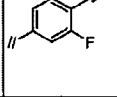
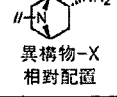
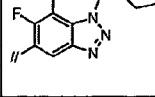
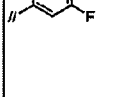
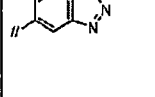
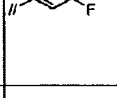
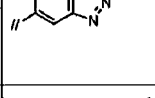
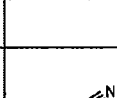
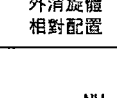
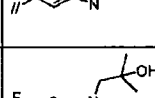
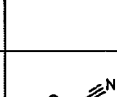
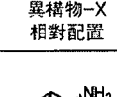
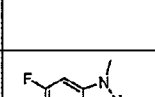
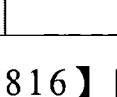
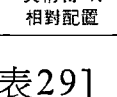
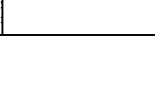
【0813】[表26]

201					free	573.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.82 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.34-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.13-4.04 (4H, m), 3.75 (2H, dd, J = 45.2, 9.9 Hz), 3.25-3.16 (2H, m), 2.86-2.81 (2H, m), 1.73-1.68 (2H, m), 1.47-1.41 (2H, m), 1.04 (6H, s).
202		 異構物-X 相對配置			free	485.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.74-7.72 (1H, m), 7.66-7.61 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.90 (2H, m), 3.22-3.16 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.21-2.12 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 0.93-0.90 (1H, m).
203					free	559.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.52-6.50 (1H, m), 4.70 (1H, s), 4.13 (2H, s), 3.85-3.70 (4H, m), 3.07-2.75 (6H, m), 1.05 (6H, s).
204					free	544.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.65-7.63 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 10.5, 2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.33 (1H, s), 4.24 (2H, s), 3.68-3.60 (4H, m), 3.21-3.18 (1H, m), 2.04-1.99 (1H, m), 1.74-1.67 (1H, m), 1.38-1.30 (4H, m), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).
205					free	584.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.58-7.55 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 10.7, 1.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.59 (1H, s), 4.34 (1H, s), 4.24 (2H, s), 4.08 (1H, s), 2.23-2.13 (3H, m), 2.02-1.88 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.39-1.31 (4H, m), 0.85 (6H, t, J = 7.5 Hz).
206		 異構物-X 相對配置			free	570.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.45-3.64 (6H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.37-1.31 (4H, m), 0.92 (1H, dd, J = 12.1, 4.1 Hz), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).
207		 異構物-X 相對配置			free	527.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.79 (2H, s), 4.46-3.48 (3H, m), 2.24-2.05 (2H, m), 1.80-1.76 (1H, m), 1.69-1.64 (1H, m), 1.57-1.53 (1H, m), 1.06-1.01 (1H, m).

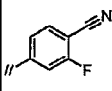
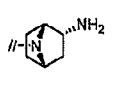
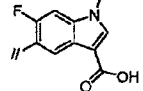
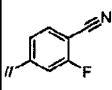
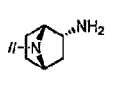
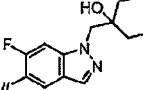
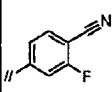
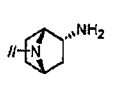
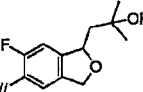
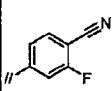
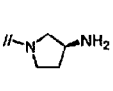
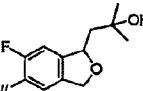
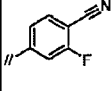
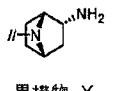
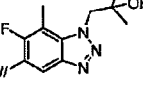
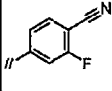
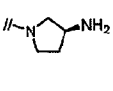
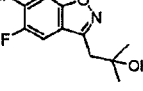
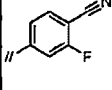
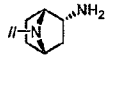
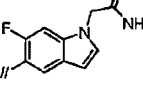
【0814】[表27]

208		 異構物-X 相對配置			free	488.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.68 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14-7.11 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.43-3.57 (5H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.59-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz).
209		 異構物-X 相對配置			free	577.2 579.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.74-7.69 (2H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.78 (2H, s), 4.71 (1H, s), 4.41-3.56 (3H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 1.75-1.68 (1H, m), 1.60-1.54 (1H, m), 1.51-1.46 (1H, m), 1.13 (6H, s), 0.86 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
210		 異構物-X 相對配置			free	551.2 553.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.73-7.68 (2H, m), 7.65-7.61 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.78 (2H, s), 4.71 (1H, s), 3.65-3.46 (4H, m), 3.24-3.23 (1H, m), 1.98-1.93 (1H, m), 1.63-1.59 (1H, m), 1.13 (6H, s).
211		 異構物-X 相對配置			free	591.2 593.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.60 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.77 (2H, s), 4.70 (1H, s), 4.53 (1H, s), 4.01 (1H, s), 2.22-2.04 (3H, m), 1.92-1.80 (3H, m), 1.56-1.45 (3H, m), 1.12 (6H, s).
212		 異構物-X 相對配置			free	586.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.76-7.70 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.67 (1H, s), 4.46-3.50 (5H, m), 2.21-2.12 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.60 (1H, m), 1.56-1.51 (1H, m), 1.11 (6H, s), 0.98-0.93 (1H, m).
213		 外消旋體 相對配置			free	577.3 579.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.1 Hz), 4.81 (2H, s), 4.75 (1H, s), 4.45-3.82 (3H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 1.17 (6H, s), 0.91 (1H, dd, J = 11.7, 4.4 Hz).
214		 異構物-X 相對配置			free	589.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.33-3.50 (3H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.91-0.87 (7H, m).
215		 異構物-X 相對配置			free	563.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.46 (1H, s), 3.67-3.43 (4H, m), 3.22-3.15 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.89 (6H, t, J = 7.5 Hz).

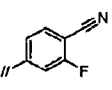
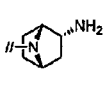
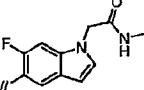
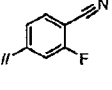
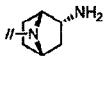
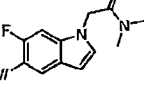
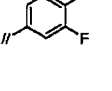
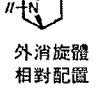
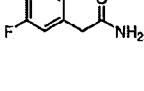
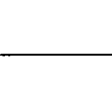
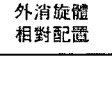
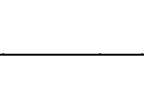
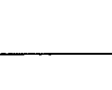
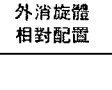
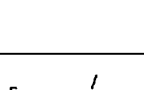
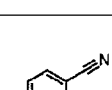
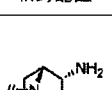
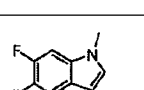
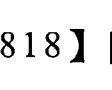
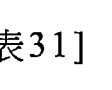
【0815】 [表28]

216					free	603.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.67-7.59 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.61 (2H, s), 4.58 (1H, s), 4.46 (1H, s), 4.05 (1H, s), 2.33-2.20 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.96-1.84 (3H, m), 1.61-1.49 (3H, m), 1.42-1.37 (4H, m), 0.89 (6H, t, J = 7.3 Hz).
217		 外消旋體 相對配置			free	589.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.61 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.33-3.50 (3H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.91-0.87 (7H, m).
218		 異構物-X 相對配置			free	605.2 607.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (2H, s), 4.45-3.92 (4H, m), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.37 (5H, m), 0.93-0.87 (7H, m).
219					free	579.2 581.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.4, 3.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.82 (2H, s), 4.37 (1H, s), 3.69-3.49 (4H, m), 3.23-3.20 (1H, m), 2.06-1.97 (1H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 1.52-1.35 (4H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.3 Hz).
220					free	619.3 621.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.78-7.74 (1H, m), 7.68-7.59 (3H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.82 (2H, s), 4.60 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.07 (1H, s), 2.24-2.13 (3H, m), 2.02-1.88 (3H, m), 1.63-1.38 (7H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.5 Hz).
221		 外消旋體 相對配置			free	605.2 607.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.72 (2H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.81 (2H, s), 4.45-3.92 (4H, m), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.37 (5H, m), 0.93-0.87 (7H, m).
222		 異構物-X 相對配置			free	585.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76-7.68 (2H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.34 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.73 (1H, s), 4.44-3.51 (5H, m), 2.21-2.13 (2H, m), 1.78-1.72 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.06 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
223		 異構物-X 相對配置			free	528.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.16 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.70 (2H, m), 7.62-7.60 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.44-3.50 (5H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.79-1.74 (1H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 0.94-0.90 (1H, m).

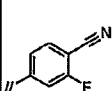
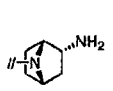
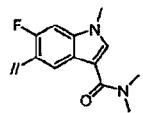
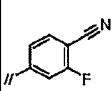
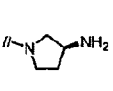
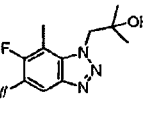
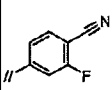
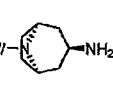
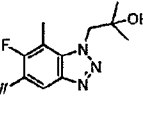
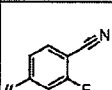
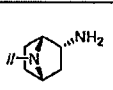
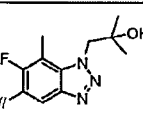
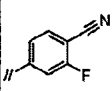
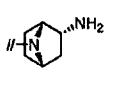
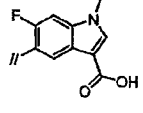
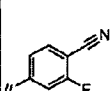
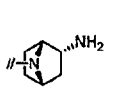
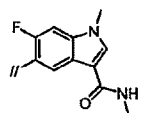
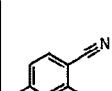
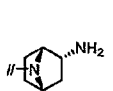
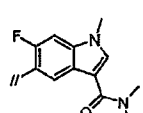
【0816】[表29]

224					free	527.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.69 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.44-3.51 (6H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
225					free	570.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.10 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.77-7.74 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.45-3.64 (6H, m), 2.19-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.37-1.31 (4H, m), 0.92 (1H, dd, J = 12.1, 4.1 Hz), 0.85 (6H, t, J = 7.3 Hz).
226					free	544.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83-7.80 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41-7.38 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.30 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.99-4.87 (2H, m), 4.44-3.53 (4H, m), 2.21-2.11 (2H, m), 1.92-1.88 (1H, m), 1.77-1.49 (4H, m), 1.23-1.18 (6H, m), 0.88 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
227					free	518.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83-7.80 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.64-7.62 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.99-4.88 (2H, m), 4.35-4.33 (1H, m), 3.67-3.50 (4H, m), 3.17-3.12 (1H, m), 2.01-1.88 (2H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 1.22-1.19 (6H, m).
228					free	557.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.24-2.11 (2H, m), 1.81-1.48 (3H, m), 1.20 (6H, s), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
229					free	517.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.81-7.62 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.16-7.13 (1H, m), 4.70 (1H, s), 3.73-3.51 (5H, m), 3.03 (2H, s), 2.03-1.93 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.18 (6H, s).
230					free	526.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.34 (2H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (3H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.24 (1H, s), 7.14 (2H, dd, J = 12.8, 6.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.76 (2H, s), 4.45-3.94 (3H, m), 2.26-2.14 (2H, m), 1.82-1.70 (1H, m), 1.66-1.46 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).

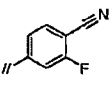
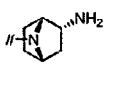
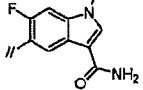
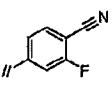
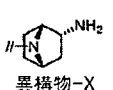
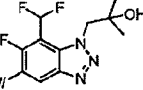
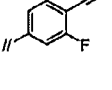
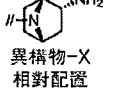
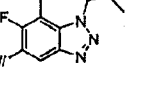
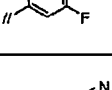
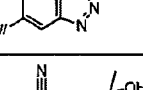
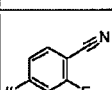
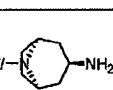
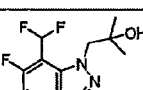
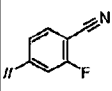
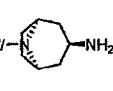
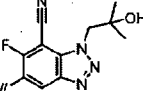
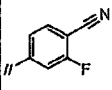
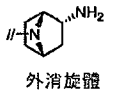
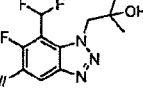
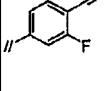
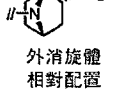
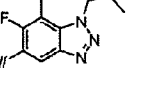
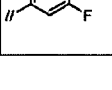
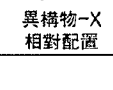
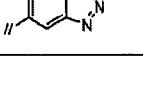
【0817】[表30]

231		 外消旋體 相對配置			free	540.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.03 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56-7.48 (2H, m), 7.47-7.38 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.20-7.09 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.76 (2H, s), 4.48-3.92 (3H, m), 2.61 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.26-2.13 (2H, m), 1.82-1.72 (1H, m), 1.68-1.46 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
232		 外消旋體 相對配置			free	554.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.93 (1H, t, J = 4.1 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 19.1, 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.15 (2H, dt, J = 13.2, 6.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.11 (2H, s), 4.46-3.87 (3H, m), 3.08 (3H, d, J = 12.2 Hz), 2.85 (3H, s), 2.25-2.15 (2H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.67-1.50 (2H, m), 0.95-0.87 (1H, m).
233		 外消旋體 相對配置			free	487.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83 (1H, dd, J = 23.7, 7.2 Hz), 7.72-7.56 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (3H, ddd, J = 33.5, 19.8, 8.0 Hz), 7.05 (3H, dq, J = 53.3, 15.3 Hz), 4.40-3.87 (3H, m), 3.01 (2H, s), 2.22-2.14 (2H, m), 1.83-1.57 (3H, m), 0.91-0.85 (1H, m).
234		 外消旋體 相對配置			free	501.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.83-7.79 (2H, m), 7.56-7.45 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.12 (2H, td, J = 9.1, 3.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.45-4.07 (3H, m), 3.02 (2H, s), 2.58 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.21-2.15 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 0.93-0.85 (1H, m).
235		 外消旋體 相對配置			free	515.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.96-7.91 (1H, m), 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.44 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.47-3.89 (3H, m), 3.72 (2H, s), 3.00 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.22-2.13 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.67-1.48 (2H, m), 0.89 (1H, s).
236		 異構物-X 相對配置			free	526.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.93 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.67-1.49 (2H, m), 0.93-0.86 (1H, m).
237		 異構物-X 相對配置			free	540.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, m), 7.78-7.55 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.47-3.91 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).

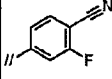
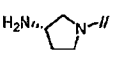
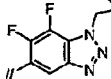
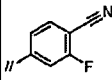
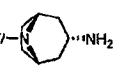
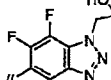
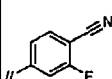
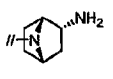
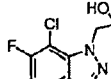
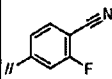
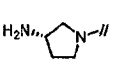
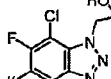
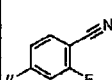
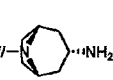
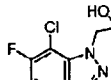
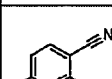
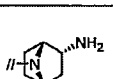
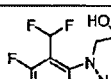
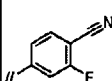
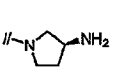
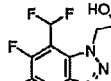
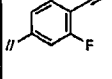
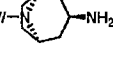
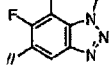
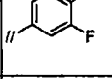
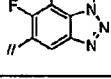
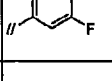
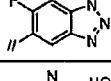
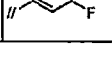
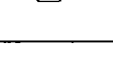
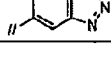
【0818】[表31]

238		 異構物-X 相對配置			free	554.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.57 (2H, t, J = 18.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.48-3.92 (3H, m), 3.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (6H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (1H, t, J = 8.4 Hz).
239					free	531.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.64 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 3.75-3.58 (5H, m), 2.49 (3H, s), 2.04-1.93 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.20 (6H, s).
240					free	571.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.34-2.20 (2H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.99-1.85 (3H, m), 1.66-1.47 (3H, m), 1.20 (6H, s).
241		 外消旋體 相對配置			free	557.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.79-7.68 (2H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.78 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.24-2.11 (2H, m), 1.81-1.48 (3H, m), 1.20 (6H, s), 0.90 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz).
242		 外消旋體 相對配置			free	527.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77-7.69 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.44-3.51 (6H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 0.91 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz).
243		 外消旋體 相對配置			free	540.3	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, m), 7.78-7.55 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.47-3.91 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.23-2.15 (2H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz).
244		 外消旋體 相對配置			free	554.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.83 (1H, s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.57 (2H, t, J = 18.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.48-3.92 (3H, m), 3.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.06 (6H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (1H, t, J = 8.4 Hz).

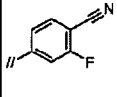
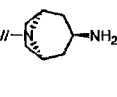
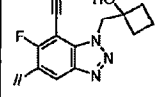
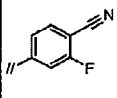
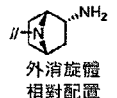
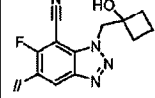
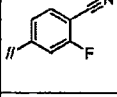
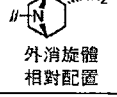
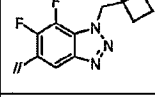
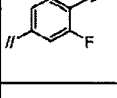
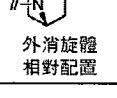
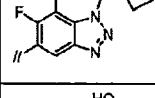
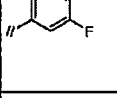
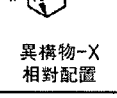
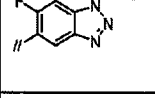
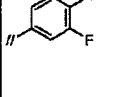
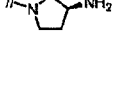
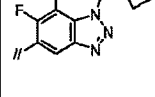
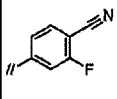
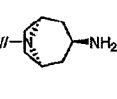
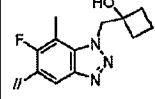
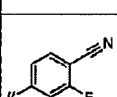
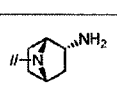
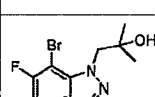
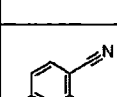
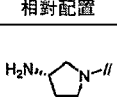
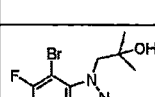
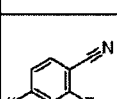
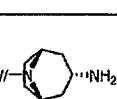
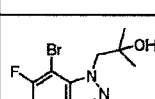
【0819】 [表32]

245		 外消旋體 相對配置			free	526.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.46-3.93 (3H, m), 3.77 (3H, s), 2.25-2.14 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.67-1.49 (2H, m), 0.93-0.86 (1H, m).
246		 異構物-X 相對配置			free	593.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (5H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.48-3.87 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.91-0.86 (1H, m).
247		 異構物-X 相對配置			free	568.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.67 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.52-3.87 (3H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.95-0.86 (1H, m).
248		 異構物-X 相對配置			free	567.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.87-7.62 (5H, m), 7.43 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 3.79-3.60 (5H, m), 2.06-1.92 (1H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.17 (6H, s).
249		 異構物-X 相對配置			free	542.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.83-7.66 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.22-7.14 (1H, m), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 3.80-3.60 (5H, m), 2.06-1.92 (1H, m), 1.77-1.59 (1H, m), 1.22 (6H, s).
250		 異構物-X 相對配置			free	607.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.41 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.89-7.59 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.64-4.56 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.33-1.84 (6H, m), 1.66-1.46 (3H, m), 1.17 (6H, s).
251		 異構物-X 相對配置			free	582.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.84-7.76 (1H, m), 7.68 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.63-4.55 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.33-1.82 (6H, m), 1.65-1.46 (3H, m), 1.22 (6H, s).
252		 外消旋體 相對配置			free	593.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (5H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.03 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.48-3.87 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.91-0.86 (1H, m).
253		 外消旋體 相對配置			free	568.3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80-7.67 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.83 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.52-3.87 (3H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.95-0.86 (1H, m).
254		 異構物-X 相對配置			free	573.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.96 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.61 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.21-1.95 (6H, m), 1.82-1.50 (5H, m), 0.99-0.79 (1H, m).

