



(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 I815954 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：108130415

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/10 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

C07D471/08 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

A61K31/439 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61K45/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/08/27 日本

2018-158315

(71)申請人：日商住友製藥股份有限公司 (日本) SUMITOMO PHARMA CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：上岡正兒 KAMIOKA, SEIJI (JP)；坂仁志 BAN, HITOSHI (JP)；島田尚明 SHIMADA, NAOAKI (JP)；広瀬亘 HIROSE, WATARU (JP)；荒川晶彦 ARAKAWA, AKIHIKO (JP)；山崎一人 YAMAZAKI, KAZUTO (JP)；日良健次郎 HIRA, KENJIRO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201823249A

TW 201825486A

WO 2017/214367A1

WO 2018/050686A1

審查人員：蔡榮哲

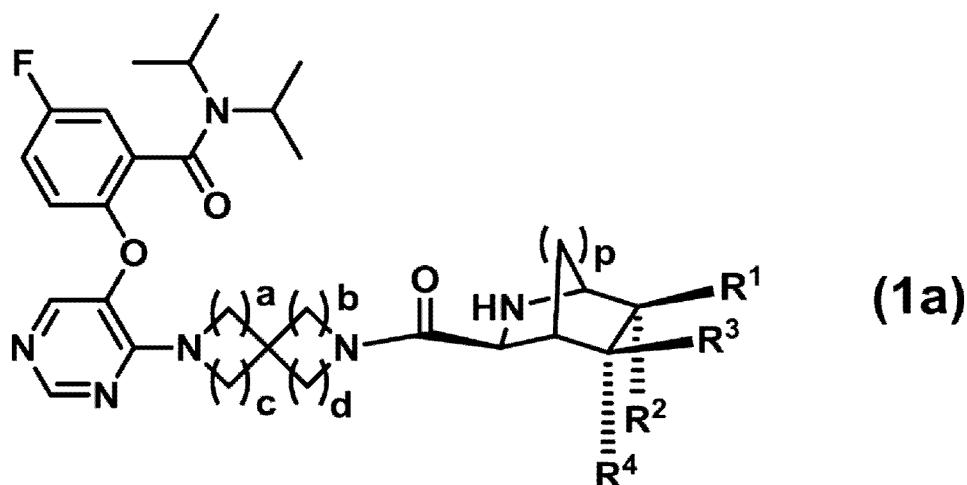
申請專利範圍項數：60 項 圖式數：5 共 184 頁

(54)名稱

光學活性氮雜雙環衍生物

(57)摘要

本發明係關於一種式(1a)[式中，p 表示 1 或 2， $R^1 \sim R^4$ 表示氫原子等，a ~ d 表示 1 或 2]所表示之化合物或其製藥學上容許之鹽，其藉由抑制融合有作為引起 MLL 白血病之代表性之融合拍檔基因的 AF4、AF9 等之 MLL 融合蛋白與 menin 之結合而發揮抗癌作用。



CC(C)N(C(C)C)C(=O)c1ccc(OC2=CN=CN=C2N3CC(C)CC(C)CC3)cc1F

(1a)

(1a)



公告本

I815954

【發明摘要】

【中文發明名稱】

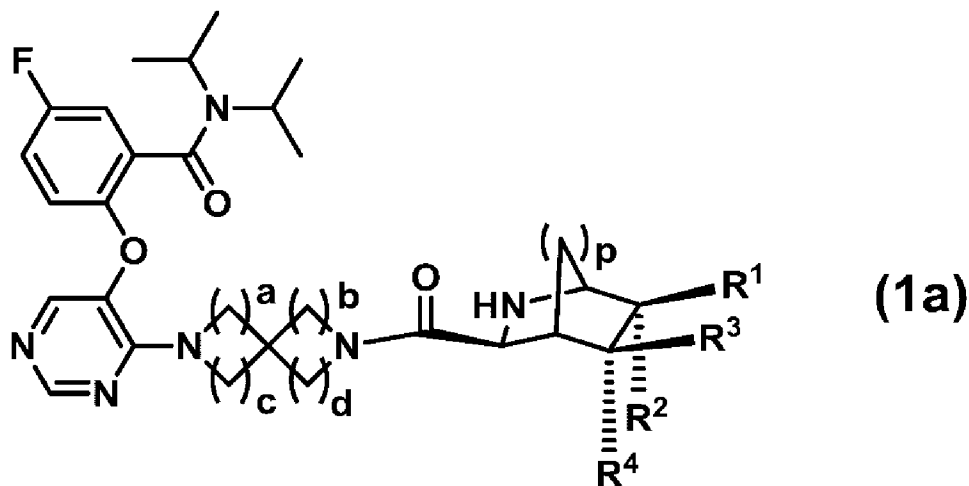
光學活性氮雜雙環衍生物

【英文發明名稱】

CHIRAL AZABICYCLYL COMPOUND DERIVATIVE

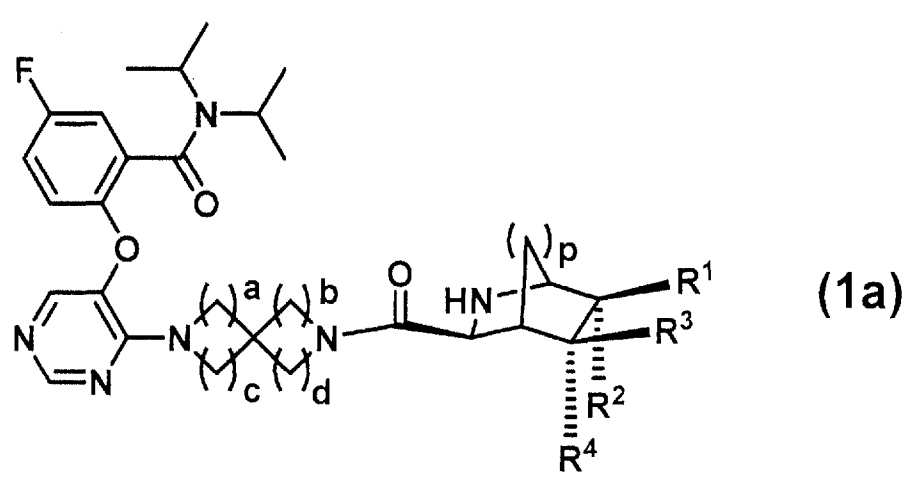
【中文】

本發明係關於一種式(1a)[式中，p表示1或2， $R^1 \sim R^4$ 表示氫原子等，a～d表示1或2]所表示之化合物或其製藥學上容許之鹽，其藉由抑制融合有作為引起MLL白血病之代表性之融合拍檔基因的AF4、AF9等之MLL融合蛋白與menin之結合而發揮抗癌作用。



【英文】

The present invention relates to a compound of formula (1a) wherein p is 1 or 2, R^1 to R^4 are hydrogen atom, etc., and a to d are 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt, which exhibits antitumor action by inhibiting the binding between MLL fusion protein with typical fusion partner gene inducing MLL leukemia (such as AF4 and AF9), and menin.



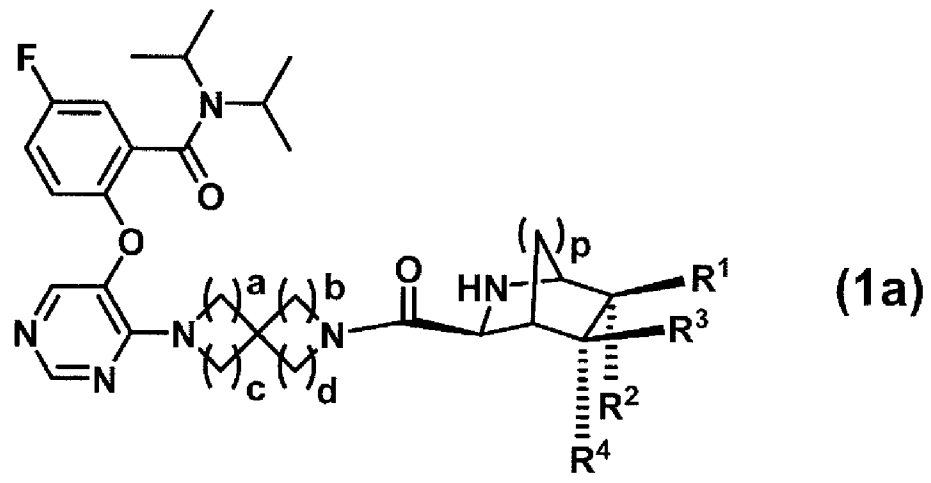
【指定代表圖】

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】

光學活性氮雜雙環衍生物

【英文發明名稱】

CHIRAL AZABICYCLYL COMPOUND DERIVATIVE

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種作為醫藥有用之光學活性氮雜雙環衍生物及其製藥學上容許之鹽以及含有該等之醫藥組合物、或含有該等組合物之和menin與MLL之結合相關之病情之治療劑或預防劑。

【先前技術】

【0002】

MLL白血病係占急性骨髓性白血病(AML)及急性淋巴性白血病(ALL)之約6-7%之疾病，美國一年約1100人被新診斷為MLL白血病。據報告，關於引起MLL白血病之主要之融合拍檔基因，AML中多為AF9、ELL、ENL、AF10及AF6等，ALL中多為AF4、ENL及AF9(非專利文獻1)。

【0003】

推測由此與融合拍檔基因融合而成之MLL融合蛋白引起未分化之造血細胞之無限制之增殖，而引起白血病(非專利文獻2)。據報告，MLL融合蛋白首先與menin結合，形成複合體。因此，期待藉由阻礙作為最初之步驟之MLL融合蛋白與menin之結合，而防止MLL融合蛋白引起之癌化(非專利文獻3)。

【0004】

據報告，前列腺癌中MLL作為雄激素訊息之活化輔助因子發揮作用。因此，期待以抑制menin與MLL融合蛋白之結合為目標之低分子抑制劑作為針對該癌症之治療劑有用(非專利文獻4)。

據報告，乳癌中menin作為雌激素訊息之活化輔助因子發揮作用。因此，期待以抑制menin與MLL融合蛋白之結合為目標之低分子抑制劑作為針對該癌症之治療劑有用(非專利文獻5)。

據報告，尤因氏肉瘤或肝癌、p53功能獲得型突變癌中menin或MLL亦對腫瘤增殖而言較為重要，期待以抑制menin與MLL融合蛋白之結合為目標之低分子抑制劑作為針對該癌症之治療劑有用(非專利文獻6)。

【0005】

迄今為止，作為以抑制menin與MLL融合蛋白之結合為目標之低分子抑制劑，揭示有專利文獻1～3。然而，作為光學活性氮雜雙環衍生物之下文所述式(1)所表示之本發明之化合物於該等中無任何揭示及提示。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻1]國際公開第2017/112768號

[專利文獻2]國際公開第2017/214367號

[專利文獻3]國際公開第2018/050686號

[非專利文獻]

【0007】

[非專利文獻1]Look A. T, Science, 278 (5340): 1059-1064 (1997)

[非專利文獻2]Yokoyama A, et al., Cell 123 (2): 207-18 (2005)

[非專利文獻3]Yokoyama A, et al., Cancer Cell. 14(1): 34-46 (2008)

[非專利文獻4]Malik, R. et al., Nature Medicine. 21(4): 344-352 (2015)

[非專利文獻5]Imacho, H et al., Breast Cancer Res Treat. 122(2): 395-407 (2010)

[非專利文獻6]Svoboda, L. K. et al., Oncotarget. 8(1): 458-471 (2017)

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0008】

本發明所欲解決之問題在於提供一種藉由抑制融合有作為引起MLL白血病之代表性之融合拍檔基因的AF4、AF9等之MLL(mixed lineage leukemia，混合系白血病)融合蛋白與menin之結合而發揮抗癌作用之化合物。更佳為提供一種除了藉由抑制menin與MLL融合蛋白之結合而發揮抗癌作用以外，還藉由抑制細胞增殖之化合物濃度與抑制hERG電流之化合物濃度具有背離幅度而可期待較高之安全性之化合物。即，本發明提供一種治療效果較高之抗腫瘤劑。

[解決問題之技術手段]

【0009】

本發明者等人進行了銳意研究，結果發現，藉由下述式(1)所表示之化合物或其製藥學上容許之鹽(以下有時亦稱為「本發明之化合物」)對menin與MLL融合蛋白之結合具有較強之抑制作用，而表現出優異之抗腫

瘤作用，從而完成本發明。

【0010】

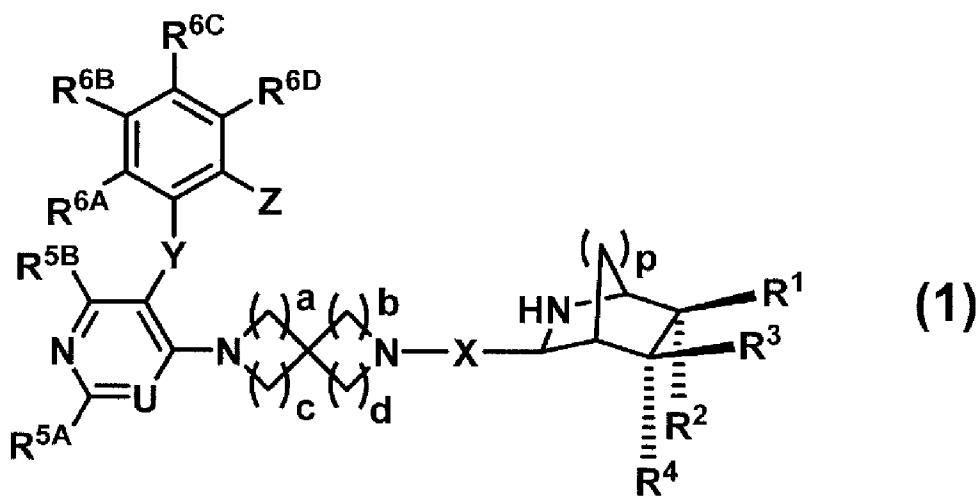
即，本發明如以下所述。

【0011】

[項1]

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1)表示：

[化1]



[式中，

p表示1或2，

R¹、R²、R³及R⁴分別獨立地表示氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、羧基、磺酸、-OR⁷、-SR⁷、-COR⁸、-CO₂R⁸、-CONR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-OCOR⁸、-OCO₂R⁸、-OCONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR¹¹COR⁸、-NR¹¹CO₂R⁸、-NR¹¹CONR⁹R¹⁰、-NR¹¹SO₂R⁸、-NR¹¹SO₂NR⁹R¹⁰、或-M-Q，或者R¹與R²及/或R³與R⁴可一起分別獨立地形成=O、=CR^{12A}R^{13A}、=N-NR^{12B}R^{13B}或=N-OR^{12B}，

M於存在複數個之情形時，分別獨立地表示可經取代之C₁₋₆伸烷基、可經取代之C₂₋₆伸烯基、可經取代之C₂₋₆伸炔基、可經取代之C₃₋₁₀伸環烷

基、可經取代之3~10員之飽和雜環基、可經取代之C₆₋₁₀伸芳基或可經取代之5~12員之伸雜芳基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立地表示氫原子、可經取代之C₃₋₁₀環烷基、可經取代之3~10員之飽和雜環基、可經取代之C₆₋₁₀芳基或可經取代之5~12員之雜芳基，

R⁷於存在複數個之情形時，分別獨立地表示氫原子、可經取代之C₁₋₆烷基、可經取代之C₂₋₆烯基、可經取代之C₂₋₆炔基、可經取代之C₃₋₁₀環烷基、可經取代之3~10員之飽和雜環基、可經取代之C₆₋₁₀芳基或可經取代之5~12員之雜芳基，

R⁸於存在複數個之情形時，分別獨立地表示C₁₋₆烷基，

R⁹、R¹⁰及R¹¹分別獨立地表示氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R⁹、R¹⁰或R¹¹之情形時，R⁹、R¹⁰或R¹¹分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R⁹及R¹⁰均為C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~8員之含氮飽和雜環，

R^{12A}及R^{13A}分別獨立地表示氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、羧基、磺酸、-COR¹⁴、-CO₂R¹⁴、-CONR¹⁵R¹⁶、-SO₂R¹⁴、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、可經取代之C₁₋₆烷基、可經取代之C₂₋₆烯基、可經取代之C₂₋₆炔基、可經取代之C₃₋₁₀環烷基、可經取代之3~10員之飽和雜環基、可經取代之C₆₋₁₀芳基或可經取代之5~12員之雜芳基，於存在複數個R^{12A}或R^{13A}之情形時，R^{12A}或R^{13A}分別可相同亦可不同，此處，於R^{12A}及R^{13A}均為可經取代之C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3~8員之飽和碳環，

R^{12B}及R^{13B}分別獨立地表示氫原子、可經取代之C₁₋₆烷基、可經取代之C₂₋₆烯基、可經取代之C₂₋₆炔基、可經取代之C₃₋₁₀環烷基、可經取代之3

～10員之飽和雜環基、可經取代之 C_{6-10} 芳基或可經取代之5～12員之雜芳基，於存在複數個 R^{12B} 或 R^{13B} 之情形時， R^{12B} 或 R^{13B} 分別可相同亦可不同，此處，於 R^{12B} 及 R^{13B} 均為可經取代之 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3～8員之含氮飽和雜環，

R^{14} 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 烷基，

R^{15} 及 R^{16} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{15} 或 R^{16} 之情形時， R^{15} 或 R^{16} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{15} 及 R^{16} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3～8員之含氮飽和雜環，

X表示-C(O)-或 C_{1-6} 伸烷基，

a、b、c及d分別獨立地表示1或2，

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 及 R^{6D} 分別獨立地表示氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、羧基、磺酸、-OR¹⁷、-SR¹⁷、-COR¹⁸、-CO₂R¹⁸、-CONR¹⁹R²⁰、-SO₂R¹⁸、-SO₂NR¹⁹R²⁰、-OCOR¹⁸、-OCO₂R¹⁸、-OCONR¹⁹R²⁰、-NR¹⁹R²⁰、-NR²¹COR¹⁸、-NR²¹CO₂R¹⁸、-NR²¹CONR¹⁹R²⁰、-NR²¹SO₂R¹⁸、-NR²¹SO₂NR¹⁹R²⁰、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{2-6} 烯基或可經取代之 C_{2-6} 炔基，

R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 或 R^{21} 之情形時， R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 或 R^{21} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{19} 及 R^{20} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3～8員之含氮飽和雜環，

R^{18} 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 烷基，

U表示CR²²或氮原子，

R^{22} 表示氫原子、鹵素原子、 C_{1-3} 烷基(該烷基可經選自氟原子、 $-OR^{23}$ 及 $-NR^{23}R^{24}$ 中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{26}R^{27}$ 或氰基，

R^{23} 及 R^{24} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{23} 或 R^{24} 之情形時， R^{23} 或 R^{24} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{23} 及 R^{24} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~8員之含氮飽和雜環，

R^{25} 表示 C_{1-6} 烷基，

R^{26} 及 R^{27} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{26} 及 R^{27} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~8員之含氮飽和雜環，

Y表示 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^{28}R^{29}-$ 、 $-NR^{28}-$ ，

R^{28} 及 R^{29} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，

Z表示氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、羧基、磺酸、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-COR^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CONR^{32}R^{33}$ 、 $-SO_2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-OCOR^{31}$ 、 $-OCO_2R^{31}$ 、 $-OCONR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}COR^{31}$ 、 $-NR^{34}CO_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}CONR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}SO_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}SO_2NR^{32}R^{33}$ 、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之 C_{2-6} 炔基、可經取代之 C_{3-10} 環烷基、可經取代之3~10員之飽和雜環基、可經取代之 C_{6-10} 芳基或可經取代之5~12員之雜芳基，

R^{30} 、 R^{32} 、 R^{33} 及 R^{34} 分別獨立地表示氫原子、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子及羥基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)或 C_{3-10} 環烷基，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{32} 及 R^{33} 均為

C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3～8員之含氮飽和雜環，

R³¹表示可經選自由氟原子、氯原子、溴原子及羥基所組成之群中之相同或不同之1～5個取代基取代之C₁₋₆烷基]。

【0012】

[項2]

如項1所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R¹、R²、R³及R⁴分別獨立為氫原子、鹵素原子、-OR⁷或-M-Q，或者R¹與R²及/或R³與R⁴可一起分別獨立地形成=O或=CR^{12A}R^{13A}，

R^{12A}及R^{13A}分別獨立為氫原子、鹵素原子、氰基、可經取代之C₁₋₆烷基、可經取代之C₂₋₆烯基、可經取代之C₂₋₆炔基、可經取代之C₃₋₁₀環烷基、可經取代之3～10員之飽和雜環基、可經取代之C₆₋₁₀芳基或可經取代之5～12員之雜芳基，於存在複數個R^{12A}或R^{13A}之情形時，R^{12A}或R^{13A}分別可相同亦可不同，此處，於R^{12A}及R^{13A}均為可經取代之C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3～8員之飽和碳環。

【0013】

[項3]

如項1或2所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M、Q、Z、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R⁷、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}及R^{13B}中之可經取代之C₁₋₆伸烷基、可經取代之C₂₋₆伸烯基、可經取代之C₂₋₆伸炔基、可經取代之C₃₋₁₀伸環烷基、可經取代之3～10員之飽和雜環基、可經取代之C₆₋₁₀伸芳基、可經取代之5～12員之伸雜芳基、可經取代之C₁₋₆烷基、可經取代之C₂₋₆烯基、可經取代之C₂₋₆炔基、可經取代之C₃₋₁₀環烷基、可經取代

之C₆₋₁₀芳基及可經取代之5～12員之雜芳基可經選自由

- (1) 鹵素原子、
- (2) 羥基、
- (3) C₆₋₁₀芳基、
- (4) 5～12員之雜芳基、
- (5) C₁₋₆烷基、
- (6) C₂₋₆烯基、
- (7) C₂₋₆炔基、
- (8) C₁₋₆烷氧基、
- (9) C₃₋₁₀環烷基、
- (10) 3～10員之飽和雜環基、
- (11) 羧基、
- (12) -COR^{35A}、
- (13) -CO₂R^{35A}、
- (14) -CONR^{36A}R^{37A}、
- (15) -NR^{36A}R^{37A}、
- (16) -NR^{36A}COR^{35A}、
- (17) -NR^{36A}SO₂R^{35A}、
- (18) -SO₂R^{35A}、
- (19) -SO₂NR^{36A}R^{37A}、
- (20) 磺酸、
- (21) 磷酸、
- (22) 氰基、及

(23)硝基

所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代，

此處，上述(3) C_{6-10} 芳基、(4)5~12員之雜芳基、(5) C_{1-6} 烷基、(6) C_{2-6} 烯基、(7) C_{2-6} 炔基、(8) C_{1-6} 烷氧基、(9) C_{3-10} 環烷基及(10)3~10員之飽和雜環基所示之基可經選自由

- (a)鹵素原子、
- (b)羥基、
- (c) C_{6-10} 芳基、
- (d)5~10員之雜芳基、
- (e) C_{1-6} 烷基、
- (f) C_{2-6} 烯基、
- (g) C_{2-6} 炔基、
- (h) C_{1-6} 烷氧基、
- (i) C_{3-10} 環烷基、
- (j)3~10員之飽和雜環基、
- (k)羧基、
- (l)-COR^{35B}、
- (m)-CO₂R^{35B}、
- (n)-CONR^{36B}R^{37B}、
- (o)-NR^{36B}R^{37B}、
- (p)-NR^{36B}COR^{35B}、
- (q)-NR^{36B}SO₂R^{35B}、
- (r)-SO₂R^{35B}、

(s)-SO₂NR^{36B}R^{37B}、

(t)磺酸、

(u)磷酸、

(v)氰基、及

(w)硝基

所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立地表示C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立地表示氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36A}及R^{37A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~8員之含氮飽和雜環，

R^{35B}於存在複數個之情形時，分別獨立地表示C₁₋₆烷基，

R^{36B}及R^{37B}分別獨立地表示氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36B}或R^{37B}之情形時，R^{36B}或R^{37B}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36B}及R^{37B}均為C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~8員之含氮飽和雜環。

【0014】

[項4]

如項1至3中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M、Q、Z、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R⁷、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}及R^{13B}中之可經取代之C₁₋₆伸烷基、可經取代之C₂₋₆伸烯基、可經取代之C₂₋₆伸炔基、可經取代之C₃₋₁₀伸環烷基、可經取代之3~10員之飽和雜環基、可經取代之C₆₋₁₀伸芳基、可經取代之5~12員之伸雜芳基、可經取代之C₁₋

烷基、可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之 C_{2-6} 炔基、可經取代之 C_{3-10} 環烷基、可經取代之 C_{6-10} 芳基及可經取代之5～12員之雜芳基可經選自由

- (1) 鹵素原子、
- (2) 羥基、
- (3) 苯基、
- (4) 5～6員之雜芳基、
- (5) 可經1～3個羥基取代之 C_{1-6} 烷基、
- (6) C_{2-6} 炔基、
- (7) C_{1-6} 烷氧基、
- (8) C_{3-7} 環烷基、
- (9) 3～7員之飽和雜環基、
- (10) $-COR^{35A}$ 、
- (11) $-CO_2R^{35A}$ 、
- (12) $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、
- (13) $-NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (14) $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、
- (15) $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、
- (16) $-SO_2R^{35A}$ 、
- (17) $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (18) 氰基、及
- (19) 硝基

所組成之群中之相同或不同之1～5個取代基取代，
 R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3～6員之含氮飽和雜環。

【0015】

[項5]

如項1至4中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中X為-C(O)-，

Y為-O-。

【0016】

[項6]