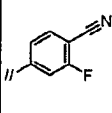
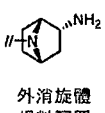
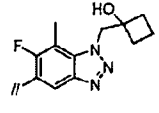
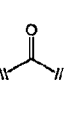
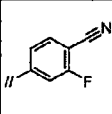
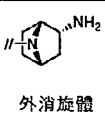
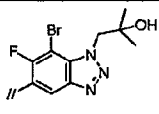
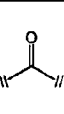
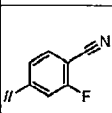
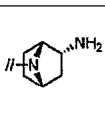
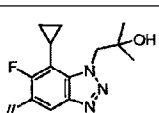
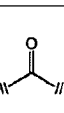
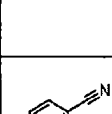
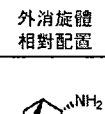
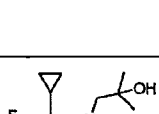
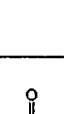
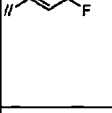
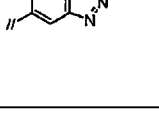
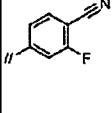
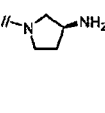
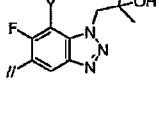
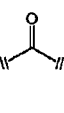
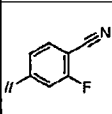
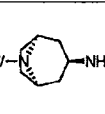
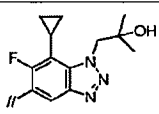
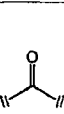
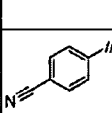
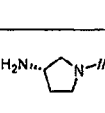
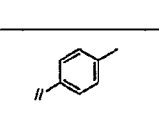
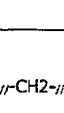
【0820】 [表33]

255					free	547.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.81-7.72 (2H, m), 7.70-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 3.75-3.59 (5H, m), 2.26-2.17 (2H, m), 2.04-1.91 (3H, m), 1.77-1.59 (3H, m).
256					free	587.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.69-7.63 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.44 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 4.07-4.01 (1H, m), 2.32-1.50 (15H, m).
257		 異構物-X 相對配置			free	589.2 591.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.79-7.63 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.25-1.97 (6H, m), 1.76-1.50 (5H, m), 0.95-0.83 (1H, m).
258					free	563.2 565.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.71-7.64 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 3.68-3.59 (5H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 2.10-1.93 (3H, m), 1.76-1.55 (3H, m).
259					free	603.2 605.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.59 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.63-4.57 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 2.33-1.47 (15H, m).
260		 異構物-X 相對配置			free	605.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85-7.59 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.50-3.89 (3H, m), 2.17-1.45 (11H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
261					free	579.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82-7.62 (5H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 3.63-3.39 (5H, m), 2.21-1.66 (8H, m).
262					free	619.3	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.84-7.59 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.78 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.65-4.54 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 2.29-1.47 (15H, m).
263		 外消旋體 相對配置			free	605.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.40 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85-7.59 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.77 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.50-3.89 (3H, m), 2.17-1.45 (11H, m), 0.90 (1H, dd, J = 12.1, 4.4 Hz).
264		 異構物-X 相對配置			free	580.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91-7.38 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.56 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.47-3.88 (3H, m), 2.27-1.48 (11H, m), 0.96-0.85 (1H, m).
265					free	554.2	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.80-7.68 (4H, m), 7.57-7.49 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 5.55 (1H, s), 4.89 (2H, s), 3.67-3.46 (5H, m), 2.26-1.67 (8H, m).

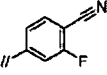
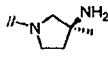
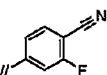
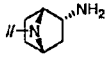
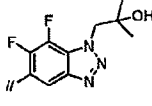
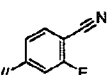
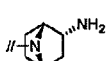
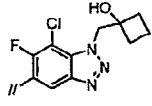
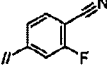
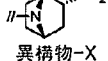
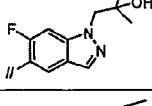
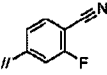
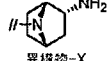
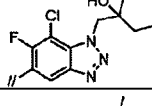
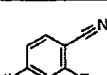
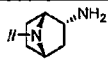
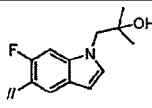
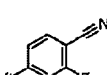
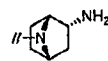
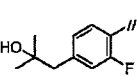
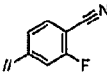
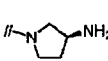
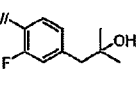
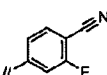
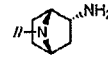
【0821】[表34]

266					free	594.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.60 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 10.4, 1.5 Hz), 7.21-7.16 (1H, m), 5.55 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.61-4.55 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 2.31-1.50 (15H, m).
267		 外消旋體 相對配置			free	580.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.91-7.38 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.56 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.47-3.88 (3H, m), 2.27-1.48 (11H, m), 0.96-0.85 (1H, m).
268		 外消旋體 相對配置			free	573.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.96 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.61 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.43 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.21-1.96 (6H, m), 1.82-1.50 (5H, m), 0.99-0.79 (1H, m).
269		 外消旋體 相對配置			free	589.2 591.4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.14 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.79-7.63 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.49-3.87 (3H, m), 2.25-1.97 (6H, m), 1.76-1.50 (5H, m), 0.95-0.83 (1H, m).
270		 異構物-X 相對配置			free	569.4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.57 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.45-3.89 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.96 (6H, m), 1.79-1.51 (5H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz).
271					free	543.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.76-7.69 (2H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 7.60-7.56 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 3.68-3.49 (5H, m), 2.52 (3H, s), 2.30-2.24 (2H, m), 2.02-1.93 (3H, m), 1.75-1.60 (3H, m).
272					free	583.2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.87 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60-7.53 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.64-4.54 (1H, m), 4.11-4.01 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.28-1.50 (15H, m).
273		 異構物-X 相對配置			free	621.1 623.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.49-3.86 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.79-1.50 (3H, m), 1.18 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz).
274					free	595.1 597.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.21-8.16 (1H, m), 7.78-7.65 (4H, m), 7.45 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 3.70-3.48 (5H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.18 (6H, s).
275					free	635.1 637.1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.18 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.59 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 2.26-1.88 (6H, m), 1.65-1.47 (3H, m), 1.18 (6H, s).

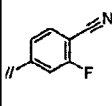
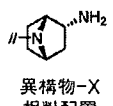
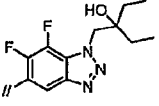
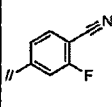
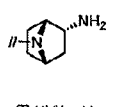
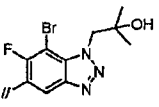
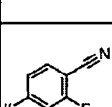
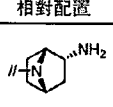
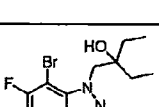
【0822】[表35]

276		 外消旋體 相對配置			free	569.4	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.86 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.57 (4H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 5.52 (1H, s), 4.84 (2H, s), 4.45-3.89 (3H, m), 2.54 (3H, s), 2.30-1.96 (6H, m), 1.79-1.51 (5H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz).
277		 外消旋體 相對配置			free	621.1 623.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.80-7.62 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.49-3.86 (3H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.79-1.50 (3H, m), 1.18 (6H, s), 0.89 (1H, dd, J = 12.4, 4.4 Hz).
278		 外消旋體 相對配置			free	583.4	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.83-7.58 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.10-4.83 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.53-3.88 (3H, m), 2.29-2.13 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.96 (2H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 0.53-0.12 (2H, m).
279		 異構物-X 相對配置			free	583.4	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.83-7.58 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.10-4.83 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.53-3.88 (3H, m), 2.29-2.13 (3H, m), 1.80-1.50 (3H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.96 (2H, m), 0.89 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 0.53-0.12 (2H, m).
280					free	557.4	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.99 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.76-7.64 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 10.5, 2.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 5.05-4.81 (2H, m), 4.72 (1H, s), 3.70-3.44 (5H, m), 2.26-2.17 (1H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.15 (6H, s), 1.03-0.95 (2H, m), 0.40-0.16 (2H, m).
281					free	597.5	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68-7.56 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.04-4.81 (2H, m), 4.72 (1H, s), 4.65-4.57 (1H, m), 4.13-4.05 (1H, m), 2.24-1.51 (10H, m), 1.15 (6H, s), 1.02-0.94 (2H, m), 0.42-0.16 (2H, m).
282					free	368.2	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.23-7.56 (5H, m), 7.37-7.28 (2H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 7.02-6.89 (2H, m), 5.76 (2H, s), 4.65-3.85 (5H, m), 2.28 (3H, s), 1.99-1.64 (2H, m).
283		 異構物-X 相對配置			free	430.1	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.80 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.62 (2H, s), 3.29-3.25 (1H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 3.05-2.99 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.06-1.96 (2H, m), 1.89-1.76 (1H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.39-1.29 (1H, m), 0.64 (1H, dd, J = 11.6, 4.0 Hz).

【0823】[表36]

284				//-CH2-//	free	418.2	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.81 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.70 (2H, dd, J = 37.4, 13.6 Hz), 2.89-2.78 (1H, m), 2.64-2.60 (2H, m), 2.38-2.34 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.86-1.73 (2H, m), 1.28 (3H, s).
285		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	547.2	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.94-7.72 (5H, m), 7.54-7.43 (1H, m), 7.22-7.09 (1H, m), 4.90-4.74 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.53-4.40 (1H, m), 4.29-3.98 (3H, m), 2.24-1.33 (5H, m), 1.16 (6H, s), 0.93-0.81 (1H, m).
286		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	575.1 576.1	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.09 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.91-7.51 (5H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.45-5.34 (1H, m), 4.98 (2H, s), 4.49-4.03 (5H, m), 2.34-2.21 (3H, m), 2.05-1.87 (3H, m), 1.79-1.49 (3H, m), 1.28-1.23 (1H, m), 1.04 (1H, d, J = 6.1 Hz), 0.92-0.81 (1H, m).
287		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	528.2	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.16-8.08 (1H, m), 8.01-7.31 (8H, m), 7.19-6.98 (1H, m), 4.77-4.39 (3H, m), 4.30-3.96 (6H, m), 2.13-1.39 (4H, m), 1.11 (6H, s).
288		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	591.1 592.0	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.10 (1H, s), 7.97-7.36 (5H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.52-3.95 (6H, m), 2.33-1.37 (9H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.3 Hz).
289		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	527.1	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.91-7.75 (3H, m), 7.64-7.59 (1H, m), 7.53-7.31 (4H, m), 7.17-7.11 (1H, m), 6.48-6.43 (1H, m), 4.70-3.94 (9H, m), 2.18-1.50 (4H, m), 1.06 (6H, s).
290		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	488.2	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97-7.80 (3H, m), 7.66-7.54 (1H, m), 7.35-6.93 (5H, m), 4.53-3.92 (7H, m), 2.32-1.48 (6H, m), 1.05 (6H, s).
291				//-CH2-//	2HCl	462.2	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.72 (4H, t, J = 62.6 Hz), 7.12 (5H, ddd, J = 96.0, 48.2, 18.5 Hz), 4.58-3.75 (6H, m), 2.66 (2H, s), 2.30-1.99 (2H, m), 1.29-1.16 (1H, m), 1.05 (6H, s).
292		 異構物-X 相對配置			2HCl	444.1	¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.97-6.93 (9H, m), 4.63-4.49 (1H, m), 4.23-3.86 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.21-1.97 (2H, m), 1.83-1.64 (3H, m), 1.31-1.24 (2H, m), 1.07-0.82 (2H, m).

【0824】[表37]

293		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	575.1	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 7.94-7.49 (6H, m), 7.18-7.11 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.52-4.40 (2H, m), 4.19-3.70 (4H, m), 2.32-1.66 (5H, m), 1.44-1.35 (4H, m), 0.90 (6H, t, J = 7.3 Hz).
294		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	607.0 609.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.00-7.71 (4H, m), 7.50-7.44 (1H, m), 7.19-7.10 (1H, m), 4.88 (2H, s), 4.75 (1H, s), 4.51-3.98 (5H, m), 2.30-1.64 (5H, m), 1.18 (6H, s), 0.92-0.82 (1H, m).
295		 異構物-X 相對配置		//-CH2-//	2HCl	635.1 637.0	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.96-7.69 (4H, m), 7.52-7.46 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.89 (2H, s), 4.48-4.01 (5H, m), 2.14-1.24 (11H, m), 0.91 (6H, t, J = 7.5 Hz).

【0825】 試驗例1 LSD1抑制活性(活體外(in vitro))

之測量

關於對LSD1活性之化合物的抑制活性測量之條件，係將可從PerkinElmer公司之網頁獲得的資料(U-TRF # 38)及Glaxosmithkline公司之專利(WO2012135113)作為參考來設定。

【0826】 在化合物之抑制活性測量中，首先以二甲基亞砷(DMSO)分階段稀釋實施例化合物。接著，在反應用緩衝液(25mM Tris-HCl(pH7.5)、50mM KCl、2mM CHAPS、1mM DTT、0.02% BSA)中添加經分階段稀釋的實施例化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為5%)及人類LSD1蛋白質(Abcam公司 ab80379)，於25℃預培養30分鐘。其後，添加 H3K4(Me1)-biotin labeled peptide(Anaspec公司 # 64355)(最終濃度為200nM)，使其反應60分鐘。對其添加Tranylcypromine(最終濃度為3mM)而使反應停止後，添加包含Eu標定化抗H3K4抗體(PerkinElmer 公司 TRF0404)及 Streptavidin Alexa Fluor 647(Thermo Fisher Scientific公司 S21374)之檢測

液，於室溫靜置1小時。最後，使用PHERAstar FS(BMG LABTECH公司)在620nm及665nm之二波長測量波長337nm之激發光照射時的螢光量。從二波長之螢光量比求出去甲基化反應量，而將可抑止50%去甲基化反應之化合物濃度定義成IC50值(nM)並示於以下表。

【0827】[表38]

實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)	實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)	實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)	實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)	實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)
1	7.02	42	11.6	85	6.27	127	17.0	174	13.8
3	10.6	45	7.71	86	6.58	128	0.62	175	0.33
4	4.93	46	19.7	87	5.12	130	0.29	176	0.30
5	1.59	47	9.15	89	11.2	131	1.81	177	0.23
6	10.7	48	17.9	90	14.0	132	10.8	178	1.24
7	0.78	49	5.51	91	4.85	133	0.91	179	0.69
8	5.92	51	11.0	92	2.78	134	0.21	180	0.88
9	4.45	52	8.31	93	20.3	135	0.30	181	2.70
10	3.74	53	10.9	94	5.10	136	0.30	182	17.6
11	17.4	54	4.58	95	0.75	137	3.18	183	0.67
12	5.83	55	20.0	96	0.49	138	2.83	184	0.25
13	14.9	56	11.3	97	10.1	139	1.68	185	0.14
14	11.0	57	3.42	98	2.18	140	5.98	186	0.43
15	2.41	58	13.5	100	3.13	141	0.25	187	0.26
16	1.97	59	6.78	101	3.70	142	0.38	188	0.61
17	3.51	60	13.8	102	0.83	143	0.25	189	0.33
18	0.40	61	15.5	103	9.65	144	0.51	190	0.16
19	2.67	62	6.34	104	0.44	145	0.38	191	0.22
20	1.31	63	3.48	105	0.51	146	0.42	192	0.40
21	0.87	64	6.69	106	0.34	147	0.35	193	2.35
22	1.18	65	2.80	107	1.05	148	19.8	194	0.34
23	0.18	66	6.99	108	0.21	150	2.99	195	0.20
24	0.29	67	10.4	109	0.28	151	5.02	196	0.14
25	1.83	68	17.3	110	0.47	155	0.51	197	0.11
26	0.45	69	11.1	111	9.45	156	12.8	198	0.18
27	11.4	70	3.68	112	1.80	158	6.35	199	1.00
28	0.57	71	3.04	113	1.56	159	17.7	200	0.91
29	19.8	72	7.57	114	1.42	160	0.92	201	0.40
30	4.31	73	9.23	115	2.81	161	0.74	202	0.09
31	16.0	74	1.53	116	3.03	162	1.09	203	0.24
32	17.7	75	1.54	117	1.97	164	12.8	204	0.45
33	11.0	76	2.09	118	1.57	165	11.2	205	1.28
34	15.1	77	1.54	119	1.98	166	0.63	206	0.30
35	10.0	78	9.85	120	0.90	167	1.79	207	6.89
36	1.04	79	17.9	121	9.46	168	1.05	208	16.8
37	2.40	80	12.8	122	8.61	169	0.90	209	0.06
38	16.0	81	3.30	123	0.12	170	0.72	210	0.16
39	1.91	82	3.04	124	0.36	171	0.35	211	0.14
40	5.96	83	9.29	125	0.29	172	0.55	213	0.15
41	1.57	84	9.33	126	0.41	173	1.84	214	0.10

【0828】[表39]

實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)	實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)	實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)	實施例 番号	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)	實施例 編號	LSD1 抑制活性 IC50值(nM)
215	0.25	233	4.88	251	0.96	269	0.41	286	0.093
216	0.50	234	2.43	252	0.36	270	0.15	287	0.10
217	0.21	235	2.09	254	0.13	271	0.23	288	0.075
218	0.07	237	0.20	255	0.23	272	0.32	289	0.18
219	0.10	238	2.35	256	0.24	273	0.19	290	0.23
220	0.12	239	0.59	257	0.12	274	0.32	291	0.80
221	0.20	240	0.34	258	0.13	275	0.21	292	0.36
222	8.31	241	0.29	259	0.14	276	0.39	293	0.076
224	0.49	242	2.69	260	0.14	277	0.42	294	0.14
225	0.20	243	0.65	261	0.37	278	0.87	295	0.15
226	0.54	244	6.54	262	0.30	279	0.46		
227	11.7	245	0.39	263	0.52	280	2.13		
228	0.11	246	0.17	264	0.24	281	2.62		
229	0.43	247	0.23	265	0.43	282	3.51		
230	0.94	248	0.46	266	0.35	283	0.062		
231	0.65	249	0.88	267	0.49	284	0.74		
232	0.63	250	0.38	268	0.29	285	0.091		