如項1至5中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子。

【0017】

[項7]

如項1至6中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中U為 CR^{22} 或氮原子，

R^{22} 為- CF_3 或氰基。

【0018】

[項8]

如項1至7中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中U為氮原子。

【0019】

[項9]

如項1至8中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Z為-CONR³²R³³、3～6員之飽和雜環基(該飽和雜環基可經選自C₁₋₃烷基或C₃₋₆環烷基中之相同或不同之1～3個取代基取代)、苯基(該苯基可經選自氰基、可經1～3個羥基取代之C₁₋₃烷基及C₃₋₆環烷基中之相同或不同之1～3個取代基取代)、或可經1～3個C₁₋₃烷基取代之5～6員之雜芳基，

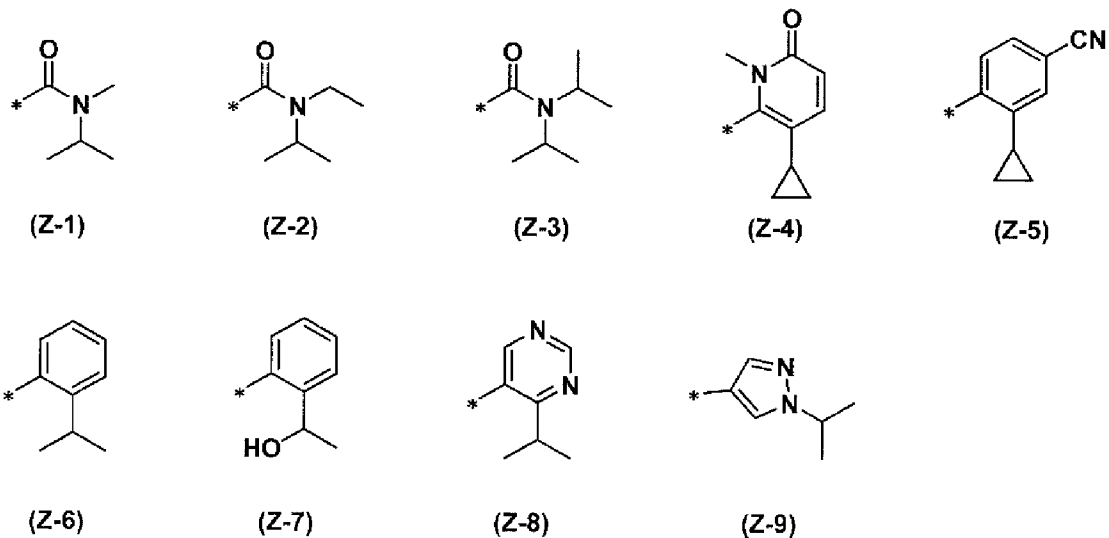
R³²及R³³分別獨立為氫原子或C₁₋₃烷基，此處，於與同一氮原子鍵結之R³²及R³³均為C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3～6員之含氮飽和雜環。

【0020】

[項10]

如項1至9中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Z為下述式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)：

[化2]



[式中，*表示與芳香環之鍵結位置]。

【0021】

[項11]

項10所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Z為(Z-3)。

【0022】

[項12]

如項1至11中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、C₂₋₆伸烯基、C₂₋₆伸炔基、C₃₋₁₀伸環烷基、3~10員之飽和雜環基、C₆₋₁₀伸芳基或5~12員之伸雜芳基(該伸烯基、該伸炔基、該伸環烷基、該飽和雜環基、該伸芳基及該伸雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為氫原子、C₃₋₁₀環烷基、3~10員之飽和雜環基、C₆₋₁₀芳基或5~12員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，

R⁷於存在複數個之情形時，分別獨立為氫原子、C₁₋₆烷基(該烷基可

經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、苯基、5~6員之雜芳基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、3~7員之飽和雜環基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該烯基、該炔基、該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，

R^{12A} 及 R^{13A} 分別獨立為氫原子、鹵素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該烯基、該炔基、該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，於存在複數個 R^{12A} 或 R^{13A} 之情形時， R^{12A} 或 R^{13A} 分別可相同亦可不同，此處，於 R^{12A} 及 R^{13A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3~8員之飽和碳環，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 烷基，

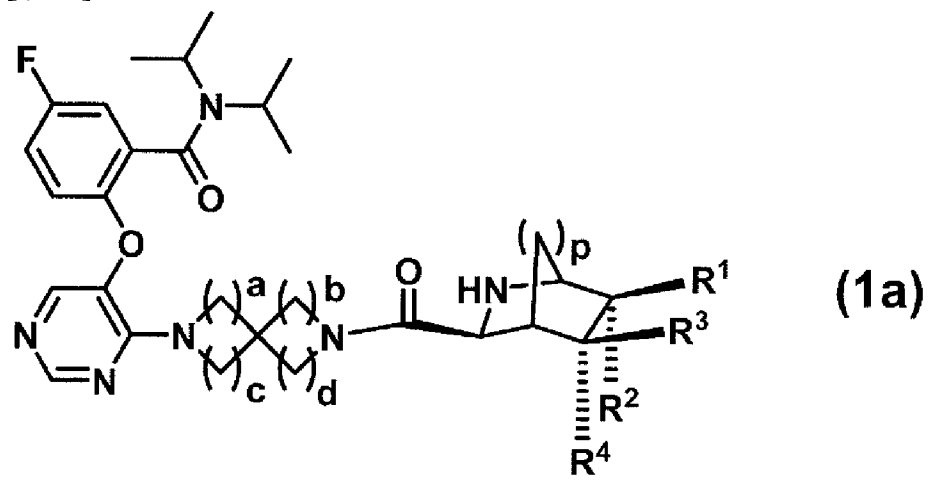
R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~8員之含氮飽和雜環。

【0023】

[項13]

如項1所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1a)表示：

[化3]



[式中，

p表示1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立地表示氫原子、鹵素原子、 $-OR^7$ 、或 $-M-$ Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成 $=O$ 或 $=CR^{12A}R^{13A}$ ，

M 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取

代基取代)、 C_{2-6} 伸烯基、 C_{2-6} 伸炔基、 C_{3-10} 伸環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 伸芳基或5~12員之伸雜芳基(該伸烯基、該伸炔基、該伸環烷基、該飽和雜環基、該伸芳基及該伸雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立地表示氫原子、 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，

R^7 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示氫原子、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、苯基、5~6員之雜芳基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、3~7員之飽和雜環基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該烯基、該炔基、該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組

成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，

R^{12A} 及 R^{13A} 分別獨立地表示氫原子、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該烯基、該炔基、該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，於存在複數個 R^{12A} 或 R^{13A} 之情形時， R^{12A} 或 R^{13A} 分別可相同亦可不同，此處，於 R^{12A} 及 R^{13A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3~8員之飽和碳環，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環，

a、b、c及d分別獨立地表示1或2]。

【0024】

[項14]

如項1至13中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-6} 伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原

子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環。

【0025】

[項15]

如項1至14中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環。

【0026】

[項16]

如項1至15中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^7 於存在複數個之情形時，分別獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、苯基、 C_{3-7} 環烷基及3~7員之飽和雜環基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基(該環烷基及該飽和雜環基可分別獨立地經選自由氟原子及 C_{1-3} 烷基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子及 C_{1-3} 烷基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)。

【0027】

[項17]

如項1至16中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^7 於存在複數個之情形時，分別獨立為氫原子、可經1個苯基取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{2-6} 烯基。

【0028】

[項18]

如項1至17中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^{12A} 及 R^{13A} 分別獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該環

烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，於存在複數個 R^{12A} 或 R^{13A} 之情形時， R^{12A} 或 R^{13A} 分別可相同亦可不同，此處，於 R^{12A} 及 R^{13A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3~8員之飽和碳環，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環。

【0029】

[項19]

如項1至18中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、鹵素原子、 $-\text{OR}^7$ 、或 $-\text{M-Q}$ ，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{CR}^{12A}\text{R}^{13A}$ ，

M 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-6} 伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

Q 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和

雜環基、C₆₋₁₀芳基或5~12員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R⁷於存在複數個之情形時，分別獨立為氫原子、可經1個苯基取代之C₁₋₆烷基、或C₂₋₆烯基，

R^{12A}及R^{13A}分別獨立為氫原子、C₁₋₆烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)、C₃₋₁₀環烷基、3~10員之飽和雜環基、C₆₋₁₀芳基或5~12員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{37A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{37A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，於存在複數個R^{12A}或R^{13A}之情形時，R^{12A}或R^{13A}分別可相同亦可不同，此處，於R^{12A}及R^{13A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3~8員之飽和碳環，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立為氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36A}及R^{37A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與所鍵結之氮原子一起形成3~6員

之含氮飽和雜環，

a、b、c及d分別獨立為1或2。

【0030】

[項20]

如項1至19中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成=O或 $=CR^{12A}R^{13A}$ 。

【0031】

[項21]

如項1至20中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-3} 伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原子、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環。

【0032】

[項22]

如項1至21中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-3} 伸烷基。

【0033】

[項23]

如項1至22中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基、3～6員之飽和雜環基、苯基或5～6員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該苯基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、C₁₋₃烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～3個取代基取代)，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立為氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36A}及R^{37A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與所鍵結之氮原子一起形成3～6員之含氮飽和雜環。

【0034】

[項24]

如項1至23中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基、3～6員之飽和雜環基、苯基或5～6員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該苯基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～3個取代基取代)，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立為氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36A}及R^{37A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與所鍵結之氮原子一起形成3～6員

之含氮飽和雜環。

【0035】

[項25]

如項1至24中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)。

【0036】

[項26]

如項1至25中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R^{12A}及R^{13A}分別獨立地表示氫原子、C₁₋₆烷基(該烷基可經選自由氟原子、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)、C₃₋₁₀環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，於存在複數個R^{12A}或R^{13A}之情形時，R^{12A}或R^{13A}分別可相同亦可不同，此處，於R^{12A}及R^{13A}均為C₁₋₃烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3~6員之飽和碳環，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立為氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36A}及R^{37A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環。

【0037】

[項27]

如項1至26中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^{12A} 及 R^{13A} 分別獨立為氫原子、 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，於存在複數個 R^{12A} 及 R^{13A} 之情形時， R^{12A} 及 R^{13A} 分別可相同亦可不同，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環。

【0038】

[項28]

如項1至27中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中a及c為1，

b及d均為1或2。

【0039】

[項29]

如項1至28中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立地表示氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成=O或 $CR^{12A}R^{13A}$ ，

M於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-3} 伸烷基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{12A}及R^{13A}分別獨立為氫原子、C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，於存在複數個R^{12A}或R^{13A}之情形時，R^{12A}或R^{13A}分別可相同亦可不同，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立為氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36A}及R^{37A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環，

a及c為1，

b及d均為1或2。

【0040】

[項30]

如項1至29中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R¹、R²、R³及R⁴分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者R¹與R²及/或R³與R⁴可一起分別獨立地形成=CR^{12A}R^{13A}。

【0041】

[項31]

如項1至30中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M為亞甲基。

【0042】**[項32]**

如項1至31中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子及C₁₋₃烷基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)。

【0043】**[項33]**

如項1至32中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基。

【0044】**[項34]**

如項1至33中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R^{12A}及R^{13A}分別獨立為氫原子或C₃₋₆環烷基。

【0045】**[項35]**

如項1至34中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R^{12A}及R^{13A}為氫原子。

【0046】**[項36]**

如項1至35中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R¹、R²、R³及R⁴分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者R¹與R²及/或R³與R⁴可一起形成=CH₂，

M於存在複數個之情形時，分別獨立為亞甲基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基，

a及c為1，

b及d均為1或2。

【0047】

[項37]

如項1至36中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R¹及R²為氫原子，

R³及R⁴分別獨立為氫原子或氟原子，

但R³及R⁴不同時為氫原子。

【0048】

[項38]

如項1至36中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R¹及R²分別獨立為氫原子或-M-Q，

R³及R⁴分別獨立為氫原子或氟原子，

但R¹及R²不同時為氫原子。

【0049】

[項39]

如項1至36中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R¹為氫原子，

R²為-M-Q，

R³為氫原子，

R⁴為氫原子或氟原子。

【0050】

[項40]

如項1至36中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 為-M-Q，

R^2 為氫原子，

R^3 為氫原子或氟原子，

R^4 為氫原子。

【0051】

[項41]

如項1至36中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起形成 $=CH_2$ ，

但 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 不全部同時為氫原子。

【0052】

[項42]

如項1至36中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 及 R^2 一起為 $=CH_2$ ，

R^3 及 R^4 為氫原子。

【0053】

[項43]

如項1至36中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 及 R^2 為氫原子，

R^3 及 R^4 一起為 $=CH_2$ 。

【0054】

[項44]

如項1至43中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中a、b、c及d為1。

【0055】

[項45]

如項1至43中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中a及c為1，

b及d為2。

【0056】

[項46]

如項1至45中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1。

【0057】

[項47]