【0829】從此試驗結果可明瞭，通式(I)表示的聯苯化合物具有LSD1抑制活性。

【0830】試驗例2 細胞增殖抑止試驗

藉由以下條件實施針對HEL細胞(人類急性骨髓性白血病細胞株)、NCI-H1417細胞(人類小細胞肺癌細胞株)及NCI-H146細胞(人類小細胞肺癌細胞株)之活體外細胞增殖抑止試驗。

【0831】將經培養於包含10%FBS之RPMI1640培養基(Thermo Fisher Scientific、Cat #：A10491-01)中而得之HEL細胞(JCRB、Cat #：JCRB0062)、NCI-H1417細胞(ATCC、Cat #：CRL-5869)或NCI-H146細胞(ATCC、Cat #：HTB-173)，在96孔平底微量盤(Thermo Fisher Scientific、Cat #：165305)中以每1孔之細胞數成為HEL細胞1500個(100 μ L)、NCI-H1417細胞5000個(100 μ L)、NCI-H146細胞1200個(100 μ L)的方式進行播種。以二甲基亞砷將實施例化合物分階段稀釋

成最終濃度的500倍之濃度。將經分階段稀釋的實施例化合物或者僅將二甲基亞砷添加至包含10%FBS之RPMI1640培養基中，以使得成為最終濃度的2倍濃度。將其在先前所述的HEL細胞、NCI-H1417細胞或NCI-H146細胞之培養盤的各孔中各添加100 μ L，而使得實施例化合物之最終濃度分別成為3000、1000、300、100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01nM。令二甲基亞砷的最終濃度成為0.2%。添加有實施例化合物或僅添加二甲基亞砷之細胞係在37°C、含有5%二氧化碳之培養器中培養5日(HEL細胞)或10日(NCI-H1417細胞及NCI-H146細胞)。培養後，於室溫放置30分鐘，從各孔各去除上清液100 μ L，而令其殘留100 μ L之細胞培養液。對殘留的細胞培養液100 μ L添加等量的CellTiter-Glo 2.0 Assay (Promega, Cat # : G9242)。以盤混合器振盪1分鐘，其後在暗處放置10分鐘之後，以微量盤讀取器 (PerkinElmer, EnSpire)測量各孔來自活細胞的發光量。藉由以下式計算出細胞增殖率，求得細胞增殖率成為50%之濃度，亦即抑制50%細胞增殖之受測化合物的濃度(IC50值(nM))。

$$\text{【0832】細胞增殖率(\%)} = T/C \times 100$$

T：添加有受測化合物之孔的發光量(每秒計數)

C：僅添加有二甲基亞砷之孔的發光量(每秒計數)。

【0833】將結果示於下表。

【0834】[表40]

細胞増殖抑止試験 HEL細胞

実施例編號	IC50値(nM)	実施例編號	IC50値(nM)	実施例編號	IC50値(nM)	実施例編號	IC50値(nM)
1	39.8	49	32.1	125	7.57	177	0.38
4	28.8	59	33.0	126	5.39	178	3.57
5	34.5	63	28.3	128	5.70	179	1.52
7	14.8	65	23.9	130	22.2	180	1.16
8	42.7	69	29.9	131	15.2	181	9.06
9	38.7	71	19.5	133	17.7	182	22.4
10	31.7	74	20.4	134	1.06	183	0.54
12	36.7	75	5.78	135	2.37	184	2.26
15	17.3	77	12.6	136	0.90	185	0.68
16	34.3	80	43.6	139	16.9	186	5.30
18	3.55	81	11.7	141	1.50	187	1.99
19	24.4	82	11.1	142	3.86	188	1.95
20	7.73	84	41.7	143	0.95	189	0.59
21	8.34	85	32.2	144	6.37	190	0.41
22	3.51	86	13.4	145	1.61	191	3.91
23	0.73	87	17.4	146	1.15	192	1.11
24	3.56	92	9.91	147	3.04	193	2.31
25	4.72	94	25.4	155	0.83	194	15.5
26	4.83	96	11.0	160	7.03	195	0.45
27	24.7	102	12.3	161	6.88	196	0.33
28	15.7	104	28.8	162	17.7	197	1.0
30	27.1	106	5.74	166	0.62	198	0.43
36	15.4	108	36.4	167	4.05	199	22.0
37	10.1	109	15.1	168	5.29	200	3.72
38	34.0	110	7.41	170	3.44	201	1.55
39	17.4	113	9.00	171	0.090	202	0.24
40	27.2	117	8.54	172	0.47	203	2.48
41	4.98	120	7.60	173	1.65	204	2.14
47	29.3	123	1.39	175	0.20	205	4.95
48	28.9	124	2.84	176	0.20	206	0.40

【0835】 [表41]

細胞増殖抑止試験 HEL細胞

実施例編號	IC50値(nM)	実施例編號	IC50値(nM)	実施例編號	IC50値(nM)	実施例編號	IC50値(nM)
209	0.24	232	2.04	258	1.27	278	3.76
210	3.30	234	42.6	259	0.58	279	1.59
211	1.41	235	8.42	260	0.13	280	36.6
213	0.65	237	28.5	261	2.67	281	23.9
214	0.44	238	26.1	262	0.93	282	40.7
215	4.91	239	12.5	263	0.39	283	0.79
216	4.19	240	4.20	264	0.84	284	5.78
217	0.86	241	2.54	265	17.6	285	0.046
218	0.22	246	0.37	266	4.63	286	0.036
219	1.70	247	3.02	267	1.98	287	0.045
220	1.09	248	6.94	268	0.40	288	0.062
221	0.49	249	41.6	269	0.29	289	0.038
222	38.0	250	2.36	270	0.26	290	0.18
224	46.2	251	23.9	271	4.29		
225	0.69	252	0.77	272	1.52		
226	2.56	253	6.11	273	0.27		
227	23.6	254	0.20	274	3.15		
228	0.68	255	2.73	275	0.99		
229	2.55	256	1.31	276	0.62		
231	13.4	257	0.13	277	0.65		

【0836】 [表42]

細胞増殖抑止試験 NCI-H1417細胞

実施例編號	IC50値(nM)	實施例編號	IC50値(nM)	實施例編號	IC50値(nM)	實施例編號	IC50値(nM)
7	28.0	102	4.99	147	1.66	193	6.66
18	4.73	104	49.8	155	2.80	194	5.63
20	17.4	105	11.7	160	9.20	195	0.79
21	32.6	106	6.15	161	2.49	196	0.78
22	8.20	107	18.2	162	4.69	197	0.92
23	0.99	108	3.99	166	1.42	198	0.61
24	0.97	109	1.81	167	4.45	199	4.55
25	13.4	110	3.54	168	7.29	200	1.23
26	3.15	112	20.5	169	8.20	201	2.23
27	22.5	113	13.7	170	2.51	202	0.62
28	4.40	114	30.6	171	0.15	203	2.14
37	19.2	117	38.1	172	0.70	204	1.99
39	22.7	118	29.5	173	3.81	205	6.25
41	6.12	119	23.8	175	0.60	206	0.95
65	47.6	120	15.7	176	0.27	209	0.18
74	20.7	123	3.57	177	0.24	210	1.27
75	14.1	124	9.02	178	3.03	211	0.79
76	43.3	125	8.43	179	3.36	213	0.57
77	16.5	126	5.02	180	3.12	214	0.47
81	26.7	130	8.25	181	4.60	215	2.67
82	26.6	131	30.9	183	1.01	216	4.40
86	26.4	133	17.9	184	2.73	217	1.10
87	49.9	134	6.93	185	1.43	218	0.21
88	40.5	135	9.08	186	5.95	219	1.11
91	30.3	136	2.39	187	1.52	220	1.03
92	26.8	141	2.95	188	1.96	221	0.64
95	11.8	142	3.79	189	0.71	222	41.8
96	7.14	143	4.88	190	0.55	225	1.99
100	42.8	145	3.29	191	1.98	226	5.36
101	53.2	146	1.42	192	0.75	227	26.5

【0837】 [表43]

細胞増殖抑止試験 NCI-H1417細胞

實施例編號	IC50値(nM)	實施例編號	IC50値(nM)	實施例編號	IC50値(nM)	實施例編號	IC50値(nM)
228	0.30	247	1.4	262	0.70	277	0.53
229	1.30	248	6.06	263	0.38	278	2.68
230	16.4	249	16.1	264	0.30	279	0.90
231	7.11	250	1.2	265	4.40	280	9.71
232	1.55	251	2.7	266	1.85	281	8.50
233	36.5	252	0.5	267	0.86	283	2.10
234	14.8	253	1.47	268	0.30	284	13.0
235	6.99	254	0.18	269	0.27	285	0.090
236	11.0	255	1.52	270	0.18	286	0.083
237	6.63	256	0.94	271	1.42	287	0.10
238	10.8	257	0.12	272	0.81	288	0.22
239	3.8	258	0.65	273	0.19	289	0.094
240	2.55	259	0.46	274	1.25	290	1.06
241	2.89	260	0.13	275	0.59		
246	0.81	261	1.30	276	0.50		

【0838】 [表44]

細胞增殖抑止試驗 NCI-H146細胞

實施例編號	IC50值(nM)	實施例編號	IC50值(nM)	實施例編號	IC50值(nM)	實施例編號	IC50值(nM)
18	8.13	193	5.33	233	41.4	267	3.14
22	15.0	194	11.3	234	19.1	268	0.94
23	9.33	195	1.26	235	8.12	269	0.53
24	4.04	196	0.82	236	28.5	270	0.37
37	10.1	197	1.62	237	5.14	271	3.08
41	9.76	198	1.10	238	17.7	272	3.17
123	1.39	199	5.45	239	5.39	273	0.63
146	3.15	200	2.31	240	4.81	274	2.23
161	1.09	201	3.25	241	2.89	275	1.78
166	2.37	202	0.73	246	1.32	276	0.89
171	0.19	203	4.73	247	3.84	277	1.81
172	0.52	205	15.1	248	10.3	278	6.18
175	0.16	206	1.09	249	24.7	279	3.36
176	0.27	209	0.22	250	9.30	280	16.8
177	0.11	210	4.26	251	13.2	281	32.3
178	1.22	211	1.40	252	1.48	283	11.1
179	1.05	213	0.87	253	7.59	284	21.9
180	0.94	214	2.58	254	0.36	285	0.49
181	2.93	215	6.99	255	4.41	286	0.17
182	13.2	216	5.02	256	2.54	287	0.20
183	0.25	217	1.32	257	0.39	288	1.29
184	2.51	218	0.33	258	1.83	289	0.97
185	1.32	219	1.45	259	2.08	290	2.12
186	3.21	220	1.81	260	0.48		
187	1.06	221	0.94	261	3.35		
188	1.58	225	5.47	262	3.1		
189	0.33	226	10.1	263	0.62		
190	1.17	228	0.51	264	0.96		
191	3.84	229	1.26	265	24.6		
192	0.83	231	16.7	266	17.5		

【0839】此試驗的結果可清楚瞭解到通式(I)表示的聯苯化合物顯示活體外的細胞增殖抑制效果，不僅會顯示重組人類LSD1蛋白質之活性抑制，亦顯示對癌細胞增殖之抑止效果，而暗示其作為抗腫瘤劑係有用的。

【0840】試驗例3 使用NCI-H146細胞(人類小細胞肺癌細胞株)之抗腫瘤效果試驗

於 BALB/cAJcl-nu/nu 小鼠之皮下移植 3.5×10^6 cells(100 μ L)的 NCI-H146 細胞，並將腫瘤體積在 100-300mm³之範圍內的個體，以平均腫瘤體積均一的方式進行分群。對各群5隻小鼠口服投予載劑(vehicle)(0.1N HCL含有0.5%羥基甲基丙基纖維素)或是實施例化合物。

投予係每日連續且在21日之間(實施例化合物41)，或28日之間(實施例化合物37、161、166、175、176及177)1日進行1次。每週2次使用電子游標尺分別測量腫瘤的長徑及短徑而計算腫瘤體積(tumor volume，TV)。從計算出的腫瘤體積計算相對腫瘤體積(relative tumor volume，RTV)及相對腫瘤體積變化率(T/C(%))。TV、RTV及T/C(%)係藉由次式計算出。

【0841】腫瘤體積 $TV(mm^3) = (長徑,mm) \times (短徑,mm) \times (短徑,mm) / 2$

相對腫瘤體積 $RTV = TV / (分群日之TV)$

$T/C(\%) = (投予群之平均RTV) / (載劑投予群之平均RTV) \times 100。$

【0842】將結果示於下表。

【0843】[表45]

實施例化合物編號	投予量(mg/kg)	T/C (%)
37	50	22
41	25	19
161	40	14
166	20	19
175	2	41
176	20	27
177	10	22

【0844】最終測量日係設為最終投予日的隔日，通式(I)表示的聯苯化合物於前述藥效評定模式顯示抗腫瘤效果，又，最終測量日的體重減少率係小於投予前(day0)之體重的20%。

【0845】可知通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽具有

優異的LSD1抑制活性，且顯示對癌細胞株的增殖抑止效果，並且毒性低，可進行口服投予。因此，通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽作為癌之預防及/或治療劑係十分有用的。

【0846】試驗例4 使用有人類AML細胞株或人類骨髓增生異常症候群(MDS)細胞株之聯苯化合物與其他抗腫瘤劑的組合(in vitro)

各試劑之獲取來源、腫瘤細胞株之獲取來源、使用培養基、細胞播種數顯示於下表。

【0847】[表46]

試劑	獲取來源
胎牛血清(FBS)	Biological Industries
RPMI-1640培養基	和光純藥工業股份有限公司
RPMI-1640 培 養 基 (ATCC組成培養基:L-麩醯胺酸、HEPES、丙酮酸鈉含有)	和光純藥工業股份有限公司
human recombinant IL-3	Peprotech
2-巰基乙醇(2-ME)	SIGMA
阿糖胞苷	SIGMA-ALDRICH
地西他濱	SIGMA-ALDRICH
氮雜胞苷	SIGMA-ALDRICH
ATRA	KareBay Biochem
道諾黴素	CALBIOCHEM

【0848】[表47]

腫瘤細胞株 (由來)	細胞株之獲 取來源	培養基	每1孔之播種 細胞數 (個)
Kasumi-1 (人類AML株)	ATCC	含 有 20%FBS 之 RPMI-1640 培 養 基	1000

		(ATCC組成培養基)	
MDS-L (人類MDS株)	川崎醫科大學 通山薰老師	含有 10%FBS 、 10ng/mL IL-3及50μM 2-ME之RPMI-1640培 養基	100

【0849】細胞是以20 μ L/孔來播種到384孔培養盤(corning)。將播種好細胞之盤在已設定為37℃、5% CO₂的培養器內培養。播種當日，將已混合各種濃度組合之聯苯化合物與其他具有抗腫瘤效果之化合物的藥液添加至細胞。詳細來說，使用含有20% FBS之RPMI-1640培養基(ATCC組成培養基)，或含有10% FBS及10ng/mL IL-3、50 μ M 2-ME之RPMI-1640培養基，針對聯苯化合物(實施例化合物37、41、166、177、214、273、285)是調製10階段的系列稀釋液(包含0nM)、針對其他具有抗腫瘤效果之化合物是調製8階段的系列稀釋(包含0nM)。將已等量分注各化合物系列稀釋液的藥液以1比1之比來混合，調製出全部組合計共80種的混合藥液。下表顯示各藥劑之最高濃度(以最終濃度表示)及公比。將該混合藥液以5 μ L/孔(N=4)添加到盤中後，進一步以37℃、5% CO₂的條件培養10天。10天後，將CellTiter-Glo 2.0 Assay(Promega、Cat #：G9242)以25 μ L/孔來添加，並將化學發光以盤讀取儀(EnSpire(註冊商標)Multimode Plate Reader，PerkinElmer Japan Co., Ltd)測定。

【0850】[表48]

其他具有抗腫瘤效果之化合物	聯苯化合物	腫瘤細胞株
---------------	-------	-------

名稱	最大濃度(nM)	公比	名稱	最大濃度(nM)	公比	
阿糖胞苷	200	2	實施例化合物 37	100	2	Kasumi-1, MDS-L
			實施例化合物 166	10	2	
			實施例化合物 177	1	2	
			實施例化合物 273	1	2	
地西他濱	200	2	實施例化合物 37	100	2	Kasumi-1, MDS-L
			實施例化合物 166	10	2	
			實施例化合物 177	1	2	
			實施例化合物 273	1	2	
			實施例化合物 41	100	2	Kasumi-1
			實施例化合物 214	1	2	
			實施例化合物 285	0.1	2	
氮雜胞苷	10000	2	實施例化合物 37	100	2	Kasumi-1, MDS-L
			實施例化合物 166	10	2	
			實施例化合物 177	1	2	
			實施例化合物 273	1	2	
維 A 酸 (ATRA)	10000	5	實施例化合物 37	100	2	Kasumi-1
			實施例化合物 166	10	2	
			實施例化合物 177	1	2	
			實施例化合物 273	1	2	
道諾黴素	10	2	實施例化合物 37	100	2	Kasumi-1
			實施例化合物 166	10	2	
			實施例化合物 177	1	2	
			實施例化合物	1	2	

【0851】針對藥劑之併用所產生之效果增強，是依記載於習知文獻(Trends Pharmacol.Sci., 4, 450-454, 1983, Pharmacol Rev., 58(3), 621-81, 2006)之方法為準來評價。

具體而言，針對以各個單劑接受聯苯化合物及其他具有抗腫瘤效果之化合物之處理的細胞，透過與對照細胞進行比較，求出經標準之細胞生存率；T/C(Treatment/Control比、%)。從獲得之T/C值，透過使用有回歸分析工具XLfit5.3(IDBS Ltd.)之曲線擬合(Curve fitting)的回歸分析工具決定對各藥劑之半數抑制濃度(IC50)。

將各個單劑之IC50比以下式算出。

IC50比=[聯苯化合物之IC50]：[其他具有抗腫瘤效果之化合物的IC50]。

【0852】針對實際上實驗所使用2化合物之濃度比的組合，使用各自的T/C，求出併用兩化合物時之半數抑制濃度(ED50)。針對各個組合，求出該等ED50中的合併指數(combination index, CI)、抑制率(Fraction affected, Fa)。CI之算出是使用計算Median Effect法之中位效應分析軟體CalcuSyn 2.0(CalcuSyn, Inc.)。

【0853】併用效果是如下表來判定(Pharmacol Rev., 58(3), p.621-81, 2006)。

【0854】[表49]

CI 之範圍(上限)	說明
0.1	非常強力之協同作用
0.3	強力之協同作用
0.7	協同作用
0.85	中程度之協同作用
0.9	少許協同作用
1.0	幾乎相加的
1.2	少許拮抗作用
1.45	中程度之拮抗作用
3.3	拮抗作用
10	強力之拮抗作用
>10	非常強力之拮抗作用

【0855】 將結果示於下表。

【0856】 [表50]