如項1至45中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為2。

【0058】

[項48]

如項1所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係選自以下之化合物：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘓啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-

基)苯甲醯胺(實施例1)、

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例3)、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例4)、

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例5)、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例6)、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例7)、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-6-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例8)、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-6-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例9)、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4S,5S)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-

2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例10)、

2-[(4-{6-[(1R,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例11)、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例12)、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例14)、

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例15)、

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例16)、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例18)、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例19)及

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例20)。

【0059】

[項49]

如項1所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係選自以下之化合物：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例1)、

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例3)、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例4)及

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例5)。

【0060】

[項50]

如項1所記載之化合物或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽，其係選自以下之化合物：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例1)、

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例3)、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例4)及

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例5)。

【0061】

[項51]

如項1所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係選自以下之化合物：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例6)、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例7)、

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺

[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例15)、

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例16)、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例18)及

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例20)。

【0062】

[項52]

如項1所記載之化合物或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽，其係選自以下之化合物：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例6)、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例7)、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲

醯胺(實施例18)及

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例20)。

【0063】

[項53]

一種2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例1)或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【0064】

[項54]

一種2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例3)或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【0065】

[項55]

一種2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例4)或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【0066】

[項56]

一種2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙

烷-2-基)苯甲醯胺(實施例5)或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【0067】

[項57]

一種5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例6)或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【0068】

[項58]

一種5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例7)或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【0069】

[項59]

一種5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例18)或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【0070】

[項60]

一種5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(實施例20)或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【0071】

[項61]

一種醫藥，其含有如項1至60中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分。

【0072】

[項62]

一種抗腫瘤劑，其含有如項1至60中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分。

【0073】

[項63]

如項62所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為急性白血病(包括MLL急性白血病、MLL部分串聯重複急性白血病、NPM(nucleophosmin，核仁磷酸蛋白)突變急性白血病、MOZ(monocytic leukemia zinc finger protein，單核細胞白血病鋅指蛋白)急性白血病、NUP(nucleoporin，核孔蛋白)98急性白血病、CALM(clathrin assembly lymphoid myeloid，網格蛋白組裝淋巴樣髓樣)急性白血病)、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓化生不良症候群、真性紅細胞增多症、惡性淋巴瘤(包括B細胞性淋巴瘤)、骨髓瘤(包括多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、肝細胞癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、絨毛上皮癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、膀胱癌、尿路上皮癌、腎癌、腎細胞癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、腎母細胞腫瘤、惡性黑色素瘤、神經胚芽細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤、軟骨肉瘤、軟組織肉瘤、或皮膚癌。

【0074】

[項64]

如項62或63所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為急性白血病(包括**MLL**急性白血病、**MLL**部分串聯重複急性白血病、**NPM**突變急性白血病、**MOZ**急性白血病、**NUP98**急性白血病、**CALM**急性白血病)、慢性骨髓性白血病、惡性淋巴瘤(包括**B**細胞性淋巴瘤)、骨髓瘤(包括多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、前列腺癌、乳癌、神經胚芽細胞瘤、尤因氏肉瘤、或肝癌。

【0075】

[項65]

如項62至64中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為**MLL**急性白血病、**MLL**部分串聯重複急性白血病、**NPM**突變急性白血病、**MOZ**急性白血病、**NUP98**急性白血病、**CALM**急性白血病、慢性骨髓性白血病、**B**細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經胚芽細胞瘤、或前列腺癌。

【0076】

[項66]

如項62至65中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為**MLL**急性白血病、**MLL**部分串聯重複急性白血病、**NPM**突變急性白血病、**MOZ**急性白血病、**NUP98**急性白血病、**CALM**急性白血病、慢性骨髓性白血病、**B**細胞性淋巴瘤、或多發性骨髓瘤。

【0077】

[項67]

如項62至66中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為**MLL**急性白血病、或**NPM**突變急性白血病。

【0078】

[項68]

如項62至67中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為伴隨HOXa基因群、或MEIS基因群之高度表現之腫瘤。

【0079】

[項69]

如項62至68中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為伴隨p53功能獲得型突變之腫瘤。

【0080】

[項70]

一種腫瘤之治療方法，其包括對需要治療之患者投予如項1至60中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽。

【0081】

[項71]

如項70所記載之方法，其中腫瘤為Menin-MLL相關之腫瘤。

【0082】

[項72]

一種如項1至60中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑。

【0083】

[項73]

如項1至60中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係用於腫瘤之治療。

【0084】

[項74]

一種醫藥組合物，其係與其他藥劑或其製藥學上容許之鹽組合而成，其包含如項1至60中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，且該其他藥劑為選自由抗腫瘤性烷化劑、抗腫瘤性代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、植物源抗腫瘤劑、抗腫瘤性鉑配位化合物、抗腫瘤性喜樹鹼衍生物、抗腫瘤性酪胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性磷脂激酶抑制劑、抗腫瘤性單株抗體、干擾素、生物反應調節劑、激素製劑、血管新生抑制劑、免疫檢查點抑制劑、表觀遺傳學相關分子抑制劑、蛋白質轉譯後修飾抑制劑、蛋白酶體抑制劑、及其他抗腫瘤劑所組成之群中之至少1種以上。

【0085】

[項75]

如項1至60中任一項所記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係與其他藥劑或其製藥學上容許之鹽併用而用於治療腫瘤者，且該其他藥劑為選自由抗腫瘤性烷化劑、抗腫瘤性代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、植物源抗腫瘤劑、抗腫瘤性鉑配位化合物、抗腫瘤性喜樹鹼衍生物、抗腫瘤性酪胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性磷脂激酶抑制劑、抗腫瘤性單株抗體、干擾素、生物反應調節劑、激素製劑、血管新生抑制劑、免疫檢查點抑制劑、表觀遺傳學相關分子抑制劑、蛋白質轉譯後修飾抑制劑、蛋白酶體抑制劑、及其他抗腫瘤劑所組成之群中之至少1種以上。

[發明之效果]

【0086】

根據本發明，提供一種包含光學活性氮雜雙環衍生物或該等之製藥學上容許之鹽的menin與MLL融合蛋白之結合抑制劑。本發明之化合物作為針對和menin與MLL之結合相關之疾病之治療藥有用，具體而言，可適用於MLL急性白血病、NPM突變急性白血病、前列腺癌、乳癌、尤因氏肉瘤、肝癌、p53功能獲得型突變癌等之患者。

【圖式簡單說明】

【0087】

圖1表示實施例21之化合物之I型結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸表示繞射角 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示計數之數(以下，圖2～圖5相同)。

圖2表示實施例22之化合物之II型結晶之粉末X射線繞射圖案。

圖3表示實施例23之化合物之III型結晶之粉末X射線繞射圖案。

圖4表示實施例24之化合物之IV型結晶之粉末X射線繞射圖案。

圖5表示實施例25之化合物之V型結晶之粉末X射線繞射圖案。

【實施方式】

【0088】

以下對本說明書中之用語進行說明。

【0089】

所謂「鹵素原子」，例如可列舉：氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子等。較佳為氟原子。

【0090】

所謂「C₁₋₆烷基」意指碳原子數為1～6之烷基，所謂「C₆烷基」意指碳原子數為6之烷基。其他數字之情形時亦相同。

【0091】

所謂「C₁₋₆烷基」意指碳原子數為1～6之直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基。作為C₁₋₆烷基，較佳可列舉「C₁₋₄烷基」，更佳可列舉「C₁₋₃烷基」。作為「C₁₋₃烷基」之具體例，例如可列舉：甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基等。作為「C₁₋₄烷基」之具體例，例如除了上述作為「C₁₋₃烷基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：丁基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基等。作為「C₁₋₆烷基」之具體例，例如除了上述作為「C₁₋₄烷基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、己基等。

【0092】

所謂「C₂₋₆烯基」意指具有碳原子數2～6個且含有1～3個雙鍵之直鏈狀或支鏈狀之不飽和烴基。作為「C₂₋₆烯基」，較佳可列舉「C₂₋₄烯基」。作為「C₂₋₄烯基」之具體例，例如可列舉：乙烯基、丙烯基、甲基丙烯基、丁烯基等。作為「C₂₋₆烯基」之具體例，例如除了上述作為「C₂₋₄烯基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：戊烯基、己烯基等。

【0093】

所謂「C₂₋₆炔基」意指具有碳原子數2～6個且含有1個三鍵之直鏈狀或支鏈狀之不飽和烴基。作為「C₂₋₆炔基」，較佳可列舉「C₂₋₄炔基」。作為「C₂₋₄炔基」之具體例，例如可列舉：丙炔基、甲基丙炔基、丁炔基等。作為「C₂₋₆炔基」之具體例，例如除了上述作為「C₂₋₄炔基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：甲基丁炔基、戊炔基、己炔基等。

【0094】

所謂「C₁₋₆烷氧基」係「C₁₋₆烷基氧基」，「C₁₋₆烷基」部分與上述

「C₁₋₆烷基」之含義相同。作為「C₁₋₆烷氧基」，較佳可列舉「C₁₋₄烷氧基」，更佳可列舉「C₁₋₃烷氧基」。作為「C₁₋₃烷氧基」之具體例，例如可列舉：甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基等。作為「C₁₋₄烷氧基」之具體例，例如除了上述作為「C₁₋₃烷基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：丁氧基、1,1-二甲基乙氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基等。作為「C₁₋₆烷氧基」之具體例，例如除了上述作為「C₁₋₄烷基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：戊氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、己氧基等。

【0095】

所謂「C₁₋₆伸烷基」意指具有碳原子數1~6個且為直鏈狀或支鏈狀之二價飽和烴基。作為「C₁₋₆伸烷基」，較佳可列舉「C₁₋₄伸烷基」，更佳可列舉「C₁₋₃伸烷基」。作為「C₁₋₃伸烷基」之具體例，例如可列舉：亞甲基、伸乙基、伸丙基、三亞甲基等。作為「C₁₋₄伸烷基」之具體例，例如除了上述作為「C₁₋₃伸烷基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：伸丁基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、1-甲基三亞甲基、2-甲基三亞甲基等。作為「C₁₋₆伸烷基」之具體例，例如除了上述作為「C₁₋₄伸烷基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：伸戊基、1,1-二甲基三亞甲基、1,2-二甲基三亞甲基、1-甲基伸丁基、2-甲基伸丁基、1-甲基伸戊基、2-甲基伸戊基、3-甲基伸戊基、伸己基等。

【0096】

所謂「C₂₋₆伸烯基」意指具有碳原子數2~6個且含有1~3個雙鍵之直鏈狀或支鏈狀之二價不飽和烴基。作為「C₂₋₆伸烯基」，較佳可列舉「C₂₋₄

伸烯基」。作為「 C_{2-4} 伸烯基」之具體例，例如可列舉：伸乙烯基、伸丙烯基、甲基伸丙烯基、伸丁烯基等。作為「 C_{2-6} 伸烯基」之具體例，例如除了上述作為「 C_{2-4} 伸烯基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：伸戊烯基、伸己烯基等。

【0097】

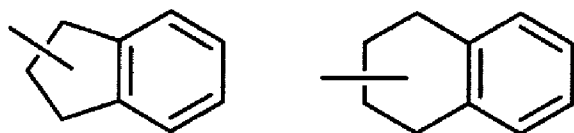
所謂「 C_{2-6} 伸炔基」意指具有碳原子數2~6個且含有1~3個三鍵之直鏈狀或支鏈狀之二價不飽和烴基。作為「 C_{2-6} 伸炔基」，較佳可列舉「 C_{2-4} 伸炔基」。作為「 C_{2-4} 伸炔基」之具體例，例如可列舉：伸乙炔基、伸丙炔基、伸丁炔基等。作為「 C_{2-6} 伸炔基」之具體例，例如除了上述作為「 C_{2-4} 伸炔基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：甲基伸丁炔基、伸戊炔基、伸己炔基等。

【0098】

所謂「 C_{3-10} 環烷基」意指碳原子數3~10之環狀之飽和烴基，亦包括具有一部分不飽和鍵者及經交聯之結構者。作為「 C_{3-10} 環烷基」，較佳可列舉「 C_{3-7} 環烷基」。作為「 C_{3-7} 環烷基」之具體例，例如可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。作為「 C_{3-10} 環烷基」之具體例，例如除了上述作為「 C_{3-7} 環烷基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：環辛基、環壬基、環癸基、金剛烷基等。

又，「 C_{3-10} 環烷基」亦包括上述 C_{3-10} 環烷基與芳香族烴環縮環而成之二環式者。作為該縮環而成之化合物之具體例，例如可列舉下述所表示之結構等。

[化4]



第 47 頁(發明說明書)