其他抗腫瘤劑：阿糖胞苷、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
1.563	50	0.971	0.872	1 : 32
1.563	100	0.994	0.875	1 : 64
3.125	25	0.886	0.852	1 : 8
3.125	50	0.971	0.874	1 : 16
6.25	6.25	0.732	0.795	1 : 1
12.5	6.25	0.794	0.890	1 : 0.5
12.5	12.5	0.855	0.799	1 : 1
12.5	25	0.936	0.720	1 : 2
12.5	50	0.984	0.689	1 : 4
12.5	100	0.995	0.832	1 : 8
25	12.5	0.886	0.892	1 : 0.5
25	25	0.960	0.608	1 : 1
25	50	0.982	0.747	1 : 2
50	25	0.957	0.761	1 : 0.5
50	50	0.984	0.731	1 : 1
50	100	0.994	0.891	1 : 2
100	50	0.985	0.775	1 : 0.5

100	100	0.995	0.893	1 : 1
-----	-----	-------	-------	-------

【0857】 [表51]

其他抗腫瘤劑：阿糖胞苷、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.1563	50	0.968	0.894	1 : 320
0.3125	50	0.968	0.896	1 : 160
0.3125	100	0.994	0.891	1 : 320
0.625	25	0.904	0.805	1 : 40
0.625	50	0.978	0.776	1 : 80
1.25	25	0.955	0.589	1 : 20
1.25	50	0.987	0.632	1 : 40
2.5	12.5	0.894	0.857	1 : 5
2.5	25	0.942	0.779	1 : 10
2.5	50	0.981	0.763	1 : 20
5	25	0.961	0.740	1 : 5
5	50	0.988	0.668	1 : 10
5	100	0.997	0.738	1 : 20
5	200	0.999	0.900	1 : 40
10	50	0.986	0.776	1 : 5
10	100	0.996	0.786	1 : 10

【0858】 [表52]

其他抗腫瘤劑：阿糖胞苷、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.00781	200	0.999	0.823	1 : 25600
0.01563	200	0.999	0.823	1 : 12800
0.03125	100	0.996	0.794	1 : 3200
0.0625	25	0.951	0.699	1 : 400
0.0625	50	0.983	0.800	1 : 800
0.0625	100	0.996	0.795	1 : 1600
0.0625	200	0.999	0.824	1 : 3200
0.125	3.125	0.788	0.693	1 : 25
0.125	6.25	0.787	0.877	1 : 50
0.125	25	0.952	0.730	1 : 200
0.125	50	0.984	0.787	1 : 400
0.125	100	0.995	0.887	1 : 800

0.25	12.5	0.894	0.888	1 : 50
0.25	25	0.954	0.778	1 : 100
0.25	50	0.986	0.748	1 : 200
0.25	100	0.996	0.801	1 : 400
0.25	200	0.999	0.825	1 : 800
0.5	12.5	0.927	0.900	1 : 25
0.5	25	0.969	0.703	1 : 50
0.5	50	0.992	0.605	1 : 100
0.5	100	0.996	0.819	1 : 200
0.5	200	0.999	0.826	1 : 400
1	25	0.974	0.769	1 : 25
1	50	0.990	0.705	1 : 50
1	100	0.997	0.726	1 : 100

【0859】[表53]

其他抗腫瘤劑：阿糖胞苷、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	100	0.993	0.794	1 : 25600
0.00781	200	0.999	0.685	1 : 25600
0.01563	50	0.968	0.782	1 : 3200
0.01563	100	0.993	0.810	1 : 6400
0.01563	200	0.999	0.685	1 : 12800
0.03125	25	0.859	0.827	1 : 800
0.03125	50	0.968	0.785	1 : 1600
0.03125	100	0.991	0.897	1 : 3200
0.0625	25	0.878	0.817	1 : 400
0.0625	50	0.960	0.887	1 : 800
0.0625	100	0.991	0.893	1 : 1600
0.125	25	0.925	0.692	1 : 200
0.125	50	0.979	0.679	1 : 400
0.125	100	0.993	0.808	1 : 800
0.25	100	0.993	0.822	1 : 400
0.5	25	0.954	0.774	1 : 50
0.5	50	0.984	0.684	1 : 100
0.5	100	0.995	0.761	1 : 200
1	50	0.984	0.813	1 : 50
1	100	0.995	0.808	1 : 100
1	200	0.999	0.819	1 : 200

【0860】[表54]

其他抗腫瘤劑：阿糖胞苷、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.391	3.125	0.201	0.816	1：8
0.391	6.25	0.467	0.696	1：16
0.781	3.125	0.264	0.730	1：4
0.781	6.25	0.455	0.734	1：8
1.563	3.125	0.357	0.611	1：2
1.563	6.25	0.416	0.863	1：4
3.125	3.125	0.409	0.631	1：1
12.5	200	0.999	0.834	1：16
25	200	0.999	0.834	1：8
50	200	0.999	0.834	1：4
100	200	0.999	0.872	1：2

【0861】[表55]

其他抗腫瘤劑：阿糖胞苷、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0391	3.125	0.220	0.721	1：80
0.0391	6.25	0.452	0.712	1：160
0.0781	3.125	0.252	0.746	1：40
0.0781	6.25	0.443	0.748	1：80
0.1563	3.125	0.328	0.668	1：20
0.3125	3.125	0.429	0.569	1：10
5	200	0.999	0.858	1：40
10	200	0.999	0.896	1：20

【0862】[表56]

其他抗腫瘤劑：阿糖胞苷、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.00781	3.125	0.291	0.599	1：400
0.00781	6.25	0.481	0.669	1：800
0.01563	3.125	0.377	0.513	1：200
0.01563	6.25	0.448	0.755	1：400

0.03125	3.125	0.447	0.480	1 : 100
0.03125	6.25	0.430	0.867	1 : 200
0.0625	3.125	0.429	0.668	1 : 50
0.0625	6.25	0.517	0.763	1 : 100
0.125	200	0.998	0.864	1 : 1600
0.5	200	0.998	0.864	1 : 400
1	6.25	0.747	0.784	1 : 6.25

【0863】[表57]

其他抗腫瘤劑：阿糖胞苷、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	3.125	0.245	0.772	1 : 800
0.00391	6.25	0.477	0.718	1 : 1600
0.00781	3.125	0.328	0.609	1 : 400
0.00781	6.25	0.474	0.741	1 : 800
0.01563	3.125	0.392	0.548	1 : 200
0.01563	6.25	0.454	0.823	1 : 400
0.03125	3.125	0.474	0.493	1 : 100
0.0625	3.125	0.510	0.556	1 : 50
0.0625	6.25	0.588	0.680	1 : 100
0.125	200	0.997	0.381	1 : 1600
0.25	200	0.998	0.288	1 : 800
0.5	200	0.998	0.289	1 : 400
1	200	0.999	0.191	1 : 200

【0864】[表58]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.391	6.25	0.326	0.674	1 : 16
0.391	12.5	0.404	0.897	1 : 32
0.391	25	0.758	0.657	1 : 64
0.391	50	0.872	0.827	1 : 128
0.781	25	0.788	0.615	1 : 32
0.781	50	0.879	0.806	1 : 64
0.781	100	0.958	0.833	1 : 128
1.563	3.125	0.410	0.776	1 : 2
1.563	6.25	0.433	0.879	1 : 4

1.563	12.5	0.544	0.861	1 : 8
1.563	25	0.788	0.660	1 : 16
1.563	50	0.943	0.512	1 : 32
1.563	100	0.973	0.643	1 : 64
1.563	200	0.991	0.687	1 : 128
3.125	3.125	0.580	0.665	1 : 1
3.125	6.25	0.592	0.754	1 : 2
3.125	12.5	0.660	0.778	1 : 4
3.125	25	0.806	0.691	1 : 8
3.125	50	0.943	0.527	1 : 16
3.125	100	0.982	0.514	1 : 32
3.125	200	0.992	0.640	1 : 64
6.25	3.125	0.697	0.696	1 : 0.5
6.25	6.25	0.715	0.724	1 : 1
6.25	12.5	0.779	0.664	1 : 2
6.25	25	0.905	0.456	1 : 4
6.25	50	0.958	0.458	1 : 8
6.25	100	0.982	0.524	1 : 16
6.25	200	0.995	0.518	1 : 32
12.5	3.125	0.819	0.620	1 : 0.25
12.5	6.25	0.850	0.543	1 : 0.5
12.5	12.5	0.868	0.569	1 : 1
12.5	25	0.951	0.331	1 : 2
12.5	50	0.978	0.326	1 : 4
12.5	100	0.987	0.444	1 : 8
12.5	200	0.996	0.439	1 : 16
25	3.125	0.872	0.747	1 : 0.125
25	6.25	0.886	0.694	1 : 0.25
25	12.5	0.894	0.726	1 : 0.5
25	25	0.955	0.409	1 : 1
25	50	0.979	0.355	1 : 2
25	100	0.991	0.371	1 : 4
25	200	0.995	0.506	1 : 8
50	6.25	0.923	0.804	1 : 0.125
50	12.5	0.933	0.751	1 : 0.25
50	25	0.970	0.405	1 : 0.5
50	50	0.988	0.287	1 : 1
50	100	0.995	0.279	1 : 2
50	200	0.997	0.385	1 : 4
100	25	0.967	0.705	1 : 0.25
100	50	0.985	0.438	1 : 0.5
100	100	0.992	0.418	1 : 1
100	200	0.997	0.433	1 : 2

【0865】[表59]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0391	3.125	0.369	0.775	1 : 80
0.0391	6.25	0.511	0.712	1 : 160
0.0781	100	0.979	0.650	1 : 1280
0.0781	200	0.992	0.664	1 : 2560
0.156	50	0.953	0.585	1 : 320
0.156	100	0.985	0.522	1 : 640
0.156	200	0.993	0.606	1 : 1280
0.3125	25	0.901	0.562	1 : 80
0.3125	50	0.953	0.595	1 : 160
0.3125	100	0.991	0.356	1 : 320
0.3125	200	0.994	0.558	1 : 640
0.625	3.125	0.758	0.699	1 : 5
0.625	6.25	0.813	0.569	1 : 10
0.625	12.5	0.843	0.625	1 : 20
0.625	25	0.906	0.597	1 : 40
0.625	50	0.970	0.439	1 : 80
0.625	100	0.991	0.364	1 : 160
0.625	200	0.996	0.434	1 : 320
1.25	3.125	0.829	0.717	1 : 2.5
1.25	6.25	0.863	0.592	1 : 5
1.25	12.5	0.882	0.624	1 : 10
1.25	25	0.942	0.453	1 : 20
1.25	50	0.977	0.376	1 : 40
1.25	100	0.993	0.308	1 : 80
1.25	200	0.996	0.414	1 : 160
2.5	3.125	0.876	0.810	1 : 1.25
2.5	6.25	0.909	0.571	1 : 2.5
2.5	12.5	0.919	0.595	1 : 5
2.5	25	0.959	0.402	1 : 10
2.5	50	0.984	0.306	1 : 20
2.5	100	0.994	0.281	1 : 40
2.5	200	0.997	0.341	1 : 80
5	3.125	0.924	0.743	1 : 0.625
5	6.25	0.935	0.639	1 : 1.25
5	12.5	0.947	0.562	1 : 2.5
5	25	0.976	0.307	1 : 5

5	50	0.987	0.285	1 : 10
5	100	0.993	0.325	1 : 20
5	200	0.998	0.260	1 : 40
10	12.5	0.958	0.710	1 : 1.25
10	25	0.975	0.457	1 : 2.5
10	50	0.988	0.317	1 : 5
10	100	0.996	0.235	1 : 10
10	200	0.998	0.309	1 : 20

【0866】[表60]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.00781	25	0.744	0.878	1 : 3200
0.00781	50	0.893	0.893	1 : 6400
0.01563	50	0.941	0.605	1 : 3200
0.01563	100	0.976	0.672	1 : 6400
0.01563	200	0.992	0.666	1 : 12800
0.03125	25	0.776	0.877	1 : 800
0.03125	50	0.941	0.618	1 : 1600
0.03125	100	0.983	0.538	1 : 3200
0.03125	200	0.996	0.447	1 : 6400
0.0625	25	0.844	0.734	1 : 400
0.0625	50	0.957	0.522	1 : 800
0.0625	100	0.983	0.549	1 : 1600
0.0625	200	0.995	0.501	1 : 3200
0.125	3.125	0.719	0.758	1 : 25
0.125	6.25	0.767	0.705	1 : 50
0.125	12.5	0.843	0.612	1 : 100
0.125	25	0.945	0.393	1 : 200
0.125	50	0.967	0.471	1 : 400
0.125	100	0.987	0.477	1 : 800
0.125	200	0.997	0.368	1 : 1600
0.25	3.125	0.844	0.716	1 : 12.5
0.25	6.25	0.882	0.595	1 : 25
0.25	12.5	0.899	0.617	1 : 50
0.25	25	0.956	0.418	1 : 100
0.25	50	0.981	0.359	1 : 200
0.25	100	0.99	0.425	1 : 400
0.25	200	0.996	0.450	1 : 800
0.5	12.5	0.932	0.706	1 : 25

0.5	25	0.972	0.412	1 : 50
0.5	50	0.989	0.301	1 : 100
0.5	100	0.992	0.409	1 : 200
0.5	200	0.996	0.468	1 : 400
1	25	0.974	0.603	1 : 25
1	50	0.988	0.420	1 : 50
1	100	0.992	0.477	1 : 100
1	200	0.995	0.571	1 : 200

【0867】[表61]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273 : 其 他抗腫瘤劑)
0.00391	3.125	0.223	0.781	1 : 800
0.00781	100	0.971	0.813	1 : 12800
0.00781	200	0.989	0.839	1 : 25600
0.01563	50	0.932	0.752	1 : 3200
0.01563	100	0.972	0.799	1 : 6400
0.01563	200	0.993	0.620	1 : 12800
0.03125	50	0.932	0.768	1 : 1600
0.03125	100	0.984	0.550	1 : 3200
0.03125	200	0.996	0.419	1 : 6400
0.0625	25	0.859	0.775	1 : 400
0.0625	50	0.952	0.620	1 : 800
0.0625	100	0.984	0.555	1 : 1600
0.0625	200	0.996	0.436	1 : 3200
0.125	3.125	0.717	0.817	1 : 25
0.125	6.25	0.781	0.710	1 : 50
0.125	12.5	0.817	0.780	1 : 100
0.125	25	0.941	0.443	1 : 200
0.125	50	0.961	0.571	1 : 400
0.125	100	0.989	0.440	1 : 800
0.125	200	0.996	0.432	1 : 1600
0.25	3.125	0.836	0.774	1 : 12.5
0.25	6.25	0.849	0.790	1 : 25
0.25	12.5	0.899	0.644	1 : 50
0.25	25	0.942	0.551	1 : 100
0.25	50	0.978	0.419	1 : 200
0.25	100	0.992	0.369	1 : 400
0.25	200	0.996	0.440	1 : 800
0.5	6.25	0.914	0.781	1 : 12.5

0.5	12.5	0.941	0.619	1 : 25
0.5	25	0.974	0.386	1 : 50
0.5	50	0.985	0.375	1 : 100
0.5	100	0.994	0.333	1 : 200
0.5	200	0.997	0.374	1 : 400
1	25	0.976	0.543	1 : 25
1	50	0.987	0.434	1 : 50
1	100	0.995	0.339	1 : 100
1	200	0.997	0.407	1 : 200

【0868】[表62]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 41 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 41：其 他抗腫瘤劑)
0.391	50	0.757	0.717	1 : 128
0.781	25	0.617	0.709	1 : 32
0.781	50	0.764	0.713	1 : 64
0.781	200	0.955	0.540	1 : 256
1.563	25	0.617	0.808	1 : 16
1.563	50	0.866	0.409	1 : 32
1.563	200	0.972	0.356	1 : 128
3.125	3.125	0.547	0.654	1 : 1
3.125	6.25	0.636	0.501	1 : 2
3.125	12.5	0.587	0.799	1 : 4
3.125	25	0.744	0.564	1 : 8
3.125	50	0.866	0.447	1 : 16
3.125	100	0.944	0.350	1 : 32
3.125	200	0.978	0.291	1 : 64
6.25	3.125	0.692	0.590	1 : 0.5
6.25	6.25	0.783	0.380	1 : 1
6.25	12.5	0.797	0.417	1 : 2
6.25	25	0.865	0.340	1 : 4
6.25	50	0.929	0.268	1 : 8
6.25	100	0.944	0.375	1 : 16
6.25	200	0.989	0.158	1 : 32
12.5	3.125	0.826	0.467	1 : 0.25
12.5	6.25	0.853	0.395	1 : 0.5
12.5	12.5	0.885	0.325	1 : 1
12.5	25	0.914	0.289	1 : 2
12.5	50	0.957	0.198	1 : 4
12.5	100	0.945	0.416	1 : 8

12.5	200	0.989	0.168	1 : 16
25	6.25	0.888	0.514	1 : 0.25
25	12.5	0.913	0.402	1 : 0.5
25	25	0.920	0.421	1 : 1
25	50	0.967	0.201	1 : 2
25	100	0.967	0.303	1 : 4
25	200	0.995	0.089	1 : 8
50	12.5	0.919	0.678	1 : 0.25
50	25	0.958	0.333	1 : 0.5
50	50	0.969	0.278	1 : 1
50	100	0.970	0.368	1 : 2
50	200	0.995	0.099	1 : 4
100	25	0.957	0.621	1 : 0.25
100	50	0.971	0.433	1 : 0.5
100	100	0.972	0.509	1 : 1
100	200	0.992	0.202	1 : 2

【0869】[表63]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 214 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 214：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	100	0.867	0.693	1 : 25600
0.00781	100	0.865	0.704	1 : 12800
0.01563	100	0.873	0.671	1 : 6400
0.01563	200	0.932	0.744	1 : 12800
0.03125	100	0.904	0.521	1 : 3200
0.0625	100	0.904	0.532	1 : 1600
0.0625	200	0.957	0.503	1 : 3200
0.125	50	0.722	0.890	1 : 400
0.125	100	0.910	0.526	1 : 800
0.125	200	0.96	0.486	1 : 1600
0.25	100	0.884	0.727	1 : 400
0.5	3.125	0.745	0.561	1 : 6.25
0.5	6.25	0.692	0.743	1 : 12.5
0.5	12.5	0.791	0.560	1 : 25
0.5	50	0.884	0.549	1 : 100
0.5	100	0.966	0.284	1 : 200
0.5	200	0.985	0.243	1 : 400
1	12.5	0.904	0.477	1 : 12.5
1	25	0.856	0.780	1 : 25
1	50	0.930	0.506	1 : 50