【0099】

所謂「C₃₋₁₀伸環烷基」意指碳原子數3~10之環狀之二價飽和烴基，亦包括具有一部分不飽和鍵者及經交聯之結構者。作為「C₃₋₁₀伸環烷基」，較佳可列舉「C₃₋₇伸環烷基」。作為「C₃₋₇伸環烷基」之具體例，例如可列舉：伸環丙基、伸環丁基、伸環戊基、伸環己基、伸環庚基等。作為「C₃₋₁₀環烷基」之具體例，例如除了上述作為「C₃₋₇環烷基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：伸環辛基、伸環壬基、伸環癸基、伸金剛烷基等。

【0100】

所謂「3~8員之飽和碳環」意指碳原子數3~8之環狀之飽和烴。作為「3~8員之飽和碳環」，較佳可列舉「4~6員之飽和碳環」。作為「4~6員之飽和碳環」之具體例，例如可列舉：環丁烷環、環戊烷環、環己烷環等。作為「3~8員之飽和碳環」之具體例，例如除了上述作為「4~6員之飽和碳環」之具體例所列舉者以外，還可列舉：環丙烷環、環庚烷環、環辛烷環等。

【0101】

所謂「3~10員之飽和雜環基」意指包含獨立地選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成之群中之1~2個原子與2~9個碳原子之一價或二價飽和雜環基，亦包括具有一部分不飽和鍵者及經交聯之結構者。構成環之原子可包含如-C(O)-、-S(O)-、-SO₂-般經氧化者。作為「3~10員之飽和雜環基」，較佳為「4~7員之單環式之飽和雜環基」，更佳可列舉「5員或6員之單環式之飽和雜環基」。作為「5員或6員之單環式之飽和雜環基」之具體例，例如可列舉：四氫呋喃基(tetrahydrofuryl)、吡咯啉基、咪唑啉

基、哌啶基、咪啉基、硫代咪啉基、二側氧基硫代咪啉基、六亞甲基亞胺基、噁唑啶基、噻唑啶基、側氧基咪唑啶基、二側氧基咪唑啶基、側氧基噁唑啶基、二側氧基噁唑啶基、二側氧基噻唑啶基、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫吡喃基、伸四氫呋喃基(tetrahydrofurylene)、伸吡咯啶基、伸咪唑啶基、伸哌啶基、伸咪啉基、硫代伸咪啉基、二側氧基硫代伸咪啉基、六亞甲基伸亞胺基、伸噁唑啶基、伸噻唑啶基、側氧基伸咪唑啶基、二側氧基伸咪唑啶基、側氧基伸噁唑啶基、二側氧基伸噁唑啶基、二側氧基伸噻唑啶基、伸四氫呋喃基(tetrahydrofuranylene)、伸四氫吡喃基等。作為「4~7員之單環式之飽和雜環基」，例如除了上述作為「5員或6員之單環式之飽和雜環基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：氧雜環丁基、氮雜環丁基、伸氧雜環丁基、伸氮雜環丁基等。作為「3~10員之飽和雜環基」，例如除了上述作為「4~7員之單環式之飽和雜環基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：環氧乙烷基、氮丙啶基、伸環氧乙烷基、伸氮丙啶基等。

又，「3~10員之飽和雜環基」亦包括上述3~10員之飽和雜環基與6員之芳香族烴環或6員之芳香族雜環形成縮合環而成之二環式者。作為形成縮合環之6員之芳香族烴環，可列舉苯環等。作為形成縮合環之6員之芳香族雜環，可列舉：吡啶、嘧啶、嗒咭等。作為形成縮合環之二環式之「3~10員之飽和雜環基」之具體例，可列舉：二氫吡啶基、二氫異吡啶基、二氫嘌呤基、二氫噻唑并嘧啶基、二氫苯并二氧雜環己基、異吡啶基、吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫蔡啶基、伸二氫吡啶基、伸二氫異吡啶基、伸二氫嘌呤基、伸二氫噻唑并嘧啶基、伸二氫苯并二氧雜環己基、伸異吡啶基、伸吡啶基、伸四氫喹啉基、伸四氫異喹啉基、伸

四氫萘啶基等。

【0102】

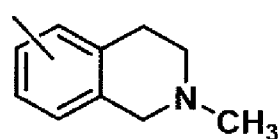
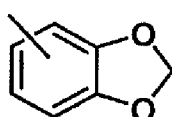
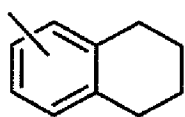
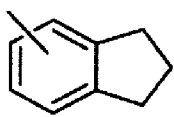
所謂「3～8員之含氮飽和雜環」意指包含1個氮原子與2～7個碳原子之飽和雜環。作為「3～8員之含氮飽和雜環」，較佳可列舉「4～6員之含氮飽和雜環」。作為「4～6員之含氮飽和雜環」之具體例，例如可列舉：吡啶環、吡咯環、哌啶環等。作為「3～8員之含氮飽和雜環」之具體例，例如除了上述作為「4～6員之含氮飽和雜環」之具體例所列舉者以外，還可列舉：氮丙啶環、氮雜環庚烷環、氮雜環辛烷環等。

【0103】

「C₆₋₁₀芳基」意指碳原子數為6～10之芳香族烴環基。作為「C₆₋₁₀芳基」之具體例，例如可列舉：苯基、1-萘基、2-萘基等。較佳可列舉苯基。

又，「C₆₋₁₀芳基」亦包括上述C₆₋₁₀芳基與C₄₋₆環烷基或5～6員之飽和雜環形成縮合環而成之二環式者。作為形成縮合環之二環式之「C₆₋₁₀芳基」之具體例，例如可列舉下述所表示之基等。

[化5]



【0104】

「C₆₋₁₀伸芳基」意指碳原子數為6～10之二價芳香族烴環基。作為「C₆₋₁₀伸芳基」之具體例，例如可列舉：伸苯基、1-伸萘基、2-伸萘基等。較佳可列舉伸苯基。

【0105】

所謂「芳香族烴環」意指上述「C₆₋₁₀芳基」及上述「C₆₋₁₀伸芳基」

第 50 頁(發明說明書)

之環部分。

【0106】

所謂「5～12員之雜芳基」意指含有獨立地選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成之群中之1～4個原子的單環式之5～7員之芳香族雜環之環狀基、或二環式之8～12員之芳香族雜環之環狀基。較佳為「5～7員之單環式之雜芳基」。更佳為吡啶基、嘧啶基、喹啉基、或異喹啉基。進而較佳為吡啶基。作為「5～7員之單環式之雜芳基」之具體例，例如可列舉：吡啶基、嗒吡基、異噻唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、嘧啶基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基等。作為「5～12員之雜芳基」之具體例，除了上述作為「5～7員之單環式之雜芳基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：吡啶基、吡啶基、苯并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基等。

【0107】

所謂「5～12員之伸雜芳基」意指含有獨立地選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成之群中之1～4個原子的二價之單環式之5～7員之芳香族雜環、或二價之二環式之8～12員之芳香族雜環。較佳為「5～7員之單環式之伸雜芳基」。更佳為伸吡啶基、伸嘧啶基、伸喹啉基、或伸異喹啉基。進而較佳為伸吡啶基。作為「5～7員之單環式之伸雜芳基」之具體例，例如可列舉：伸吡啶基、伸嗒吡基、伸異噻唑基、伸吡咯基、伸呋喃基、伸噻吩基、伸噻唑基、伸咪唑基、伸嘧啶基、伸噻二唑基、伸吡唑基、伸噁唑基、伸異噁唑基、伸吡嗪基、伸三嗪基、伸三唑基、伸噁二唑基、伸三唑基、伸噁二唑基等。

基、伸三唑基、伸四唑基等。作為「5~12員之伸雜芳基」之具體例，除了上述作為「5~7員之單環式之伸雜芳基」之具體例所列舉者以外，還可列舉：伸吡啶基、伸吡啶基、伸苯并吡喃基、伸喹啉基、伸異喹啉基、伸苯并呋喃基、伸苯并噻吩基、伸苯并呋喃基、伸苯并噻吩基、伸苯并異呋喃基、伸苯并異噻吩基、伸苯并三唑基、伸苯并咪唑基等。

【0108】

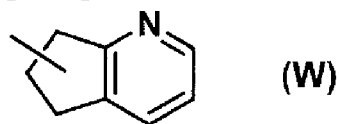
所謂「芳香族雜環」意指上述「5~12員之雜芳基」及上述「5~12員之伸雜芳基」之環部分。

【0109】

本說明書中，如下述式(W)所表示之橫穿環之鍵結鍵意指「基」以該基中之可取代之位置鍵結。

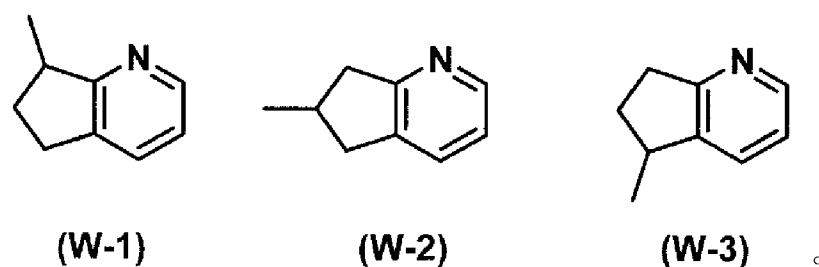
例如，於以下述式(W)：

[化6]



表示之情形時，意指為下述式(W-1)、(W-2)或(W-3)：

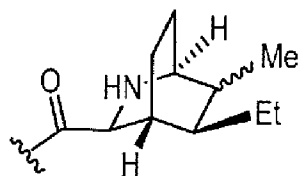
[化7]



【0110】

本說明書中，於式(1)所表示之化合物及實施例所記載之化合物中，其取代基之立體化學例如如下般圖示。

[化8]



此處，以楔形表示之鍵表示紙面近前側之取代基，以虛線表示之鍵表示紙面裏側之取代基。以波形線表示之鍵表示紙面近前側及紙面裏側之取代基以任意之比率存在，於自環向外側延伸之鍵以直線表示之情形時，表示紙面近前側或紙面裏側之任一側之取代基。

【0111】

「癌」及「腫瘤」於本發明中含義相同，均意指惡性腫瘤，包含癌、肉瘤及血液惡性腫瘤。作為「癌」或「腫瘤」之具體例，例如可列舉：急性白血病(包括**MLL**急性白血病、**MLL**部分串聯重複急性白血病、**NPM**突變急性白血病、**MOZ**急性白血病、**NUP98**急性白血病、**CALM**急性白血病)、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓化生不良症候群、真性紅細胞增多症、惡性淋巴瘤(包括**B**細胞性淋巴瘤)、骨髓瘤(包括多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、肝細胞癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、絨毛上皮癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、膀胱癌、尿路上皮癌、腎癌、腎細胞癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、腎母細胞腫瘤、惡性黑色素瘤、神經胚芽細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤、軟骨肉瘤、軟組織肉瘤、皮膚癌等。又，上述腫瘤亦存在伴隨特定之基因之表現上升、或變異之情況。作為伴隨基因表現上升之腫瘤，例如可列舉伴隨**HOXa**基因群之高度表現之腫瘤、伴隨**MEIS**基因群之高度表現之腫瘤等。又，作為伴隨基因變異之腫瘤，可

列舉伴隨p53功能獲得型突變之腫瘤等。

【0112】

於式(1)所表示之本發明之化合物中，p、X、Y、Z、M、Q、a、b、c、d、U、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12A} 、 R^{12B} 、 R^{13A} 、 R^{13B} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35A} 、 R^{35B} 、 R^{36A} 、 R^{36B} 、 R^{37A} 及 R^{37B} 之較佳者如以下所述，但本發明之技術範圍並不限定於下述所列舉之化合物之範圍。

【0113】

作為p之1個態樣，可列舉1。又，作為p之1個態樣，可列舉2。

【0114】

作為X，較佳為-C(O)-。

【0115】

作為Y，較佳為-O-。

【0116】

作為Z，較佳可列舉：(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)及(Z-9)。更佳為(Z-3)。

【0117】

作為M，較佳可列舉可經選自由氟原子、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、- $NR^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代之 C_{1-3} 伸烷基。更佳可列舉 C_{1-3} 伸烷基。進而較佳為亞甲基。

【0118】

作為Q，較佳可列舉：可經選自由氟原子、 C_{1-3} 烷基、-

$\text{NR}^{36\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代之 C_{3-6} 環烷基；可經選自由氟原子、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代之3~6員之飽和雜環基；可經選自由氟原子、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代之苯基；以及可經選自由氟原子、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代之5~6員之雜芳基。更佳可列舉可經選自由氟原子、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代之 C_{3-6} 環烷基。進而較佳可列舉可經選自由氟原子及 C_{1-3} 烷基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代之 C_{3-6} 環烷基。尤佳為 C_{3-6} 環烷基。

【0119】

作為a及c，較佳可列舉1。

【0120】

作為b及d之1個態樣，均可列舉1。又，作為b及d之1個態樣，均可列舉2。

【0121】

作為U，較佳為氮原子。

【0122】

作為 R^1 ，較佳可列舉氫原子或-M-Q。

【0123】

作為 R^2 ，較佳可列舉氫原子或-M-Q。

【0124】

作為 R^3 ，較佳可列舉氫原子或氟原子。

【0125】

作為 R^4 ，較佳可列舉氫原子或氟原子。

【0126】

作為 R^1 及 R^2 之其他態樣，可列舉 R^1 及 R^2 一起形成 $=CR^{12A}R^{13A}$ 之情形。更佳為 $=CH_2$ 。

【0127】

作為 R^3 及 R^4 之其他態樣，可列舉 R^3 及 R^4 一起形成 $=CR^{12A}R^{13A}$ 之情形。更佳為 $=CH_2$ 。

【0128】

作為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之其他態樣，可列舉 R^1 為氫原子、 R^2 為-M-Q、 R^3 為氫原子、 R^4 為氫原子或氟原子之情形。

【0129】

作為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之其他態樣，可列舉 R^1 為-M-Q、 R^2 為氫原子、 R^3 為氫原子或氟原子、 R^4 為氫原子之情形。

【0130】

作為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之其他態樣，可列舉 R^1 及 R^2 均為氫原子、 R^3 及 R^4 一起形成 $=CH_2$ 之情形。

【0131】

作為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之其他態樣，可列舉 R^3 及 R^4 均為氫原子、 R^1 及 R^2 一起形成 $=CH_2$ 之情形。

【0132】

作為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之其他態樣，可列舉 R^1 及 R^2 均為氫原子、 R^3 為氫原子、 R^4 為氟原子之情形。

【0133】

作為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之其他態樣，可列舉 R^1 及 R^2 均為氫原子、 R^3 為氟原子、 R^4 為氫原子之情形。

【0134】

作為 R^{5A} 及 R^{5B} ，較佳為氫原子。

【0135】

作為 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} ，較佳為氫原子。

【0136】

作為 R^{6C} ，較佳為氟原子。

【0137】

作為 R^7 ，較佳可列舉氫原子、可經1個苯基取代之 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基。

【0138】

作為 R^8 、 R^{14} 、 R^{18} 、 R^{25} 、 R^{31} 、 R^{35A} 及 R^{35B} ，較佳為 C_{1-3} 烷基。

【0139】

作為 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{36A} 、 R^{36B} 、 R^{37A} 及 R^{37B} ，較佳可列舉氫原子或 C_{1-3} 烷基。

【0140】

作為 R^{12A} 及 R^{13A} ，較佳可列舉氫原子或可經選自由氟原子、 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同

之1~3個取代基取代之C₃₋₆環烷基。更佳為氫原子。

【0141】

作為R^{12B}及R^{13B}，較佳為C₁₋₃烷基。

【0142】

作為R²²，較佳為-CF₃或氰基。

【0143】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(A)。

(A)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中式(1)為式(1a)，

p為1或2，

R¹、R²、R³及R⁴分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者R¹與R²及/或R³與R⁴可一起分別獨立地形成=O或=CR^{12A}R^{13A}，

M於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₃伸烷基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{12A}及R^{13A}分別獨立為氫原子、C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立為氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36A}及R^{37A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~

6員之含氮飽和雜環，

a及c為1，

b及d均為1或2。

【0144】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(B)。

(B)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成=O或=CR^{12A}R^{13A}，

M於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₃伸烷基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{12A}及R^{13A}分別獨立為氫原子、C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立為氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之R^{36A}及R^{37A}均為C₁₋₆烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環，

X為-C(O)-，

a及c為1，

b及d均為1或2，

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子，

U為氮原子，

Y為-O-，

Z為(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)。

【0145】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(C)。

(C)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成=O或=CR^{12A}R^{13A}，

M於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₃伸烷基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{12A}及R^{13A}分別獨立為氫原子、C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{35A}於存在複數個之情形時，分別獨立為C₁₋₆烷基，

R^{36A}及R^{37A}分別獨立為氫原子或C₁₋₆烷基，於存在複數個R^{36A}或R^{37A}之情形時，R^{36A}或R^{37A}分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結

之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3～6員之含氮飽和雜環，

X為 $-C(O)-$ ，

a及c為1，

b及d均為1或2，

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子，

U為 CR^{22} ，

R^{22} 為 $-CF_3$ 或氰基，

Y為 $-O-$ ，

Z為(Z-3)。

【0146】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(D)。

(D)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中式(1)為式(1a)，

p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、氟原子、或 $-M-Q$ ，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起形成 $=CH_2$ ，

M於存在複數個之情形時，分別獨立為亞甲基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-6} 環烷基，

a及c為1，

b及d均為1或2。

【0147】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(E)。

(E)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起形成 $=CH_2$ ，

M於存在複數個之情形時，分別獨立為亞甲基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-6} 環烷基，

X為-C(O)-，

a及c為1，

b及d均為1或2，

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子，

U為氫原子，

Y為-O-，

Z為(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)。

【0148】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(F)。

(F)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起形成 $=CH_2$ ，

M於存在複數個之情形時，分別獨立為亞甲基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基，

X為-C(O)-，

a及c為1，

b及d均為1或2，

R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}及R^{6D}為氫原子，

R^{6C}為氟原子，

U為CR²²，

R²²為-CF₃或氰基，

Y為-O-，

Z為(Z-3)。

【0149】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(G)。

(G)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中式(1)為式(1a)，

p為1或2，

R¹及R²為氫原子，

R³及R⁴分別獨立為氫原子或氟原子，

a及c為1，

b及d均為1或2，

但R³及R⁴不同時為氫原子。

【0150】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(H)。

(H)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 及 R^2 為氫原子，

R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子或氟原子，

X為-C(O)-，

a及c為1，

b及d均為1或2，

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子，

U為氫原子，

Y為-O-，

Z為(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)，

但 R^3 及 R^4 不同時為氫原子。

【0151】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(I)。

(I)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 及 R^2 為氫原子，

R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子或氟原子，

X為-C(O)-，

a及c為1，

b及d均為1或2、

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子，

U 為 CR^{22} ，

R^{22} 為 $-CF_3$ 或氰基，

Y 為 $-O-$ ，

Z 為 $(Z-3)$ ，

但 R^3 及 R^4 不同時為氫原子。

【0152】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(J)。

(J)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中式(1)為式(1a)，

p 為1或2，

R^1 及 R^2 分別獨立為氫原子或 $-M-Q$ ，

R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子或氟原子，

M 於存在複數個之情形時，分別獨立為亞甲基，

Q 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-6} 環烷基，

a 及 c 為1，

b 及 d 均為1或2，

但 R^1 及 R^2 不同時為氫原子。

【0153】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(K)。

(K)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 p 為1或2，

R^1 及 R^2 分別獨立為氫原子或 $-M-Q$ ，

R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子或氟原子，
 M 於存在複數個之情形時，分別獨立為亞甲基，
 Q 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-6} 環烷基，
 X 為 $-C(O)-$ ，
 a 及 c 為1，
 b 及 d 均為1或2、
 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，
 R^{6C} 為氟原子，
 U 為氫原子，
 Y 為 $-O-$ ，
 Z 為 $(Z-1)$ 、 $(Z-2)$ 、 $(Z-3)$ 、 $(Z-4)$ 、 $(Z-5)$ 、 $(Z-6)$ 、 $(Z-7)$ 、 $(Z-8)$ 或 $(Z-9)$ ，
但 R^1 及 R^2 不同時為氫原子。

【0154】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(L)。

(L)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 p 為1或2，
 R^1 及 R^2 分別獨立為氫原子或 $-M-Q$ ，
 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子或氟原子，
 M 於存在複數個之情形時，分別獨立為亞甲基，
 Q 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-6} 環烷基，
 X 為 $-C(O)-$ ，
 a 及 c 為1，

b及d均為1或2、

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子，

U為 CR^{22} ，

R^{22} 為 $-CF_3$ 或氰基，

Y為 $-O-$ ，

Z為(Z-3)，

但 R^1 及 R^2 不同時為氫原子。

【0155】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(M)。

(M)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中式(1)為式(1a)，

p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起形成 $=CH_2$ ，

a及c為1，

b及d均為1或2，

但 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 不同時為氫原子。

【0156】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(N)。

(N)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起

形成 $=CH_2$ ，

X為 $-C(O)-$ ，

a及c為1，

b及d均為1或2，

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子，

U為氫原子，

Y為 $-O-$ ，

Z為(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)，

但 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 不同時為氫原子。

【0157】

作為式(1)所表示之本發明之化合物之1個態樣，可列舉以下之(O)。

(O)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起形成 $=CH_2$ ，

X為 $-C(O)-$ ，

a及c為1，

b及d均為1或2，

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及 R^{6D} 為氫原子，

R^{6C} 為氟原子，

U為 CR^{22} ，

R^{22} 為 $-CF_3$ 或氰基，

Y 為 $-O-$ ，

Z 為 (Z-3)，

但 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 不同時為氫原子。

【0158】

以下，舉例對式(1)所表示之本發明之化合物之製造方法進行說明，
本發明之化合物之製造法並不限定於該等。下述之製造法所使用之化合物
只要不會阻礙反應，則亦可形成鹽。

【0159】

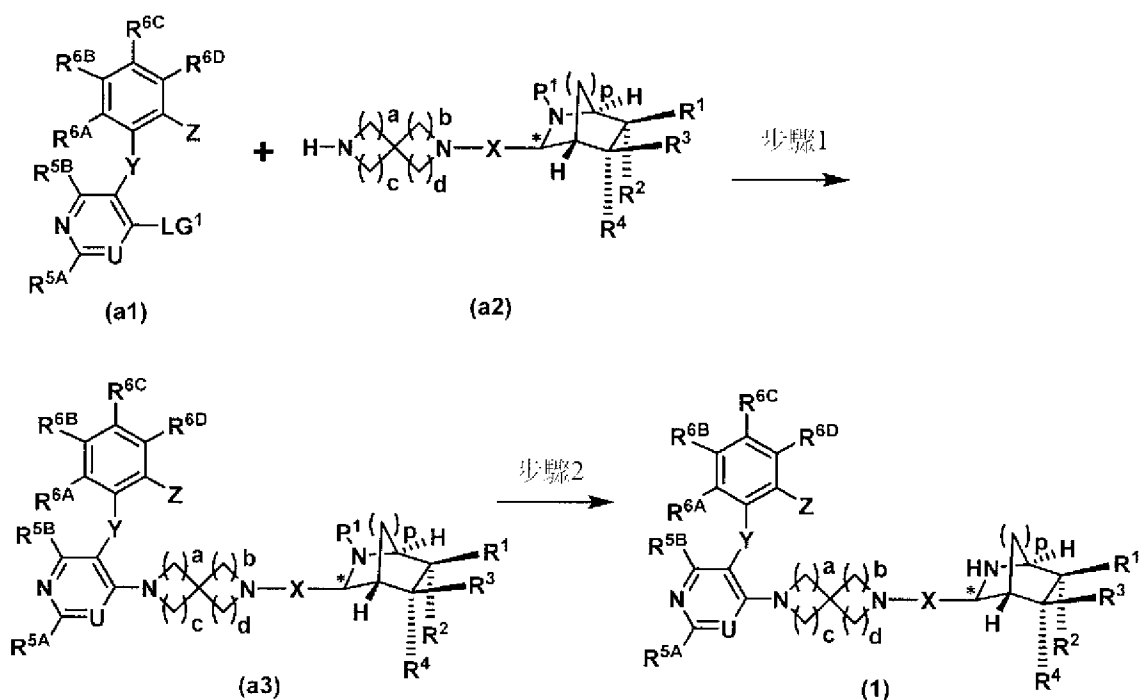
本發明之化合物可以公知化合物作為起始原料，例如適當組合以下
之製造法A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N及O之方法或
依照該等之方法或業者所周知之合成方法而製造。

【0160】

製造法A

式(1)所表示之本發明之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化9]



[式中，a、b、c、d、p、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、X、Y及Z與項1之記載含義相同，LG¹意指脫離基，P¹意指胺基之保護基。作為LG¹，例如可列舉：鹵素原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、苯氧基、三氟苯氧基、四氟苯氧基、五氟苯氧基、硝基苯氧基等。作為P¹，例如可列舉Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之胺基之保護基等。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0161】

[步驟1]

化合物(a3)可藉由在適當之鹼之存在下或非存在下使利用下述製造法所獲得之化合物(a1)與利用下述製造法所獲得之化合物(a2)於適當之溶劑中進行反應而製造。

作為化合物(a1)，可使用利用下述製造法B所獲得之化合物(a1)、利

用下述製造法D所獲得之化合物(D1)或利用下述製造法E所獲得之化合物(E1)等。作為化合物(a2)，可使用利用下述製造法F所獲得之化合物(F1)或利用下述製造法G所獲得之化合物(G1)等。

作為鹼，例如可列舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、三丁胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、吡啶、4-二甲胺基吡啶、甲基吡啶、N-甲基咪啉(NMM)等有機鹼類；或碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等無機鹼類。作為鹼，較佳可列舉三乙胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、氫氧化鈉等。