1	100	0.964	0.396	1 : 100
1	200	0.986	0.265	1 : 200

【0870】[表64]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 285 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 285：其 他抗腫瘤劑)
0.000781	50	0.569	0.814	1 : 64000
0.00156	25	0.222	0.894	1 : 16000
0.00156	50	0.614	0.747	1 : 32000
0.00313	50	0.617	0.754	1 : 16000
0.00625	50	0.617	0.774	1 : 8000
0.00625	100	0.848	0.810	1 : 16000
0.0125	25	0.418	0.688	1 : 2000
0.0125	50	0.722	0.638	1 : 4000
0.0125	100	0.848	0.829	1 : 8000
0.025	25	0.516	0.667	1 : 1000
0.025	50	0.795	0.566	1 : 2000
0.025	100	0.911	0.635	1 : 4000
0.025	200	0.962	0.777	1 : 8000
0.05	12.5	0.803	0.293	1 : 250
0.05	25	0.709	0.548	1 : 500
0.05	50	0.938	0.315	1 : 1000
0.05	100	0.920	0.643	1 : 2000
0.05	200	0.990	0.404	1 : 4000
0.1	3.125	0.676	0.596	1 : 31.3
0.1	6.25	0.792	0.432	1 : 62.5
0.1	12.5	0.724	0.621	1 : 125
0.1	25	0.884	0.404	1 : 250
0.1	50	0.967	0.269	1 : 500
0.1	100	0.977	0.362	1 : 1000
0.1	200	0.977	0.656	1 : 2000
0.2	6.25	0.881	0.520	1 : 31.3
0.2	12.5	0.870	0.601	1 : 62.5
0.2	25	0.919	0.498	1 : 125
0.2	50	0.972	0.331	1 : 250
0.2	100	0.985	0.342	1 : 500
0.2	200	0.993	0.381	1 : 1000

【0871】[表65]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.391	6.25	0.434	0.708	1 : 16
0.781	6.25	0.446	0.711	1 : 8
1.563	100	0.984	0.852	1 : 64
3.125	100	0.983	0.879	1 : 32
6.25	6.25	0.498	0.867	1 : 1
6.25	12.5	0.685	0.817	1 : 2
12.5	6.25	0.604	0.733	1 : 0.5
12.5	12.5	0.754	0.695	1 : 1
12.5	25	0.847	0.891	1 : 2
12.5	50	0.951	0.829	1 : 4
12.5	100	0.984	0.842	1 : 8
25	6.25	0.729	0.546	1 : 0.25
25	12.5	0.823	0.564	1 : 0.5
25	25	0.877	0.784	1 : 1
25	50	0.971	0.608	1 : 2
25	100	0.990	0.638	1 : 4
50	6.25	0.779	0.560	1 : 0.125
50	12.5	0.835	0.607	1 : 0.25
50	25	0.932	0.536	1 : 0.5
50	50	0.977	0.531	1 : 1
50	100	0.990	0.657	1 : 2
50	200	0.995	0.849	1 : 4
100	6.25	0.827	0.574	1 : 0.0625
100	12.5	0.904	0.427	1 : 0.125
100	25	0.949	0.459	1 : 0.25
100	50	0.979	0.503	1 : 0.5
100	100	0.992	0.577	1 : 1
100	200	0.995	0.849	1 : 2

【0872】[表66]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0391	100	0.986	0.706	1 : 2560
0.0781	6.25	0.467	0.742	1 : 80
0.1563	6.25	0.448	0.835	1 : 40
0.3125	200	0.994	0.866	1 : 640

0.625	6.25	0.566	0.720	1 : 10
0.625	12.5	0.674	0.891	1 : 20
1.25	6.25	0.654	0.615	1 : 5
1.25	12.5	0.765	0.681	1 : 10
1.25	25	0.856	0.860	1 : 20
1.25	50	0.951	0.797	1 : 40
1.25	100	0.985	0.737	1 : 80
2.5	6.25	0.762	0.454	1 : 2.5
2.5	12.5	0.825	0.557	1 : 5
2.5	25	0.925	0.541	1 : 10
2.5	50	0.956	0.750	1 : 20
2.5	100	0.987	0.673	1 : 40
5	3.125	0.669	0.862	1 : 0.625
5	6.25	0.792	0.491	1 : 1.25
5	12.5	0.848	0.544	1 : 2.5
5	25	0.927	0.544	1 : 5
5	50	0.971	0.570	1 : 10
5	100	0.990	0.584	1 : 20
5	200	0.995	0.734	1 : 40
10	6.25	0.820	0.559	1 : 0.625
10	12.5	0.886	0.475	1 : 1.25
10	25	0.935	0.520	1 : 2.5
10	50	0.976	0.505	1 : 5
10	100	0.990	0.560	1 : 10
10	200	0.994	0.788	1 : 20

【0873】[表67]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	50	0.953	0.828	1 : 12800
0.00781	3.125	0.374	0.539	1 : 400
0.00781	6.25	0.409	0.870	1 : 800
0.01563	3.125	0.417	0.537	1 : 200
0.03125	3.125	0.499	0.475	1 : 100
0.0625	3.125	0.458	0.784	1 : 50
0.125	12.5	0.705	0.859	1 : 100
0.125	50	0.952	0.840	1 : 400
0.125	100	0.984	0.848	1 : 800
0.25	3.125	0.633	0.649	1 : 12.5
0.25	6.25	0.698	0.618	1 : 25

0.25	12.5	0.817	0.578	1 : 50
0.25	25	0.871	0.829	1 : 100
0.25	50	0.965	0.694	1 : 200
0.5	3.125	0.698	0.662	1 : 6.25
0.5	6.25	0.780	0.497	1 : 12.5
0.5	12.5	0.853	0.515	1 : 25
0.5	25	0.925	0.575	1 : 50
0.5	50	0.973	0.581	1 : 100
0.5	100	0.989	0.690	1 : 200
0.5	200	0.995	0.837	1 : 400
1	6.25	0.812	0.535	1 : 6.25
1	12.5	0.879	0.480	1 : 12.5
1	25	0.931	0.557	1 : 25
1	50	0.977	0.533	1 : 50
1	100	0.993	0.526	1 : 100
1	200	0.995	0.837	1 : 200

【0874】[表68]

其他抗腫瘤劑：地西他濱、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	50	0.945	0.884	1 : 12800
0.00391	100	0.984	0.836	1 : 25600
0.00781	50	0.961	0.720	1 : 6400
0.00781	100	0.983	0.866	1 : 12800
0.01563	3.125	0.365	0.527	1 : 200
0.125	6.25	0.530	0.858	1 : 50
0.125	12.5	0.682	0.856	1 : 100
0.125	25	0.852	0.860	1 : 200
0.25	6.25	0.665	0.633	1 : 25
0.25	12.5	0.817	0.549	1 : 50
0.25	25	0.855	0.867	1 : 100
0.25	50	0.956	0.771	1 : 200
0.25	100	0.986	0.772	1 : 400
0.5	3.125	0.618	0.899	1 : 6.25
0.5	6.25	0.736	0.593	1 : 12.5
0.5	12.5	0.849	0.509	1 : 25
0.5	25	0.891	0.728	1 : 50
0.5	50	0.975	0.550	1 : 100
0.5	100	0.991	0.605	1 : 200
0.5	200	0.996	0.735	1 : 400

1	6.25	0.808	0.525	1 : 6.25
1	12.5	0.899	0.402	1 : 12.5
1	25	0.910	0.666	1 : 25
1	50	0.971	0.605	1 : 50
1	100	0.992	0.566	1 : 100

【0875】[表69]

其他抗腫瘤劑：氮雜胞苷、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.391	5000	0.548	0.844	1 : 12800
0.781	5000	0.646	0.729	1 : 6400
0.781	10000	0.783	0.863	1 : 12800
1.563	1250	0.575	0.621	1 : 800
1.563	2500	0.661	0.564	1 : 1600
1.563	5000	0.752	0.605	1 : 3200
1.563	10000	0.903	0.521	1 : 6400
3.125	1250	0.709	0.560	1 : 400
3.125	2500	0.661	0.852	1 : 800
3.125	5000	0.915	0.293	1 : 1600
3.125	10000	0.927	0.465	1 : 3200
6.25	1250	0.827	0.465	1 : 200
6.25	2500	0.786	0.723	1 : 400
6.25	5000	0.915	0.361	1 : 800
6.25	10000	0.955	0.367	1 : 1600
12.5	156.25	0.827	0.769	1 : 12.5
12.5	312.5	0.839	0.702	1 : 25
12.5	625	0.818	0.860	1 : 50
12.5	1250	0.913	0.342	1 : 100
12.5	2500	0.931	0.308	1 : 200
12.5	5000	0.948	0.312	1 : 400
12.5	10000	0.980	0.240	1 : 800
25	156.25	0.895	0.748	1 : 6.25
25	1250	0.917	0.588	1 : 50
25	2500	0.940	0.442	1 : 100
25	5000	0.955	0.394	1 : 200
25	10000	0.982	0.260	1 : 400
50	1250	0.952	0.560	1 : 25
50	2500	0.963	0.446	1 : 50
50	5000	0.976	0.328	1 : 100
50	10000	0.987	0.255	1 : 200

100	1250	0.966	0.700	1 : 12.5
100	2500	0.977	0.458	1 : 25
100	5000	0.976	0.539	1 : 50
100	10000	0.989	0.295	1 : 100

【0876】[表70]

其他抗腫瘤劑：氮雜胞苷、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0391	156.25	0.370	0.325	1 : 4000
0.0391	312.5	0.296	0.629	1 : 8000
0.0781	1250	0.484	0.729	1 : 16000
0.0781	2500	0.591	0.717	1 : 32000
0.0781	5000	0.733	0.591	1 : 64000
0.0781	10000	0.877	0.351	1 : 128000
0.1563	2500	0.829	0.213	1 : 16000
0.1563	5000	0.844	0.302	1 : 32000
0.1563	10000	0.931	0.177	1 : 64000
0.3125	156.25	0.643	0.535	1 : 500
0.3125	312.5	0.675	0.478	1 : 1000
0.3125	625	0.667	0.545	1 : 2000
0.3125	1250	0.753	0.395	1 : 4000
0.3125	2500	0.829	0.297	1 : 8000
0.3125	5000	0.893	0.225	1 : 16000
0.3125	10000	0.946	0.150	1 : 32000
0.625	156.25	0.757	0.565	1 : 250
0.625	312.5	0.794	0.457	1 : 500
0.625	625	0.748	0.638	1 : 1000
0.625	1250	0.799	0.502	1 : 2000
0.625	2500	0.860	0.355	1 : 4000
0.625	5000	0.893	0.318	1 : 8000
0.625	10000	0.980	0.056	1 : 16000
1.25	156.25	0.836	0.644	1 : 125
1.25	312.5	0.861	0.524	1 : 250
1.25	625	0.845	0.617	1 : 500
1.25	1250	0.893	0.402	1 : 1000
1.25	2500	0.925	0.279	1 : 2000
1.25	5000	0.961	0.146	1 : 4000
1.25	10000	0.980	0.083	1 : 8000
2.5	156.25	0.906	0.628	1 : 62.5
2.5	312.5	0.918	0.535	1 : 125

2.5	625	0.889	0.786	1 : 250
2.5	1250	0.946	0.332	1 : 500
2.5	2500	0.954	0.285	1 : 1000
2.5	5000	0.963	0.240	1 : 2000
2.5	10000	0.979	0.141	1 : 4000
5	1250	0.952	0.570	1 : 250
5	2500	0.966	0.387	1 : 500
5	5000	0.979	0.229	1 : 1000
5	10000	0.988	0.131	1 : 2000
10	1250	0.963	0.833	1 : 125
10	2500	0.976	0.511	1 : 250
10	5000	0.986	0.284	1 : 500
10	10000	0.993	0.135	1 : 1000

【0877】[表71]

其他抗腫瘤劑：氮雜胞苷、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	156.25	0.324	0.309	1 : 40000
0.00391	312.5	0.225	0.643	1 : 80000
0.00781	10000	0.834	0.225	1 : 1280000
0.01563	2500	0.545	0.632	1 : 160000
0.01563	5000	0.720	0.365	1 : 320000
0.01563	10000	0.852	0.222	1 : 640000
0.03125	5000	0.880	0.153	1 : 160000
0.03125	10000	0.868	0.241	1 : 320000
0.0625	2500	0.732	0.667	1 : 40000
0.0625	5000	0.880	0.244	1 : 80000
0.0625	10000	0.936	0.136	1 : 160000
0.125	1250	0.830	0.611	1 : 10000
0.125	2500	0.851	0.530	1 : 20000
0.125	5000	0.934	0.201	1 : 40000
0.125	10000	0.973	0.078	1 : 80000
0.25	1250	0.903	0.576	1 : 5000
0.25	2500	0.897	0.626	1 : 10000
0.25	5000	0.965	0.175	1 : 20000
0.25	10000	0.980	0.096	1 : 40000
0.5	1250	0.939	0.638	1 : 2500
0.5	2500	0.947	0.539	1 : 5000
0.5	5000	0.976	0.217	1 : 10000
0.5	10000	0.984	0.139	1 : 20000

1	5000	0.976	0.422	1 : 5000
1	10000	0.984	0.265	1 : 10000

【0878】[表72]

其他抗腫瘤劑：氮雜胞苷、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	156.25	0.206	0.316	1 : 40000
0.00391	312.5	0.295	0.283	1 : 80000
0.00781	1250	0.384	0.588	1 : 160000
0.00781	2500	0.437	0.794	1 : 320000
0.00781	5000	0.635	0.558	1 : 640000
0.00781	10000	0.747	0.556	1 : 1280000
0.01563	1250	0.384	0.733	1 : 80000
0.01563	2500	0.644	0.356	1 : 160000
0.01563	5000	0.691	0.463	1 : 320000
0.01563	10000	0.849	0.279	1 : 640000
0.03125	156.25	0.476	0.459	1 : 5000
0.03125	312.5	0.425	0.595	1 : 10000
0.03125	625	0.404	0.743	1 : 20000
0.03125	1250	0.492	0.659	1 : 40000
0.03125	2500	0.644	0.475	1 : 80000
0.03125	5000	0.858	0.193	1 : 160000
0.03125	10000	0.914	0.160	1 : 320000
0.0625	156.25	0.563	0.656	1 : 2500
0.0625	312.5	0.640	0.514	1 : 5000
0.0625	625	0.561	0.730	1 : 10000
0.0625	1250	0.704	0.463	1 : 20000
0.0625	2500	0.724	0.498	1 : 40000
0.0625	5000	0.858	0.279	1 : 80000
0.0625	10000	0.934	0.159	1 : 160000
0.125	156.25	0.785	0.534	1 : 1250
0.125	312.5	0.771	0.579	1 : 2500
0.125	625	0.683	0.870	1 : 5000
0.125	1250	0.781	0.590	1 : 10000
0.125	2500	0.860	0.393	1 : 20000
0.125	5000	0.910	0.281	1 : 40000
0.125	10000	0.951	0.180	1 : 80000
0.25	156.25	0.874	0.618	1 : 625
0.25	312.5	0.869	0.645	1 : 1250
0.25	625	0.839	0.799	1 : 2500

0.25	1250	0.903	0.497	1 : 5000
0.25	2500	0.936	0.345	1 : 10000
0.25	5000	0.963	0.220	1 : 20000
0.25	10000	0.979	0.141	1 : 40000
0.5	1250	0.933	0.695	1 : 2500
0.5	2500	0.943	0.606	1 : 5000
0.5	5000	0.968	0.375	1 : 10000
0.5	10000	0.985	0.197	1 : 20000
1	5000	0.973	0.628	1 : 5000
1	10000	0.985	0.383	1 : 10000

【0879】[表73]

其他抗腫瘤劑：氮雜胞苷、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.391	312.5	0.376	0.547	1 : 800
0.391	625	0.451	0.720	1 : 1600
0.391	1250	0.706	0.403	1 : 3200
0.391	2500	0.724	0.722	1 : 6400
0.781	156.25	0.245	0.789	1 : 200
0.781	312.5	0.368	0.624	1 : 400
0.781	625	0.451	0.753	1 : 800
0.781	1250	0.663	0.515	1 : 1600
0.781	2500	0.706	0.804	1 : 3200
1.563	1250	0.663	0.532	1 : 800
12.5	156.25	0.509	0.840	1 : 12.5
25	312.5	0.615	0.870	1 : 12.5

【0880】[表74]

其他抗腫瘤劑：氮雜胞苷、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0391	312.5	0.219	0.897	1 : 8000
0.0391	625	0.433	0.604	1 : 16000
0.0781	312.5	0.338	0.543	1 : 4000
0.0781	625	0.433	0.636	1 : 8000
0.1563	312.5	0.445	0.391	1 : 2000
0.1563	625	0.455	0.637	1 : 4000
0.3125	156.25	0.344	0.712	1 : 500

0.3125	312.5	0.367	0.793	1 : 1000
0.625	1250	0.571	0.884	1 : 2000
0.625	2500	0.719	0.844	1 : 4000
1.25	312.5	0.540	0.657	1 : 250
1.25	625	0.589	0.646	1 : 500
1.25	1250	0.674	0.637	1 : 1000
1.25	2500	0.788	0.623	1 : 2000
1.25	5000	0.853	0.793	1 : 4000
2.5	312.5	0.604	0.722	1 : 125
2.5	625	0.695	0.487	1 : 250
2.5	1250	0.793	0.380	1 : 500
2.5	2500	0.848	0.448	1 : 1000
2.5	5000	0.896	0.566	1 : 2000
2.5	10000	0.936	0.691	1 : 4000
5	312.5	0.711	0.568	1 : 62.5
5	625	0.770	0.419	1 : 125
5	1250	0.818	0.393	1 : 250
5	2500	0.867	0.422	1 : 500
5	5000	0.938	0.346	1 : 1000
5	10000	0.959	0.459	1 : 2000
10	625	0.790	0.564	1 : 62.5
10	1250	0.827	0.499	1 : 125
10	2500	0.878	0.445	1 : 250
10	5000	0.911	0.535	1 : 500
10	10000	0.962	0.438	1 : 1000

【0881】[表75]

其他抗腫瘤劑：氮雜胞苷、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.00781	156.25	0.250	0.452	1 : 20000
0.00781	312.5	0.357	0.439	1 : 40000
0.01563	156.25	0.337	0.357	1 : 10000
0.01563	312.5	0.344	0.539	1 : 20000
0.01563	625	0.414	0.691	1 : 40000
0.03125	156.25	0.297	0.662	1 : 5000
0.03125	312.5	0.369	0.599	1 : 10000
0.0625	156.25	0.394	0.569	1 : 2500
0.125	312.5	0.471	0.722	1 : 2500
0.125	625	0.552	0.641	1 : 5000
0.125	1250	0.639	0.681	1 : 10000

0.125	2500	0.765	0.675	1 : 20000
0.125	5000	0.840	0.839	1 : 40000
0.25	312.5	0.584	0.602	1 : 1250
0.25	625	0.643	0.549	1 : 2500
0.25	1250	0.739	0.485	1 : 5000
0.25	2500	0.796	0.609	1 : 10000
0.25	5000	0.890	0.579	1 : 20000
0.25	10000	0.945	0.578	1 : 40000
0.5	156.25	0.608	0.814	1 : 313
0.5	312.5	0.721	0.405	1 : 625
0.5	625	0.777	0.332	1 : 1250
0.5	1250	0.821	0.346	1 : 2500
0.5	2500	0.844	0.484	1 : 5000
0.5	5000	0.917	0.451	1 : 10000
0.5	10000	0.955	0.482	1 : 20000
1	312.5	0.749	0.568	1 : 313
1	625	0.788	0.471	1 : 625
1	1250	0.822	0.458	1 : 1250
1	2500	0.897	0.339	1 : 2500
1	5000	0.923	0.438	1 : 5000
1	10000	0.958	0.462	1 : 10000

【0882】[表76]