作為溶劑，只要為於本步驟之反應條件下不反應之溶劑，則並無特別限定，例如可列舉：甲醇、乙醇、2-丙醇(異丙醇)、第三丁醇等醇系溶劑；二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、甲基環戊基醚、1,4-二噁烷等醚系溶劑；苯、甲苯、氯苯、苯甲醚、二甲苯等芳香族烴系溶劑；乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶劑；乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二甲基亞砷等非質子系溶劑；或該等之混合物。作為溶劑，較佳可列舉：2-丙醇、四氫呋喃、甲苯、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺等。

反應溫度通常為-80℃～加熱回流下，較佳為25℃～90℃。

反應時間通常為30分鐘～48小時，較佳為6～12小時。

【0162】

作為其他方法，亦可於適當之金屬觸媒之存在下，於適當之溶劑中進行化合物(a1)與化合物(a2)之偶合反應。作為該等之反應條件，例如可列舉Ulmann型條件(例如於DMF等非質子性溶劑中，使用乙酸銅(II)等金

屬觸媒進行加熱回流之方法等)、Buchwald型條件(例如使用如下物質於甲苯等在該反應條件下惰性之溶劑中進行加熱回流之方法等:碳酸鉀等鹼金屬之碳酸鹽等; BINAP; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等鈀觸媒; 及 dppf、Xantphos等配體)等。

作為溶劑, 只要為於本步驟之反應條件下不反應之溶劑, 則並無特別限定, 例如可列舉: 甲醇、乙醇、2-丙醇(異丙醇)、第三丁醇等醇系溶劑; 二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、甲基環戊基醚、1,4-二噁烷等醚系溶劑; 苯、甲苯、氯苯、苯甲醚、二甲苯等芳香族烴系溶劑; 乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶劑; 乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二甲基亞砜等非質子系溶劑; 水; 或該等之混合物。作為溶劑, 較佳可列舉四氫呋喃、甲苯、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺等。

反應溫度通常為 -80°C ~加熱回流下, 較佳為 25°C ~ 90°C 。

反應時間通常為30分鐘~48小時, 較佳為6~12小時。

【0163】

[步驟2]

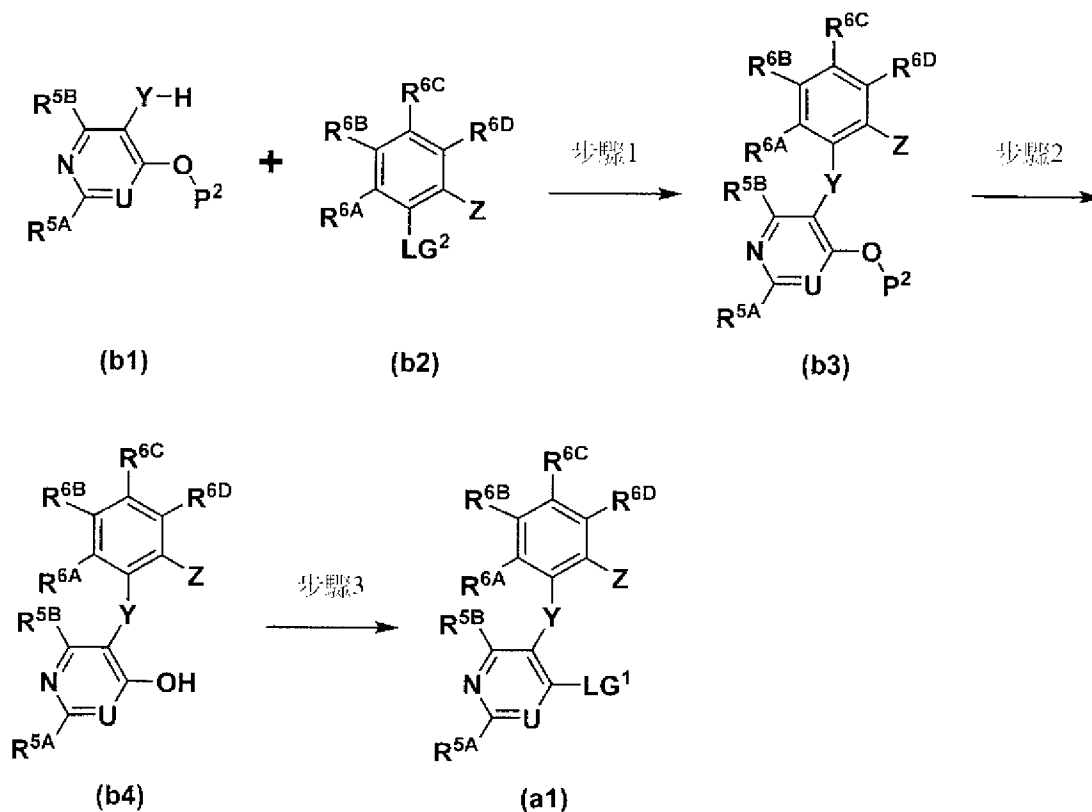
化合物(1)可藉由將化合物(a3)之保護基 P^1 去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著, John Wiley & Sons, Inc.發行, 1999年)所記載之方法等進行。

【0164】

製造法B

式(a1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化10]



[式中， R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、 Y 及 Z 與項1之記載含義相同， LG^1 與製造法A之記載含義相同， LG^2 意指脫離基， P^2 意指羥基之保護基。作為 LG^2 ，例如可列舉：鹵素原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、苯氧基、三氟苯氧基、四氟苯氧基、五氟苯氧基、硝基苯氧基等。作為 P^2 ，例如可列舉Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之羥基之保護基等]

【0165】

化合物(b1)及化合物(b2)可以市售品之形式獲得。

【0166】

[步驟1]

化合物(b3)可藉由製造法A之步驟1所記載之方法或依照該等之方

法，由化合物(b1)與化合物(b2)製造。

【0167】

[步驟2]

化合物(b4)可藉由將化合物(b3)之保護基P²去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0168】

[步驟3]

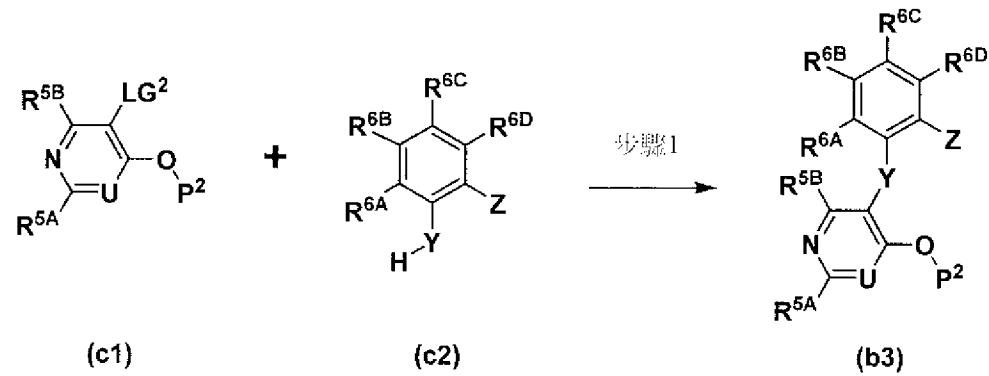
化合物(a1)可藉由J. Med. Chem., 53(16): 6129-6152 (2010)、J. Med. Chem., 59(17): 7936-7949 (2016)、J. Org. Chem., 76(10): 4149-4153 (2011)、European Journal of Medicinal Chemistry, 44(10): 4179-4191 (2009)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(b4)製造。

【0169】

製造法C

式(b3)所表示之化合物例如亦可藉由如下方法而製造。

[化11]



[式中，R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、Y及Z與項1之記載含

義相同，LG²及P²與製造法B之記載含義相同]

【0170】

化合物(c1)可以市售品之形式獲得，化合物(c2)可藉由國際公開第2017/214367號等所記載之方法或依照該等之方法製造，或者可以市售品之形式獲得。

【0171】

[步驟1]

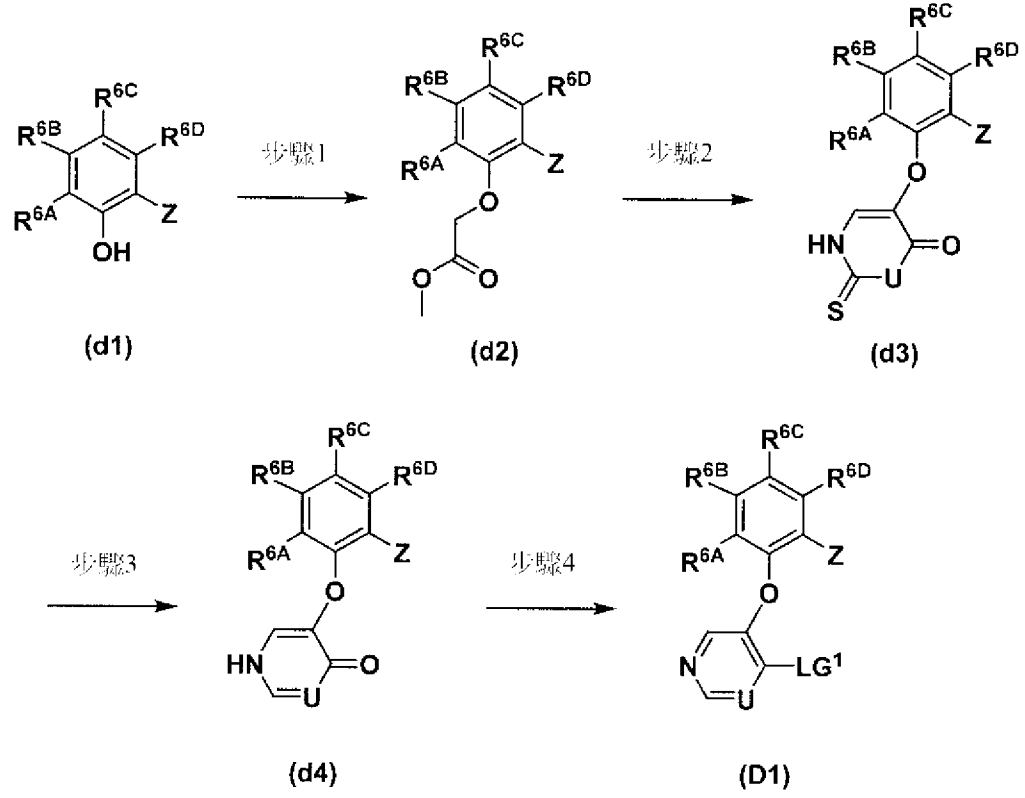
化合物(b3)可藉由製造法A之步驟1所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(c1)與化合物(c2)製造。

【0172】

製造法D

式(a1)中，式(D1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化12]



[式中， R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、U及Z與項1之記載含義相同， LG^1 與製造法A之記載含義相同]

【0173】

化合物(d1)可藉由國際公開第2017/214367號等所記載之方法或依照該等之方法製造，或者可以市售品之形式獲得。

【0174】

[步驟1]

化合物(d2)可藉由 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22(24): 7456-7460 (2012)、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12(8): 1185-1187 (2002)、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23(1): 132-140 (2015)、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19(1): 211-220 (2011)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(d1)製造。

【0175】

[步驟2]

化合物(d3)可藉由 European Journal of Medicinal Chemistry, 23(1): 53-62 (1988)、Tetrahedron, 62(23): 5469-5473 (2006)、國際公開第2008/092049號、國際公開第2015/175707號等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(d2)製造。

[步驟3]

化合物(d4)可藉由 J. Med. Chem., 23(9): 1026-1031 (1980)、國際公開第2003/087067號、國際公開第2000/061562號等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(d3)製造。

【0176】

[步驟4]

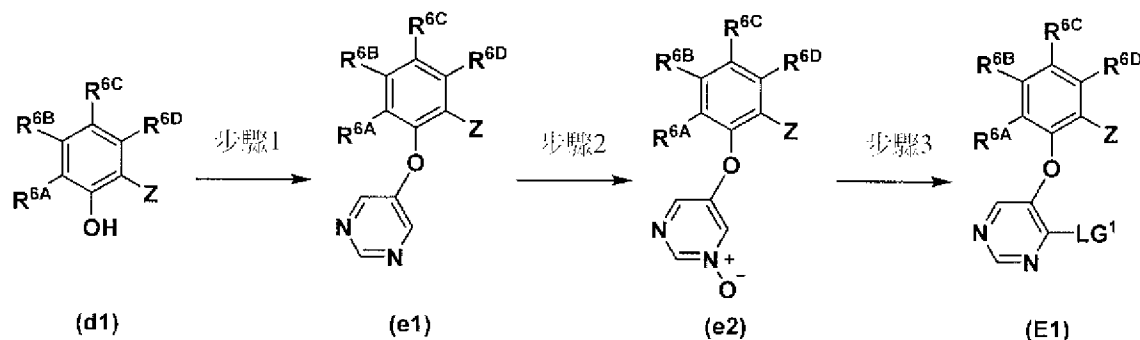
化合物 (D1) 可藉由 European Journal of Medicinal Chemistry, 44(10): 4179-4191 (2009)、J. Org. Chem., 76(10): 4149-4153 (2011)、J. Med. Chem., 53(16): 6129-6152 (2010)、J. Med. Chem., 59(17): 7936-7949 (2016)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(d4)製造。