其他抗腫瘤劑：氮雜胞苷、細胞株：MDS-L				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.00781	156.25	0.215	0.537	1 : 20000
0.00781	312.5	0.381	0.383	1 : 40000
0.00781	625	0.374	0.733	1 : 80000
0.01563	2500	0.696	0.801	1 : 160000
0.01563	5000	0.818	0.852	1 : 320000
0.03125	156.25	0.296	0.627	1 : 5000
0.03125	312.5	0.391	0.518	1 : 10000
0.0625	156.25	0.442	0.423	1 : 2500
0.125	625	0.561	0.614	1 : 5000
0.125	1250	0.616	0.741	1 : 10000
0.125	2500	0.768	0.622	1 : 20000
0.125	5000	0.827	0.833	1 : 40000
0.125	10000	0.920	0.720	1 : 80000
0.25	312.5	0.641	0.453	1 : 1250
0.25	625	0.645	0.564	1 : 2500

0.25	1250	0.724	0.527	1 : 5000
0.25	2500	0.810	0.527	1 : 10000
0.25	5000	0.921	0.369	1 : 20000
0.5	156.25	0.611	0.875	1 : 313
0.5	312.5	0.663	0.680	1 : 625
0.5	625	0.745	0.463	1 : 1250
0.5	1250	0.809	0.395	1 : 2500
0.5	2500	0.853	0.439	1 : 5000
0.5	5000	0.929	0.348	1 : 10000
0.5	10000	0.965	0.327	1 : 20000
1	312.5	0.711	0.893	1 : 313
1	625	0.801	0.489	1 : 625
1	1250	0.824	0.497	1 : 1250
1	2500	0.905	0.309	1 : 2500
1	5000	0.930	0.367	1 : 5000
1	10000	0.967	0.315	1 : 10000

【0883】[表77]

其他抗腫瘤劑：ATRA、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.391	2000	0.635	0.566	1 : 5120
3.13	3.2	0.564	0.877	1 : 1.02
3.13	16	0.579	0.824	1 : 5.11
6.25	80	0.786	0.530	1 : 12.8

【0884】[表78]

其他抗腫瘤劑：ATRA、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0391	2000	0.528	0.869	1 : 51200
0.313	0.64	0.529	0.852	1 : 2.05
0.625	0.64	0.713	0.730	1 : 1.02
0.625	3.2	0.732	0.660	1 : 5.12
0.625	16	0.701	0.779	1 : 25.6
0.625	80	0.695	0.807	1 : 128

【0885】[表79]

其他抗腫瘤劑：ATRA、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	16	0.166	0.737	1：4090
0.0313	3.2	0.440	0.824	1：102
0.0625	80	0.651	0.703	1：1280

【0886】[表80]

其他抗腫瘤劑：ATRA、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.00391	3.2	0.265	0.304	1：818
0.00391	16	0.292	0.369	1：4090
0.00391	80	0.314	0.770	1：20500
0.00781	3.2	0.258	0.597	1：410

【0887】[表81]

其他抗腫瘤劑：道諾黴素、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.781	10	0.992	0.283	1：12.8
1.563	2.5	0.703	0.654	1：1.6
1.563	5	0.773	0.893	1：3.2
1.563	10	0.987	0.360	1：6.4
3.125	2.5	0.703	0.869	1：0.8
3.125	5	0.894	0.611	1：1.6
3.125	10	0.994	0.256	1：3.2
6.25	5	0.894	0.733	1：0.8
6.25	10	0.996	0.214	1：1.6
12.5	1.25	0.853	0.851	1：0.1
12.5	2.5	0.878	0.834	1：0.2
12.5	5	0.942	0.616	1：0.4
12.5	10	0.997	0.191	1：0.8
25	2.5	0.929	0.832	1：0.1
25	5	0.966	0.572	1：0.2
25	10	0.998	0.165	1：0.4

50	5	0.971	0.751	1 : 0.1
50	10	0.999	0.124	1 : 0.2
100	10	0.998	0.250	1 : 0.1

【0888】[表82]

其他抗腫瘤劑：道諾黴素、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0781	10	0.986	0.823	1 : 128
0.1563	10	0.986	0.824	1 : 64
0.3125	5	0.894	0.771	1 : 16
0.3125	10	0.995	0.622	1 : 32
0.625	0.625	0.706	0.875	1 : 1
0.625	1.25	0.751	0.767	1 : 2
0.625	2.5	0.801	0.778	1 : 4
0.625	5	0.893	0.830	1 : 8
0.625	10	0.995	0.645	1 : 16
1.25	0.1563	0.835	0.517	1 : 0.125
1.25	0.3125	0.828	0.581	1 : 0.25
1.25	0.625	0.827	0.640	1 : 0.5
1.25	1.25	0.838	0.681	1 : 1
1.25	2.5	0.870	0.701	1 : 2
1.25	5	0.940	0.697	1 : 4
1.25	10	0.996	0.594	1 : 8
2.5	0.1563	0.866	0.705	1 : 0.0625
2.5	0.3125	0.886	0.562	1 : 0.125
2.5	0.625	0.879	0.664	1 : 0.25
2.5	1.25	0.905	0.554	1 : 0.5
2.5	2.5	0.925	0.582	1 : 1
2.5	5	0.960	0.638	1 : 2
2.5	10	0.996	0.596	1 : 4
5	0.1563	0.912	0.692	1 : 0.0313
5	0.3125	0.928	0.523	1 : 0.0625
5	0.625	0.916	0.705	1 : 0.125
5	1.25	0.931	0.609	1 : 0.25
5	2.5	0.943	0.634	1 : 0.5
5	5	0.968	0.648	1 : 1
5	10	0.995	0.636	1 : 2
10	0.313	0.934	0.880	1 : 0.0313
10	0.625	0.944	0.721	1 : 0.0625
10	1.25	0.942	0.834	1 : 0.125

10	2.5	0.947	0.886	1 : 0.25
10	5	0.969	0.756	1 : 0.5
10	10	0.997	0.558	1 : 1

【0889】[表83]

其他抗腫瘤劑：道諾黴素、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.01563	10	0.950	0.859	1 : 640
0.03125	5	0.768	0.826	1 : 160
0.03125	10	0.967	0.779	1 : 320
0.0625	10	0.980	0.697	1 : 160
0.125	0.3125	0.730	0.795	1 : 2.5
0.125	0.625	0.729	0.842	1 : 5
0.125	1.25	0.756	0.849	1 : 10
0.25	10	0.987	0.708	1 : 40
0.5	10	0.992	0.687	1 : 20
1	10	0.993	0.814	1 : 10

【0890】[表84]

其他抗腫瘤劑：道諾黴素、細胞株：Kasumi-1				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.00781	10	0.974	0.790	1 : 1280
0.01563	10	0.983	0.702	1 : 640
0.03125	10	0.977	0.778	1 : 320
0.0625	10	0.983	0.724	1 : 160
0.125	10	0.990	0.635	1 : 80
0.25	5	0.937	0.873	1 : 20
0.25	10	0.995	0.533	1 : 40
0.5	10	0.997	0.481	1 : 20
1	10	0.994	0.713	1 : 10

【0891】該結果顯示，聯苯化合物透過與代謝拮抗劑之阿糖胞苷、地西他濱、氮雜胞苷、全反式維甲酸之維A酸(ATRA)、或抗腫瘤抗生素之道諾黴素併用，抗腫瘤

效果會協同的增強。

【0892】試驗例5 使用有人類小細胞肺癌株之聯苯化合物與其他抗腫瘤劑的組合(in vitro)

各試劑之獲取來源、腫瘤細胞株之獲取來源、使用培養基、細胞播種數顯示於下表。

【0893】[表85]

試劑	獲取來源
胎牛血清(FBS)	Biological Industries
RPMI-1640培養基	GIBCO
F-12K培養基	GIBCO
順鉑	SIGMA-ALDRICH
卡鉑	SIGMA-ALDRICH
依託泊苷	SIGMA-ALDRICH
紫杉醇	和光純藥工業股份有限公司
SN-38	東京化成工業股份有限公司

【0894】[表86]

腫瘤細胞株 (由來)	細胞株之獲取 來源	培養基	每1孔之播種 細胞數 (個)
NCI-H1417 (人類小細胞肺癌)	ATCC	含有 10%FBS 之 RPMI-1640培養基	5000
NCI-H510A (人類小細胞肺癌)	ATCC	含有 10%FBS 之 F-12K培養基	7500

【0895】細胞是以100 μ L/孔來播種到96孔培養盤(NUNC)。將播種好細胞之盤在已設定為37℃、5% CO2的培養器內培養。播種隔日，將已混合各種濃度組合之聯苯化合物與其他具有抗腫瘤效果之化合物的藥液添加至細胞。詳細來說，使用含有10% FBS之RPMI-1640培養

基，或含有10%FBS之F-12K培養基，針對聯苯化合物(實施例化合物37、166、177、273)是調製8階段的系列稀釋液(包含0nM)，針對其他具有抗腫瘤效果之化合物亦是調製8階段之系列稀釋液(包含0nM)。將已等量分注各化合物系列稀釋液的藥液以1比1之比來混合，調製出全部組合計共64種的混合藥液。下表顯示各藥劑之最高濃度(以最終濃度表示)及公比。將該混合藥液以100 μ L/孔(N=1)添加到盤中後，進一步以37℃、5% CO₂的條件培養10天。10天後，從各孔移除培養上清液100 μ L，以殘留100 μ L之細胞培養液。對殘留之細胞培養液100 μ L，添加CellTiter-Glo 2.0 Assay(Promega、Cat #：G9242)100 μ L/孔。化學發光之測定是與試驗例4相同。

【0896】[表87]

其他具有抗腫瘤效果之化合物			聯苯化合物			腫瘤細胞株
名稱	最大濃度(nM)	公比	名稱	最大濃度(nM)	公比	
順鉑	500	2	實施例化合物37	30	2	NCI-H1417, NCI-H510A
			實施例化合物166	10	2	
			實施例化合物177	1	2	
			實施例化合物273	1	2	
卡鉑	25000	2	實施例化合物37	30	2	NCI-H510A
			實施例化合物166	3	2	
			實施例化合物177	1	2	
			實施例化合物273	1	2	
SN-38	1	2	實施例化合物37	30	2	NCI-H1417, NCI-H510A
			實施例化合物	10	2	

			166			
			實施例化合物 177	1	2	
			實施例化合物 273	1	2	
依託泊苷	100	2	實施例化合物 37	30	2	NCI-H1417
			實施例化合物 166	10	2	
			實施例化合物 177	1	2	
			實施例化合物 273	1	2	
紫杉醇	10	2	實施例化合物 37	30	2	NCI-H1417
	4	1.25	實施例化合物 166	3	2	
	4		實施例化合物 177	1	2	
	4		實施例化合物 273	1	2	

【0897】針對藥劑之併用所產生之效果增強，是依記載於習知文獻(Trends Pharmacol.Sci., 4, 450-454, 1983, Pharmacol Rev., 58(3), 621-81, 2006)之方法為準來評價。

具體的方法及併用效果之判定方法是與試驗例4相同。

【0898】將結果示於下表。

【0899】[表88]

其他抗腫瘤劑：順鉑、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.938	250	0.52	0.437	1：267
0.938	500	0.70	0.195	1：533
1.88	250	0.54	0.475	1：133
1.88	500	0.75	0.166	1：267

3.75	125	0.46	0.784	1 : 33.3
3.75	250	0.61	0.450	1 : 66.7
3.75	500	0.82	0.143	1 : 133
7.50	250	0.73	0.398	1 : 33.3
7.50	500	0.89	0.134	1 : 66.7
15	125	0.74	0.679	1 : 8.33
15	250	0.83	0.409	1 : 16.7
15	500	0.93	0.156	1 : 33.3
30	125	0.87	0.587	1 : 4.17
30	250	0.89	0.492	1 : 8.33
30	500	0.96	0.175	1 : 16.7

【0900】[表89]

其他抗腫瘤劑：順鉑、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.313	7.81	0.20	0.830	1 : 25
0.313	15.6	0.26	0.700	1 : 50
0.625	125	0.56	0.696	1 : 200
0.625	250	0.70	0.566	1 : 400
0.625	500	0.88	0.288	1 : 800
1.25	7.81	0.58	0.706	1 : 6.25
1.25	15.6	0.55	0.804	1 : 12.5
1.25	31.3	0.60	0.710	1 : 25
1.25	62.5	0.58	0.838	1 : 50
1.25	125	0.68	0.670	1 : 100
1.25	250	0.80	0.477	1 : 200
1.25	500	0.92	0.243	1 : 400
2.5	7.81	0.70	0.899	1 : 3.12
2.5	15.6	0.73	0.804	1 : 6.25
2.5	31.3	0.71	0.894	1 : 12.5
2.5	62.5	0.73	0.859	1 : 25
2.5	125	0.78	0.737	1 : 50
2.5	250	0.88	0.444	1 : 100
2.5	500	0.94	0.272	1 : 200
5	250	0.90	0.659	1 : 50
5	500	0.95	0.384	1 : 100
10	500	0.96	0.568	1 : 50

【0901】[表90]

其他抗腫瘤劑：順鉑、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.0156	31.3	0.19	0.751	1：2000
0.0625	500	0.78	0.478	1：8000
0.125	250	0.65	0.732	1：2000
0.125	500	0.89	0.259	1：4000
0.25	62.5	0.68	0.756	1：250
0.25	125	0.71	0.716	1：500
0.25	250	0.84	0.389	1：1000
0.25	500	0.95	0.146	1：2000
0.5	15.6	0.79	0.747	1：31.3
0.5	31.3	0.80	0.710	1：62.5
0.5	62.5	0.78	0.831	1：125
0.5	125	0.85	0.535	1：250
0.5	250	0.87	0.501	1：500
0.5	500	0.95	0.211	1：1000
1	125	0.90	0.615	1：125
1	250	0.92	0.506	1：250
1	500	0.96	0.266	1：500

【0902】[表91]

其他抗腫瘤劑：順鉑、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.0313	500	0.73	0.321	1：16000
0.0625	250	0.55	0.791	1：4000
0.0625	500	0.83	0.181	1：5000
0.125	250	0.78	0.314	1：2000
0.125	500	0.90	0.133	1：4000
0.25	7.81	0.70	0.698	1：31.3
0.25	15.6	0.68	0.768	1：62.5
0.25	31.3	0.73	0.621	1：125
0.25	62.5	0.70	0.733	1：250
0.25	125	0.78	0.511	1：500
0.25	250	0.86	0.315	1：1000
0.25	500	0.94	0.133	1：2000
0.5	31.3	0.80	0.851	1：62.5
0.5	62.5	0.82	0.760	1：125
0.5	125	0.82	0.773	1：250

0.5	250	0.89	0.460	1 : 500
0.5	500	0.95	0.209	1 : 1000
1	125	0.89	0.889	1 : 125
1	250	0.92	0.647	1 : 250
1	500	0.96	0.328	1 : 500

【0903】 [表92]

其他抗腫瘤劑：順鉑、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.938	500	0.54	0.169	1 : 533
1.875	250	0.37	0.606	1 : 133
1.875	500	0.68	0.165	1 : 267
3.75	250	0.57	0.496	1 : 66.7
3.75	500	0.80	0.180	1 : 133
7.5	125	0.63	0.775	1 : 16.7
7.5	250	0.75	0.464	1 : 33.3
8	500	0.90	0.172	1 : 66.7
15	250	0.87	0.448	1 : 16.7
15	500	0.93	0.241	1 : 33.3
30	125	0.87	0.896	1 : 4.17
30	250	0.88	0.825	1 : 8.33
30	500	0.96	0.283	1 : 16.7

【0904】 [表93]

其他抗腫瘤劑：順鉑、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.313	250	0.47	0.483	1 : 800
0.313	500	0.77	0.129	1 : 1600
0.625	7.81	0.42	0.667	1 : 12.5
0.625	15.6	0.36	0.842	1 : 25
0.625	31.3	0.57	0.408	1 : 80
0.625	62.5	0.49	0.563	1 : 100
0.625	125	0.55	0.481	1 : 200
0.625	250	0.69	0.295	1 : 400
0.625	500	0.82	0.162	1 : 800
1.25	7.81	0.61	0.691	1 : 6.25
1.25	15.6	0.62	0.669	1 : 12.5

1.25	31.3	0.66	0.581	1 : 25
1.25	62.5	0.70	0.502	1 : 50
1.25	125	0.74	0.430	1 : 100
1.25	250	0.85	0.241	1 : 200
1.25	500	0.93	0.118	1 : 400
2.5	7.81	0.73	0.871	1 : 3.12
2.5	15.6	0.73	0.872	1 : 6.24
2.5	31.3	0.77	0.730	1 : 12.5
2.5	62.5	0.79	0.664	1 : 25
2.5	125	0.85	0.472	1 : 50
2.5	250	0.90	0.320	1 : 100
2.5	500	0.95	0.171	1 : 200
5	62.5	0.86	0.876	1 : 12.5
5	125	0.87	0.816	1 : 25
5	250	0.91	0.578	1 : 50
5	500	0.96	0.280	1 : 100
10	500	0.96	0.558	1 : 50

【0905】[表94]

其他抗腫瘤劑：順鉑、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.0313	250	0.34	0.741	1 : 8000
0.0313	500	0.53	0.342	1 : 16000
0.0625	500	0.74	0.194	1 : 8000
0.125	125	0.58	0.630	1 : 1000
0.125	250	0.68	0.446	1 : 2000
0.125	500	0.89	0.144	1 : 4000
0.25	15.6	0.67	0.880	1 : 62.5
0.25	31.3	0.70	0.786	1 : 125
0.25	62.5	0.73	0.698	1 : 250
0.25	125	0.79	0.533	1 : 500
0.25	250	0.86	0.357	1 : 1000
0.25	500	0.94	0.165	1 : 2000
0.5	62.5	0.85	0.758	1 : 125
0.5	125	0.86	0.710	1 : 250
0.5	250	0.92	0.425	1 : 500
0.5	500	0.96	0.232	1 : 1000
1	250	0.94	0.658	1 : 250
1	500	0.97	0.363	1 : 500

【0906】[表95]

其他抗腫瘤劑：順鉑、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.0313	250	0.26	0.895	1 : 8000
0.0313	500	0.57	0.162	1 : 16000
0.0625	250	0.42	0.526	1 : 4000
0.0625	500	0.74	0.164	1 : 8000
0.125	31.3	0.51	0.705	1 : 250
0.125	62.5	0.56	0.603	1 : 500
0.125	125	0.57	0.587	1 : 1000
0.125	250	0.72	0.348	1 : 2000
0.125	500	0.89	0.142	1 : 4000
0.25	7.81	0.69	0.777	1 : 31.3
0.25	15.6	0.71	0.722	1 : 62.5
0.25	31.3	0.66	0.865	1 : 125
0.25	62.5	0.74	0.642	1 : 250
0.25	125	0.80	0.492	1 : 500
0.25	250	0.85	0.375	1 : 1000
0.25	500	0.94	0.170	1 : 2000
0.5	125	0.86	0.704	1 : 250
0.5	250	0.90	0.523	1 : 500
0.5	500	0.96	0.244	1 : 1000
1	500	0.97	0.386	1 : 500

【0907】[表96]

其他抗腫瘤劑：卡鉑、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
0.938	1563	0.94	0.824	1 : 1670
1.88	1563	0.96	0.716	1 : 831
3.75	781	0.75	0.853	1 : 208
3.75	1563	0.97	0.653	1 : 417
7.5	391	0.64	0.869	1 : 52
7.5	781	0.88	0.648	1 : 104
7.5	1563	0.99	0.447	1 : 208
15	391	0.79	0.773	1 : 26
15	781	0.92	0.611	1 : 52
15	1563	0.99	0.458	1 : 104
30	781	0.95	0.581	1 : 26

30	1563	0.99	0.479	1 : 52
----	------	------	-------	--------

【0908】 [表97]

其他抗腫瘤劑：卡鉑、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0938	391	0.42	0.880	1 : 4160
0.0938	781	0.71	0.849	1 : 8330
0.0938	1563	0.97	0.622	1 : 16700
0.188	391	0.60	0.747	1 : 2080
0.188	781	0.85	0.647	1 : 4160
0.188	1563	0.99	0.421	1 : 8310
0.375	391	0.76	0.634	1 : 1040
0.375	781	0.91	0.554	1 : 2080
0.375	1563	0.99	0.425	1 : 4170
0.75	391	0.84	0.644	1 : 521
0.75	781	0.93	0.562	1 : 1041
0.75	1563	0.99	0.436	1 : 2080
1.5	391	0.88	0.771	1 : 260
1.5	781	0.95	0.573	1 : 521
1.5	1563	0.99	0.456	1 : 1040
3	781	0.96	0.666	1 : 260

【0909】 [表98]

其他抗腫瘤劑：卡鉑、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.0313	3125	0.99	0.880	1 : 100000
0.0625	1563	0.95	0.780	1 : 25000
0.125	781	0.76	0.865	1 : 6250
0.125	1563	0.98	0.581	1 : 12500
0.25	391	0.76	0.743	1 : 1560
0.25	781	0.90	0.670	1 : 3120
0.25	1563	0.99	0.478	1 : 6250
0.5	391	0.83	0.897	1 : 781
0.5	781	0.94	0.664	1 : 1560
0.5	1563	0.99	0.514	1 : 3130
1	781	0.95	0.840	1 : 781
1	1563	0.99	0.587	1 : 1560

【0910】[表99]

其他抗腫瘤劑：卡鉑、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.0625	1563	0.95	0.790	1 : 250000
0.125	781	0.79	0.868	1 : 6250
0.125	1563	0.98	0.558	1 : 12500
0.25	391	0.78	0.739	1 : 1560
0.25	781	0.90	0.648	1 : 3130
0.25	1563	0.99	0.436	1 : 6250
0.5	391	0.86	0.724	1 : 781
0.5	781	0.94	0.574	1 : 1560
0.5	1563	0.99	0.448	1 : 3130
1	781	0.95	0.650	1 : 781
1	1563	0.99	0.471	1 : 1560

【0911】[表100]

其他抗腫瘤劑：SN-38、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其他 抗腫瘤劑)
0.938	1	0.968	0.302	1 : 1.07
1.88	1	0.978	0.217	1 : 0.532
3.75	0.5	0.862	0.688	1 : 0.133
3.75	1	0.986	0.148	1 : 0.267
7.5	1	0.992	0.092	1 : 0.133
15	0.0313	0.785	0.805	1 : 0.00209
15	0.0625	0.806	0.743	1 : 0.00417
15	0.125	0.860	0.545	1 : 0.00833
15	0.25	0.907	0.425	1 : 0.0167
15	0.5	0.972	0.179	1 : 0.0333
30	0.0313	0.915	0.420	1 : 0.00104
30	0.0625	0.866	0.813	1 : 0.00208
30	0.125	0.907	0.548	1 : 0.00417
30	0.25	0.954	0.281	1 : 0.00833
30	0.5	0.980	0.160	1 : 0.0167
30	1	0.996	0.056	1 : 0.0333

【0912】 [表101]

其他抗腫瘤劑：SN-38、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.313	0.5	0.815	0.715	1：1.6
0.313	1	0.983	0.159	1：3.19
0.625	0.5	0.910	0.394	1：0.8
0.625	1	0.989	0.115	1：1.6
1.25	0.125	0.729	0.799	1：0.1
1.25	0.25	0.830	0.602	1：0.2
1.25	0.5	0.949	0.276	1：0.4
1.25	1	0.993	0.084	1：0.8
2.5	0.25	0.874	0.659	1：0.1
2.5	0.5	0.958	0.300	1：0.2
2.5	1	0.993	0.095	1：0.4
5	0.5	0.967	0.346	1：0.2
5	1	0.994	0.103	1：0.2
10	0.5	0.974	0.443	1：0.05
10	1	0.995	0.120	1：0.1

【0913】 [表102]

其他抗腫瘤劑：SN-38、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.0313	1	0.956	0.227	1：32
0.0625	0.5	0.778	0.826	1：8
0.0625	1	0.977	0.141	1：16
0.125	0.5	0.883	0.498	1：4
0.125	1	0.989	0.101	1：8
0.25	0.5	0.938	0.421	1：2
0.25	1	0.990	0.147	1：4
0.5	0.5	0.951	0.598	1：1
0.5	1	0.992	0.222	1：2
1	1	0.994	0.351	1：1

【0914】 [表103]

其他抗腫瘤劑：SN-38、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.0313	1	0.960	0.228	1 : 32
0.0625	0.5	0.833	0.546	1 : 8
0.0625	1	0.985	0.098	1 : 16
0.125	0.125	0.625	0.831	1 : 1
0.125	0.25	0.752	0.654	1 : 2
0.125	0.5	0.914	0.322	1 : 4
0.125	1	0.990	0.073	1 : 8
0.25	0.0313	0.764	0.617	1 : 0.125
0.25	0.0625	0.759	0.675	1 : 0.25
0.25	0.125	0.760	0.755	1 : 0.5
0.25	0.25	0.851	0.537	1 : 1
0.25	0.5	0.960	0.199	1 : 2
0.25	1	0.992	0.070	1 : 4
0.5	0.25	0.876	0.721	1 : 0.5
0.5	0.5	0.959	0.295	1 : 1
0.5	1	0.992	0.089	1 : 2
1	0.25	0.935	0.662	1 : 0.25
1	0.5	0.973	0.321	1 : 0.5
1	1	0.993	0.113	1 : 1

【0915】[表104]

其他抗腫瘤劑：SN-38、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其他 抗腫瘤劑)
0.938	1	0.516	0.337	1 : 1.07
1.88	1	0.615	0.419	1 : 0.532
3.75	1	0.775	0.379	1 : 0.267
7.5	1	0.874	0.371	1 : 0.133
15	0.5	0.860	0.840	1 : 0.0333
15	1	0.937	0.340	1 : 0.0667
30	0.5	0.924	0.835	1 : 0.0167
30	1	0.968	0.328	1 : 0.0333

【0916】[表105]

其他抗腫瘤劑：SN-38、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.313	1	0.629	0.363	1 : 3.19
0.625	0.25	0.503	0.735	1 : 0.4
0.625	0.5	0.551	0.660	1 : 0.8
0.625	1	0.809	0.215	1 : 1.6
1.25	0.0156	0.651	0.702	1 : 0.0125
1.25	0.0313	0.625	0.792	1 : 0.025
1.25	0.0625	0.662	0.674	1 : 0.05
1.25	0.125	0.661	0.686	1 : 0.1
1.25	0.25	0.701	0.581	1 : 0.2
1.25	0.5	0.771	0.419	1 : 0.4
1.25	1	0.872	0.222	1 : 0.8
2.5	0.0156	0.760	0.804	1 : 0.00624
2.5	0.0313	0.758	0.815	1 : 0.0125
2.5	0.0625	0.786	0.692	1 : 0.025
2.5	0.125	0.781	0.719	1 : 0.05
2.5	0.25	0.785	0.711	1 : 0.1
2.5	0.5	0.827	0.551	1 : 0.2
2.5	1	0.934	0.187	1 : 0.4
5	0.25	0.863	0.792	1 : 0.05
5	0.5	0.865	0.789	1 : 0.1
5	1	0.954	0.237	1 : 0.2
10	1	0.959	0.406	1 : 0.1

【0917】[表106]

其他抗腫瘤劑：SN-38、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.0313	1	0.367	0.205	1 : 32
0.0625	0.5	0.260	0.553	1 : 8
0.0625	1	0.514	0.271	1 : 16
0.125	0.0156	0.361	0.767	1 : 0.125
0.125	0.0313	0.321	0.852	1 : 0.25
0.125	0.0625	0.321	0.853	1 : 0.5
0.125	0.125	0.308	0.886	1 : 1
0.125	0.25	0.403	0.694	1 : 2
0.125	0.5	0.496	0.556	1 : 4
0.125	1	0.785	0.258	1 : 8

0.25	0.0156	0.677	0.714	1 : 0.0625
0.25	0.0313	0.616	0.834	1 : 0.125
0.25	0.0625	0.619	0.828	1 : 0.25
0.25	0.125	0.609	0.849	1 : 0.5
0.25	0.25	0.699	0.672	1 : 1
0.25	0.5	0.725	0.624	1 : 2
0.25	1	0.906	0.293	1 : 4
0.5	0.5	0.855	0.781	1 : 1
0.5	1	0.924	0.512	1 : 2
1	1	0.954	0.750	1 : 1

【0918】[表107]

其他抗腫瘤劑：SN-38、細胞株：NCI-H510A				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.0313	1	0.486	0.255	1 : 32
0.0625	0.5	0.326	0.800	1 : 8
0.0625	1	0.614	0.271	1 : 16
0.125	0.25	0.446	0.886	1 : 2
0.125	0.5	0.607	0.516	1 : 4
0.125	1	0.824	0.204	1 : 8
0.25	0.0625	0.707	0.698	1 : 0.25
0.25	0.125	0.682	0.770	1 : 0.5
0.25	0.25	0.706	0.702	1 : 1
0.25	0.5	0.791	0.483	1 : 2
0.25	1	0.903	0.229	1 : 4
0.5	0.5	0.858	0.654	1 : 1
0.5	1	0.942	0.289	1 : 2
1	1	0.947	0.535	1 : 1

【0919】[表108]

其他抗腫瘤劑：依託泊苷、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其他 抗腫瘤劑)
0.938	100	0.56	0.588	1 : 106
1.88	100	0.64	0.472	1 : 53.2
3.75	100	0.68	0.518	1 : 26.7
7.5	50	0.62	0.833	1 : 6.67
7.5	100	0.80	0.423	1 : 13.3

15	50	0.78	0.748	1 : 3.33
15	100	0.89	0.388	1 : 6.67
30	25	0.86	0.875	1 : 0.833
30	50	0.88	0.766	1 : 1.67
30	100	0.95	0.348	1 : 3.33

【0920】[表109]

其他抗腫瘤劑：依託泊苷、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.156	25	0.35	0.792	1 : 160
0.156	50	0.41	0.729	1 : 320
0.313	50	0.50	0.674	1 : 160
0.313	100	0.65	0.353	1 : 320
0.625	50	0.57	0.819	1 : 80
0.625	100	0.74	0.344	1 : 160
1.25	50	0.79	0.442	1 : 40
2.5	25	0.79	0.862	1 : 10
2.5	50	0.84	0.589	1 : 20
2.5	100	0.92	0.238	1 : 40
5	25	0.88	0.791	1 : 5
5	50	0.88	0.793	1 : 10
5	100	0.94	0.330	1 : 20
10	50	0.93	0.794	1 : 5

【0921】[表110]

其他抗腫瘤劑：依託泊苷、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.0625	100	0.62	0.817	1 : 1600
0.125	50	0.60	0.779	1 : 400
0.125	100	0.73	0.697	1 : 800
0.25	50	0.80	0.606	1 : 200
0.25	100	0.89	0.443	1 : 400
0.5	50	0.86	0.786	1 : 100
0.5	100	0.92	0.562	1 : 200

【0922】[表111]

其他抗腫瘤劑：依託泊苷、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.0156	50	0.31	0.887	1 : 3200
0.0313	100	0.51	0.531	1 : 3200
0.0625	100	0.63	0.404	1 : 1600
0.125	25	0.48	0.797	1 : 200
0.125	50	0.64	0.527	1 : 400
0.125	100	0.80	0.308	1 : 800
0.25	1.56	0.71	0.728	1 : 6025
0.25	3.13	0.69	0.776	1 : 12.5
0.25	6.25	0.66	0.853	1 : 25
0.25	12.5	0.67	0.836	1 : 50
0.25	25	0.72	0.726	1 : 100
0.25	50	0.80	0.550	1 : 200
0.25	100	0.89	0.349	1 : 400
0.5	50	0.87	0.767	1 : 100
0.5	100	0.93	0.492	1 : 200
1	100	0.95	0.775	1 : 100

【0923】[表112]

其他抗腫瘤劑：紫杉醇、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其他 抗腫瘤劑)
0.469	2.5	0.556	0.455	1 : 5.33
0.469	5	0.910	0.615	1 : 10.7
0.938	2.5	0.548	0.512	1 : 2.67
0.938	5	0.909	0.626	1 : 5.33
1.88	2.5	0.589	0.584	1 : 1.33
1.88	5	0.920	0.632	1 : 2.66
3.75	2.5	0.586	0.777	1 : 0.667
3.75	5	0.931	0.648	1 : 1.333
7.5	2.5	0.769	0.749	1 : 0.333
7.5	5	0.942	0.685	1 : 0.667
15.0	5	0.958	0.723	1 : 0.333
15.0	10	0.987	0.989	1 : 0.667

【0924】[表113]

其他抗腫瘤劑：紫杉醇、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.0469	1.05	0.829	0.365	1：22.4
0.0469	2.05	0.882	0.621	1：43.70
0.0938	1.05	0.851	0.368	1：11.20
0.0938	2.05	0.897	0.607	1：21.90
0.0938	4	0.905	1.158	1：42.60
0.188	1.05	0.896	0.344	1：5.59
0.188	2.05	0.918	0.582	1：10.9
0.188	4	0.921	1.112	1：21.3
0.375	1.05	0.574	1.423	1：2.80
0.375	2.05	0.933	0.571	1：5.47
0.375	4	0.946	1.007	1：10.7
0.75	1.64	0.731	1.459	1：2.19
0.75	2.05	0.872	0.924	1：2.73
1.5	1.05	0.785	1.519	1：0.70
1.5	2.05	0.963	0.547	1：1.37
1.5	2.56	0.941	0.831	1：1.71
1.5	3.2	0.963	0.819	1：2.13
1.5	4	0.963	1.021	1：2.67
3	1.31	0.805	2.445	1：0.44
3	1.64	0.845	1.967	1：0.55
3	2.05	0.920	1.146	1：0.68
3	4	0.967	1.036	1：1.33

【0925】[表114]

其他抗腫瘤劑：紫杉醇、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.0157	1.05	0.878	0.347	1：66.9
0.0157	2.05	0.890	0.661	1：131.0
0.0313	1.05	0.865	0.358	1：33.5
0.0313	2.05	0.884	0.660	1：65.5
0.0313	4	0.919	1.168	1：128.0
0.0625	1.05	0.878	0.370	1：16.8
0.0625	2.05	0.893	0.670	1：32.8
0.0625	4	0.906	1.255	1：64.0
0.125	1.05	0.365	2.248	1：8.4

0.125	2.05	0.910	0.652	1 : 16.4
0.125	4	0.924	1.186	1 : 32.0
0.25	1.05	0.924	0.368	1 : 4.2
0.25	1.31	0.621	1.525	1 : 5.24
0.25	1.64	0.685	1.383	1 : 6.56
0.25	2.05	0.849	0.943	1 : 8.20
0.25	4	0.946	1.093	1 : 16.00
0.5	1.05	0.754	1.274	1 : 2.10
0.5	2.05	0.953	0.589	1 : 4.10
0.5	2.56	0.940	0.808	1 : 5.12
0.5	3.2	0.953	0.909	1 : 6.40
0.5	4	0.954	1.129	1 : 8.00
1	1.31	0.832	1.436	1 : 1.31
1	1.64	0.841	1.472	1 : 1.64
1	2.05	0.920	0.946	1 : 2.05
1	4	0.964	1.057	1 : 4.00

【0926】[表115]

其他抗腫瘤劑：紫杉醇、細胞株：NCI-H1417				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273 : 其 他抗腫瘤劑)
0.0157	1.05	0.846	0.387	1 : 66.9
0.0157	2.05	0.880	0.694	1 : 130.0
0.0313	1.05	0.844	0.395	1 : 33.5
0.0313	2.05	0.859	0.726	1 : 65.5
0.0313	4	0.895	1.285	1 : 128.0
0.0625	1.05	0.864	0.41	1 : 16.8
0.0625	2.05	0.885	0.711	1 : 32.8
0.0625	4	0.909	1.266	1 : 64.0
0.125	1.05	0.365	2.212	1 : 8.40
0.125	2.05	0.915	0.667	1 : 16.4
0.125	4	0.936	1.144	1 : 32.0
0.25	1.05	0.934	0.382	1 : 4.20
0.25	1.31	0.727	1.170	1 : 5.24
0.25	1.64	0.733	1.307	1 : 6.56
0.25	2.05	0.860	0.985	1 : 8.20
0.25	4	0.949	1.101	1 : 16.00
0.5	1.05	0.729	1.559	1 : 2.10
0.5	2.05	0.948	0.677	1 : 4.10
0.5	2.56	0.934	0.918	1 : 5.12
0.5	3.2	0.948	1.003	1 : 6.40

0.5	4	0.959	1.130	1	8.00
1	1.31	0.794	2.169	1	1.31
1	1.64	0.804	2.185	1	1.64
1	4	0.961	1.182	1	4.00

【0927】從該結果顯示出，聯苯化合物透過與鉑系藥劑之順鉑、卡鉑，或植物生物鹼藥劑之SN-38(愛萊諾迪肯之活性代謝物)、依託泊苷、紫杉醇併用，抗腫瘤效果是協同的增強。

【0928】試驗例6 使用有人類AML細胞株之聯苯化合物與其他抗腫瘤劑的組合(in vitro)

各試劑之獲取來源、腫瘤細胞株之獲取來源、使用培養基、細胞播種數顯示於下表。

【0929】[表116]

試劑	獲取來源
胎牛血清(FBS)	Biological Industries
RPMI-1640培養基	GIBCO
鳥地西他濱	AdooQ Bioscience
RG7388	ChemScene

【0930】[表117]

腫瘤細胞株 (由來)	細胞株之獲取來源	培養基	每1孔之播種細胞數 (個)
MOLM-13 (人類AML株)	DSMZ	含有 10%FBS 之 RPMI-1640培養基	100

【0931】細胞是以100 μ L/孔來播種到96孔培養盤(NUNC)。將播種好細胞之盤在已設定為37℃、5% CO2的培養器內培養。播種當日，將已混合各種濃度組合之聯

苯化合物與其他具有抗腫瘤效果之化合物的藥液添加至細胞。詳細來說，使用含有10% FBS之RPMI-1640培養基，針對聯苯化合物(實施例化合物37、166、177、273)是調製8階段的系列稀釋液(包含0nM)，針對其他具有抗腫瘤效果之化合物亦是調製8階段之系列稀釋液(包含0nM)。下表顯示各藥劑之最高濃度(以最終濃度表示)及公比。

【0932】關於系列稀釋液之製作以後的作業，是與試驗例5相同。

【0933】 [表118]

其他具有抗腫瘤效果之化合物			聯苯化合物			腫瘤細胞株
名稱	最大濃度(nM)	公比	名稱	最大濃度(nM)	公比	
RG7388	15	1.5	實施例化合物 37	50	2	MOLM-13
			實施例化合物 166	5	2	
			實施例化合物 177	1	2	
			實施例化合物 273	1	2	
烏地西他濱	10	2	實施例化合物 37	100	2	MOLM-13
			實施例化合物 166	10	2	
			實施例化合物 177	3	2	
			實施例化合物 273	3	2	

【0934】針對藥劑之併用所產生之效果增強，是依記載於習知文獻(Trends Pharmacol.Sci., 4, 450-454, 1983, Pharmacol Rev., 58(3), 621-81, 2006)之方法為準來評價。

具體的方法及併用效果之判定方法是與試驗例4相同。

【0935】結果顯示於下表。

【0936】[表119]

其他抗腫瘤劑：RG7388、細胞株：MOLM-13				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
3.13	2.63	0.373	0.683	1：0.842
6.25	5.27	0.801	0.465	1：0.843

【0937】[表120]

其他抗腫瘤劑：RG7388、細胞株：MOLM-13				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.156	1.32	0.244	0.605	1：8.46
0.313	2.63	0.572	0.553	1：8.4
0.625	5.26	0.927	0.320	1：8.42

【0938】[表121]

其他抗腫瘤劑：RG7388、細胞株：MOLM-13				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.125	2.63	0.797	0.209	1：21

【0939】[表122]

其他抗腫瘤劑：RG7388、細胞株：MOLM-13				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.0625	2.63	0.477	0.712	1：42.1

【0940】[表123]

其他抗腫瘤劑：鳥地西他濱、細胞株：MOLM-13				
實施例化合物 37 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 37：其 他抗腫瘤劑)
1.56	2.5	0.290	0.872	1：1.6
1.56	5	0.734	0.807	1：3.2
3.13	2.5	0.648	0.520	1：0.8
3.13	5	0.749	0.810	1：1.6
3.13	10	0.992	0.452	1：3.2
6.25	1.25	0.592	0.425	1：0.2
6.25	2.5	0.706	0.526	1：0.4
6.25	5	0.833	0.705	1：0.8
6.25	10	0.995	0.388	1：1.6
12.5	1.25	0.680	0.475	1：0.1
12.5	2.5	0.969	0.201	1：0.2
12.5	5	0.987	0.275	1：0.4
12.5	10	0.998	0.288	1：0.8
25	2.5	0.898	0.415	1：0.1
25	5	0.997	0.169	1：0.2
25	10	0.993	0.443	1：0.4
50	1.25	0.899	0.426	1：0.025
50	2.5	0.968	0.277	1：0.05
50	5	0.963	0.488	1：0.1
100	1.25	0.969	0.280	1：0.0125
100	2.5	0.997	0.105	1：0.025
100	5	0.999	0.123	1：0.05

【0941】[表124]

其他抗腫瘤劑：鳥地西他濱、細胞株：MOLM-13				
實施例化合物 166 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 166：其 他抗腫瘤劑)
0.156	2.5	0.543	0.786	1：16
0.156	5	0.829	0.311	1：32
0.313	5	0.870	0.227	1：16
0.313	10	0.985	0.037	1：32
0.625	1.25	0.519	0.892	1：2
0.625	2.5	0.729	0.412	1：4
0.625	5	0.931	0.111	1：8
0.625	10	0.992	0.019	1：16
1.25	1.25	0.750	0.349	1：1
1.25	2.5	0.935	0.068	1：2

1.25	5	0.950	0.083	1 : 4
1.25	10	0.999	0.002	1 : 8
2.5	0.625	0.679	0.848	1 : 0.25
2.5	1.25	0.702	0.806	1 : 0.5
2.5	2.5	0.964	0.041	1 : 1
2.5	5	0.981	0.030	1 : 2
2.5	10	0.998	0.004	1 : 4
5	0.625	0.785	0.720	1 : 0.125
5	1.25	0.955	0.063	1 : 0.25
5	2.5	0.937	0.127	1 : 0.5
5	5	0.991	0.014	1 : 1
5	10	0.999	0.002	1 : 2
10	1.25	0.962	0.087	1 : 0.125
10	2.5	0.996	0.005	1 : 0.25
10	5	0.991	0.019	1 : 0.5

【0942】[表125]

其他抗腫瘤劑：烏地西他濱、細胞株：MOLM-13				
實施例化合物 177 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 177：其 他抗腫瘤劑)
0.0469	2.5	0.555	0.602	1 : 53.3
0.0469	5	0.735	0.518	1 : 107
0.0934	2.5	0.611	0.549	1 : 26.8
0.0934	5	0.836	0.308	1 : 53.5
0.0934	10	0.980	0.065	1 : 107
0.188	0.625	0.395	0.895	1 : 3.32
0.188	1.25	0.542	0.631	1 : 6.65
0.188	2.5	0.690	0.486	1 : 13.3
0.188	5	0.961	0.075	1 : 26.6
0.188	10	0.998	0.007	1 : 53.2
0.375	1.25	0.679	0.553	1 : 3.33
0.375	2.5	0.928	0.119	1 : 6.67
0.375	5	0.990	0.024	1 : 13.3
0.375	10	0.999	0.004	1 : 26.7
0.75	2.5	0.991	0.022	1 : 3.33
0.75	5	0.990	0.032	1 : 6.67
1.5	1.25	0.880	0.500	1 : 0.833
1.5	2.5	0.879	0.552	1 : 1.67
3	2.5	0.950	0.384	1 : 0.833

【0943】 [表126]

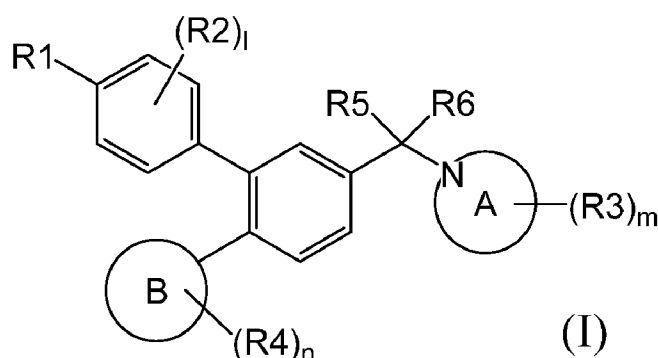
其他抗腫瘤劑：鳥地西他濱、細胞株：MOLM-13				
實施例化合物 273 (nM)	其他抗腫瘤劑 (nM)	Fa	CI	併用 ratio (實施例化合物 273：其 他抗腫瘤劑)
0.0469	5	0.854	0.806	1：107
0.0934	5	0.910	0.492	1：53.3
0.0934	10	0.987	0.157	1：107
0.188	1.25	0.631	0.809	1：6.67
0.188	2.5	0.936	0.180	1：13.3
0.188	5	0.972	0.161	1：26.7
0.188	10	0.999	0.015	1：53.3
0.375	0.156	0.576	0.684	1：0.417
0.375	0.313	0.712	0.321	1：0.833
0.375	0.625	0.701	0.460	1：1.67
0.375	1.25	0.653	0.895	1：3.33
0.375	2.5	0.838	0.506	1：6.67
0.375	5	0.976	0.140	1：13.3
0.375	10	0.998	0.028	1：26.7
0.75	0.156	0.665	0.683	1：0.208
0.75	0.313	0.794	0.271	1：0.417
0.75	0.625	0.745	0.506	1：0.833
0.75	1.25	0.727	0.780	1：1.67
0.75	2.5	0.897	0.327	1：3.33
0.75	5	0.973	0.158	1：6.67
0.75	10	0.999	0.015	1：13.3
1.5	2.5	0.964	0.115	1：1.67
1.5	5	0.994	0.039	1：3.33
3	2.5	0.958	0.154	1：0.833
3	5	0.993	0.046	1：1.67
3	10	0.999	0.015	1：3.33

【0944】 從該結果顯示出，聯苯化合物透過與人類MDM2(HDM2)抑制劑之RG7388、或DNA甲基化抑制劑之鳥地西他濱併用，抗腫瘤效果會協同的增強。

【0945】 如上，通式(I)表示的聯苯化合物在與各種其他抗腫瘤劑組合時，顯示出使抗腫瘤效果增強的效果。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽之用途，係用以製造一在癌症患者上用以治療及/或預防腫瘤之醫藥，且該聯苯化合物或其鹽是與其他抗腫瘤劑同時、逐次、或隔著間隔來投予至該癌症患者：



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R1表示硝基或氰基，

R2表示鹵素原子，

R3表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代

基的C1-C8烷基、亦可具有取代基的C2-C6烯基、亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、亦可具有取代基的C3-C7環烷基、單或二(C1-C6烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少1個R₄為具有取代基的C1-C8烷基、具有取代基的C2-C6烯基、具有取代基的C1-C6烷氧基、具有取代基的C3-C7環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6烷氧基、羥基、亦可具有羥基作為取代基之C1-C6烷基、單環且為5~10員環的不飽和羥基、亦可具有C1-C6烷基或是單環且為5~10員環的不飽和羥基作為取代基之胺甲醯基、(C2-C7醯基)氧基、亦可具有C1-C6烷基或C2-C7醯基作為取代基之胺基、亦可具有羥基作為取代基之C3-C7環烷基，或(C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)基團，當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異，

R₅及R₆相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基，又或者亦可R₅與R₆一起形成側氧基或硫酮基，

當R₅及R₆相同或相異，表示氫原子或C1-C6烷基時，R₅、R₆中之至少1者為氫原子，

l表示0~2之整數，

m表示0~2之整數，

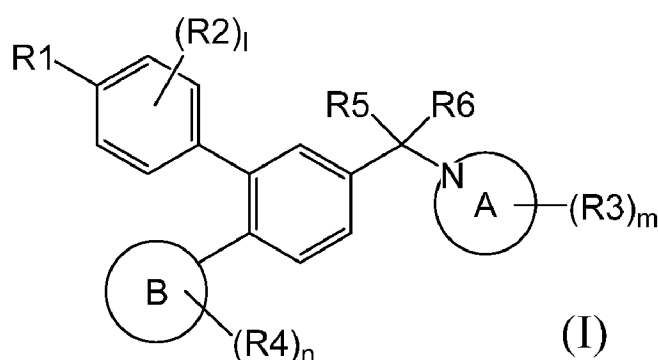
n表示0~5之整數，

當l為2時，2個R₂可相同亦可相異，

當m為2時，2個R₃可相同亦可相異，

當 n 為2~5時，2~5個 R_4 可相同亦可相異]。

【第2項】 一種下述通式(I)表示的聯苯化合物或其鹽之用途，係用以製造一在癌症患者上用以治療及/或預防腫瘤之抗腫瘤效果增強劑，且該聯苯化合物或其鹽是與其他抗腫瘤劑同時、逐次、或隔著間隔來投予至該癌症患者：



[式中，

環A表示單環、橋聯環或螺環的4~14員環之含氮飽和雜環基，其具有1~3個氮原子、0~1個硫原子及0~2個氧原子來作為雜原子，

環B表示單環或二環的5~14員環之不飽和烴基；或是單環或二環的5~14員環之不飽和雜環基，其亦可經側氧基取代，且具有0~4個氮原子、0~2個硫原子及0~3個氧原子來作為雜原子，並具有至少1個之氮原子、硫原子及氧原子中任一者，

R_1 表示硝基或氰基，

R_2 表示鹵素原子，

R_3 表示胺基、單或二(C1-C6烷基)胺基、(C3-C7環烷基)胺基，或C1-C6烷基，

R4 表示鹵素原子、硝基、氰基、羧基、亦可具有取代基的 C1-C8 烷基、亦可具有取代基的 C2-C6 烯基、亦可具有取代基的 C1-C6 烷氧基、亦可具有取代基的 C3-C7 環烷基、單或二(C1-C6 烷基)胺基，或亦可具有取代基的胺甲醯基，

當至少 1 個 R4 為具有取代基的 C1-C8 烷基、具有取代基的 C2-C6 烯基、具有取代基的 C1-C6 烷氧基、具有取代基的 C3-C7 環烷基或具有取代基的胺甲醯基時，該取代基表示鹵素原子、羧基、C1-C6 烷氧基、羥基、亦可具有羥基作為取代基之 C1-C6 烷基、單環且為 5~10 員環的不飽和羥基、亦可具有 C1-C6 烷基或是單環且為 5~10 員環的不飽和羥基作為取代基之胺甲醯基、(C2-C7 醯基)氧基、亦可具有 C1-C6 烷基或 C2-C7 醯基作為取代基之胺基、亦可具有羥基作為取代基之 C3-C7 環烷基，或 (C1-C6 烷氧基)(C1-C6 烷基)基團，當該取代基存在有複數個時，其等可相同亦可相異，

R5 及 R6 相同或相異，表示氫原子或 C1-C6 烷基，又或者亦可 R5 與 R6 一起形成側氧基或硫酮基，

當 R5 及 R6 相同或相異，表示氫原子或 C1-C6 烷基時，R5、R6 中之至少 1 者為氫原子，

l 表示 0~2 之整數，

m 表示 0~2 之整數，

n 表示 0~5 之整數，

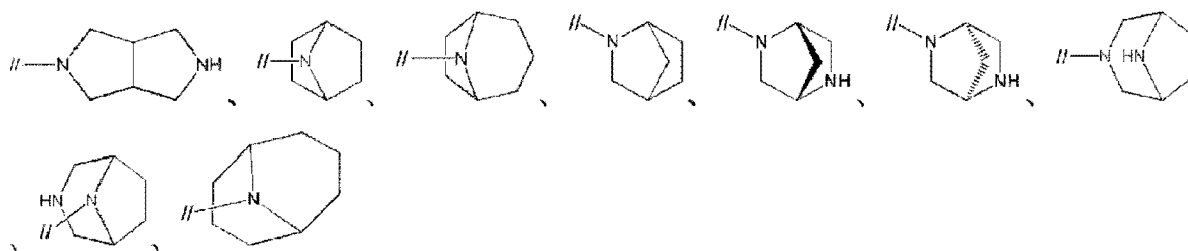
當 l 為 2 時，2 個 R2 可相同亦可相異，

當 m 為 2 時，2 個 R_3 可相同亦可相異，

當 n 為 2~5 時，2~5 個 R_4 可相同亦可相異]。

【第3項】 如請求項1或2之用途，其中聯苯化合物在通式(I)中滿足下述條件：

環 A 為吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吡啶基 (azepanyl)、二吡啶基(diazepanyl)、



、2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、3,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[3.5]壬基、3,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,8-二氮雜螺[4.4]壬基、3,8-二氮雜螺[4.5]癸基，或9-氧雜-二氮雜螺[3.5]壬基，

環 B 為苯基、萘基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、吡啶啉基、2-側氧基-吡啶啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、呋喃基、2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基、1,3-二氫異苯并呋喃基、二氫苯并氧氮雜芑基(dihydrobenzoxaziny)、苯并二噁啉基(benzodioxolyl)、二氫苯并二噁啉基(dihydrobenzodioxiny)，或2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑基，

R_1 為硝基或氰基，

R2 為氟原子，

該 R2 在苯基上相對於 R1 存在於鄰位，

R3 為胺基、甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基、二甲基胺基、環丁基胺基，或甲基；當 R3 存在有複數個時，該等 R3 可相同亦可相異，

R4 為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、胺基乙基、羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基、羥基二甲基乙基、羥基甲基丙基、羥基甲基丁基、羥基乙基丁基、羧基甲基、胺甲醯基甲基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、乙醯基胺基乙基、甲氧基乙基、羥基環丙基甲基、羥基環丙基乙基、羥基環丁基甲基、甲基羰基氧基乙基、異丁烯基、甲氧基、羥基丙氧基、環丙基、羥基甲基環丙基、甲氧基甲基環丙基、羥基環丙基環丙基、苯基胺甲醯基環丙基、苯甲基氧基、二甲基胺基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基，或二甲基胺甲醯基；當 R4 存在有複數個時，該等 R4 可相同亦可相異，

R5 及 R6 相同或相異，表示氫原子或 C1-C6 烷基，又或者亦可 R5 與 R6 一起形成側氧基或硫酮基，

當 R5 及 R6 相同或相異，表示氫原子或 C1-C6 烷基時，R5、R6 中之至少 1 者為氫原子，

n 表示 0~3 之整數，

當 n 為 2~3 時，2~3 個 R4 可相同亦可相異。

【第 4 項】 如請求項 1 或 2 之用途，其中聯苯化合物

係選自於以下(1)~(7)者：

(1)4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈、

(2)4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈、

(3)5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-B、

(4)5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-B、

(5)5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X、

(6)5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X、

(7)5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)甲基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲

腈-異構物-X。

【第5項】 如請求項3之用途，其中聯苯化合物係選自於以下(1)~(7)者：

(1)4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈、

(2)4-[5-[(3-內)-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈、

(3)5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'',3-二氟-4''-(2-羥基-2-甲基丙基)-[1,1':2',1''-聯三苯]-4-甲腈-異構物-B、

(4)5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-B、

(5)5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(1-(2-乙基-2-羥基丁基)-6,7-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X、

(6)5'-((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-2'-(7-溴-6-氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X、

(7)5'-((((1S,2S,4R)-rel-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]

庚烷-7-基)甲基)-2'-(6,7-二氟-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-氟-[1,1'-聯苯]-4-甲腈-異構物-X。

【第6項】 如請求項1或2之用途，其中其他抗腫瘤劑為選自於代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、分子標的藥、鉑系藥劑、及植物生物鹼藥劑中之至少1種以上。

【第7項】 如請求項3之用途，其中其他抗腫瘤劑為選自於代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、分子標的藥、鉑系藥劑、及植物生物鹼藥劑中之至少1種以上。

【第8項】 如請求項4之用途，其中其他抗腫瘤劑為選自於代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、分子標的藥、鉑系藥劑、及植物生物鹼藥劑中之至少1種以上。

【第9項】 如請求項1或2之用途，其中其他抗腫瘤劑為選自於阿糖胞苷、氮雜胞苷、地西他濱、烏地西他濱、道諾黴素、維A酸(ATRA)、RG7388、卡鉑、順鉑、紫杉醇、愛萊諾迪肯(SN-38)、及依託泊苷中之至少1種以上。

【第10項】 如請求項3之用途，其中其他抗腫瘤劑為選自於阿糖胞苷、氮雜胞苷、地西他濱、烏地西他濱、道諾黴素、維A酸(ATRA)、RG7388、卡鉑、順鉑、紫杉醇、愛萊諾迪肯(SN-38)、及依託泊苷中之至少1種以上。

【第11項】 如請求項4之用途，其中其他抗腫瘤劑為選自於阿糖胞苷、氮雜胞苷、地西他濱、烏地西他濱、道諾黴素、維A酸(ATRA)、RG7388、卡鉑、順鉑、紫杉

第 110112160 號專利申請案申請專利範圍替換本 修正日期：111 年 3 月 30 日

醇、愛萊諾迪肯(SN-38)、及依託泊苷中之至少1種以上。