【0177】

製造法E

式(a1)中，式(E1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化13]



[式中， R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 及Z與項1之記載含義相同， LG^1 與製造法A之記載含義相同]

【0178】

化合物(d1)可藉由國際公開第2017/214367號等所記載之方法或依照該等之方法製造，或者可以市售品之形式獲得。

【0179】

[步驟1]

化合物(e1)可藉由製造法C之步驟1所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(d1)製造。

【0180】

[步驟2]

化合物(e2)可藉由 J. Org. Chem., 82(17): 8933-8942 (2017)、Tetrahedron, 68(29): 5845-5851 (2012)、J. Am. Chem. Soc., 139(16): 5998-6007 (2017)、Angewandte Chemie, International Edition, 45(46): 7781-7786 (2006)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(e1)製造。

【0181】

[步驟3]

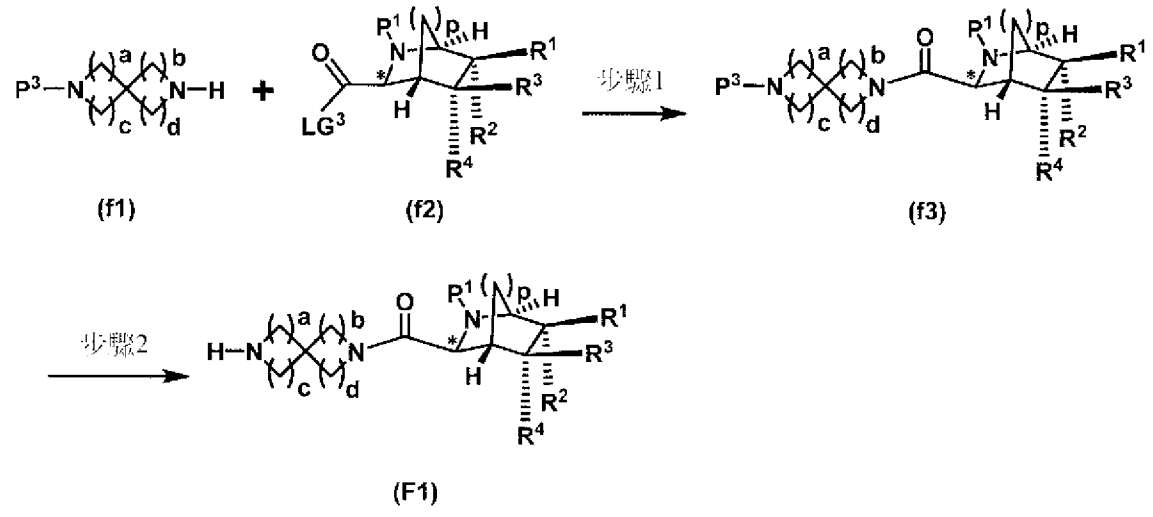
化合物(E1)可藉由國際公開第 2017/214367 號、國際公開第 2009/137733號等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(e2)製造。

【0182】

製造法F

式(a2)中，式(F1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化14]



[式中，a、b、c、d、p、R¹、R²、R³及R⁴與項1含義相同，P¹與製造法A含義相同，LG³意指脫離基，P³意指胺基之保護基。作為LG³，例如

可列舉：鹵素原子、羥基等。作為 P^3 ，例如可列舉Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之胺基之保護基等。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0183】

化合物(f1)可以市售品之形式獲得。

【0184】

化合物(f2)可藉由日本專利特表2007-510619號、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、Comprehensive Organic Transformation 2nd Edition (Larock R. C.著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1989年)等所記載之方法或依照該等之方法合成，或者可以市售品之形式獲得。

【0185】

[步驟1]

化合物(f3)可藉由在適當之縮合劑及/或適當之鹼存在下，於適當之溶劑中使化合物(f1)與羧酸、醯氯等化合物(f2)進行反應而製造。

作為鹼，可列舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶等胺類；碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等鹼金屬之碳酸鹽等。作為鹼，較佳可列舉三乙胺、二異丙基乙基胺或吡啶。

作為縮合劑，可自有機合成化學中常用之縮合劑中適當選擇，較佳可列舉1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽、1-羥基苯并三唑

等。

作為溶劑，只要為於本步驟之反應條件下不反應之溶劑，則並無特別限定，例如可列舉：二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、甲基環戊基醚、1,4-二噁烷等醚系溶劑；苯、甲苯、氯苯、苯甲醚、二甲苯等芳香族烴系溶劑；乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯系溶劑；乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二甲基亞砜等非質子系溶劑；二氯甲烷(methylene chloride)、氯仿、1,2-二氯乙烷等鹵素原子化烴系溶劑；或該等之混合物。作為溶劑，較佳可列舉四氫呋喃、甲苯、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷等。

反應時間通常為5分鐘～72小時，較佳為30分鐘～24小時。

反應溫度通常為-78℃～200℃，較佳為-78℃～80℃。

【0186】

[步驟2]

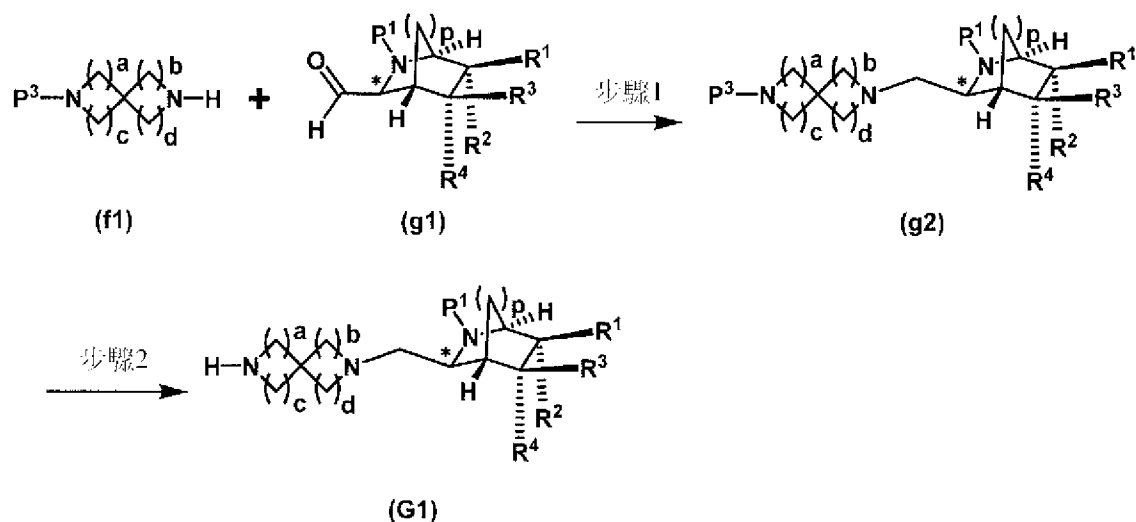
化合物(F1)可藉由將化合物(f3)之保護基P³去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0187】

製造法G

式(a2)中，式(G1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化15]



[式中，a、b、c、d、p、R¹、R²、R³及R⁴與項1含義相同，P¹與製造法A含義相同，P³與製造法F含義相同。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0188】

化合物(f1)可以市售品之形式獲得。

【0189】

化合物(g1)可藉由日本專利特表2007-510619號、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、Comprehensive Organic Transformation 2nd Edition (Larock R. C.著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1989年)等所記載之方法或依照該等之方法合成，或者可以市售品之形式獲得。

【0190】

[步驟1]

化合物(g2)可藉由J. Am. Chem. Soc., 93(12): 2897-2904 (1971)、J.

Org. Chem., 37(10): 1673-1674 (1972)、J. Org. Chem., 61(11): 3849-3862 (1996)、Tetrahedron, 60: 7899-7906 (2004)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(f1)與化合物(g1)製造。

【0191】

[步驟2]

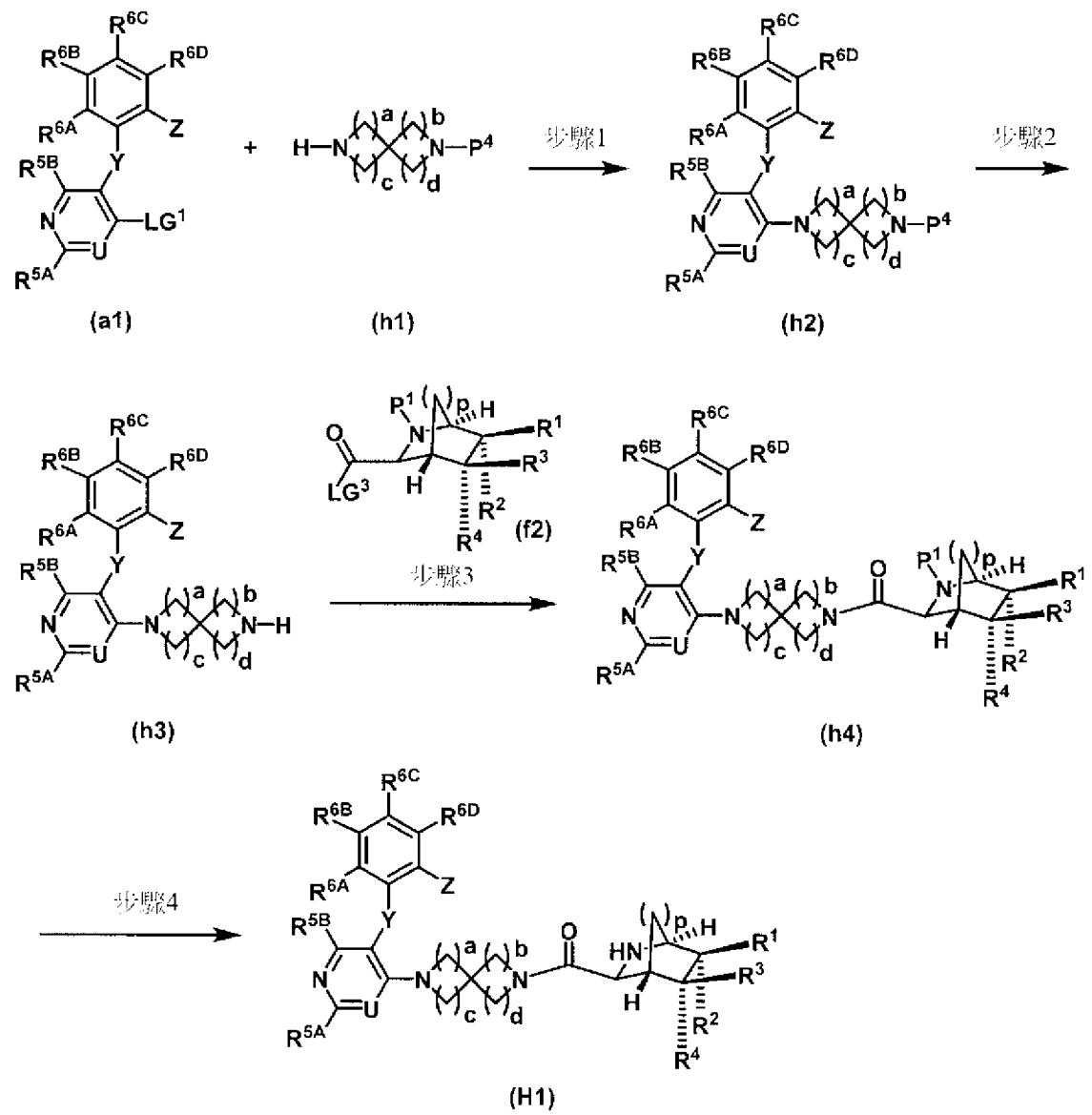
化合物(G1)可藉由將化合物(g2)之保護基P³去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0192】

製造法H

式(H1)所表示之本發明之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化16]



[式中，a、b、c、d、p、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、Y及Z與項1之記載含義相同，LG¹與製造法A之記載含義相同，LG³與製造法F之記載含義相同，P¹與製造法A含義相同，P⁴意指胺基之保護基。作為P⁴，例如可列舉Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之胺基之保護基等。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0193】

化合物(h1)可以市售品之形式獲得。

【0194】

[步驟1]

化合物(h2)可藉由製造法A之步驟1所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(a1)與化合物(h1)製造。

【0195】

[步驟2]

化合物(h3)可藉由將化合物(h2)之保護基P⁴去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0196】

[步驟3]

化合物(h4)可藉由製造法F之步驟1所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(h3)與化合物(f2)製造。

【0197】

[步驟4]

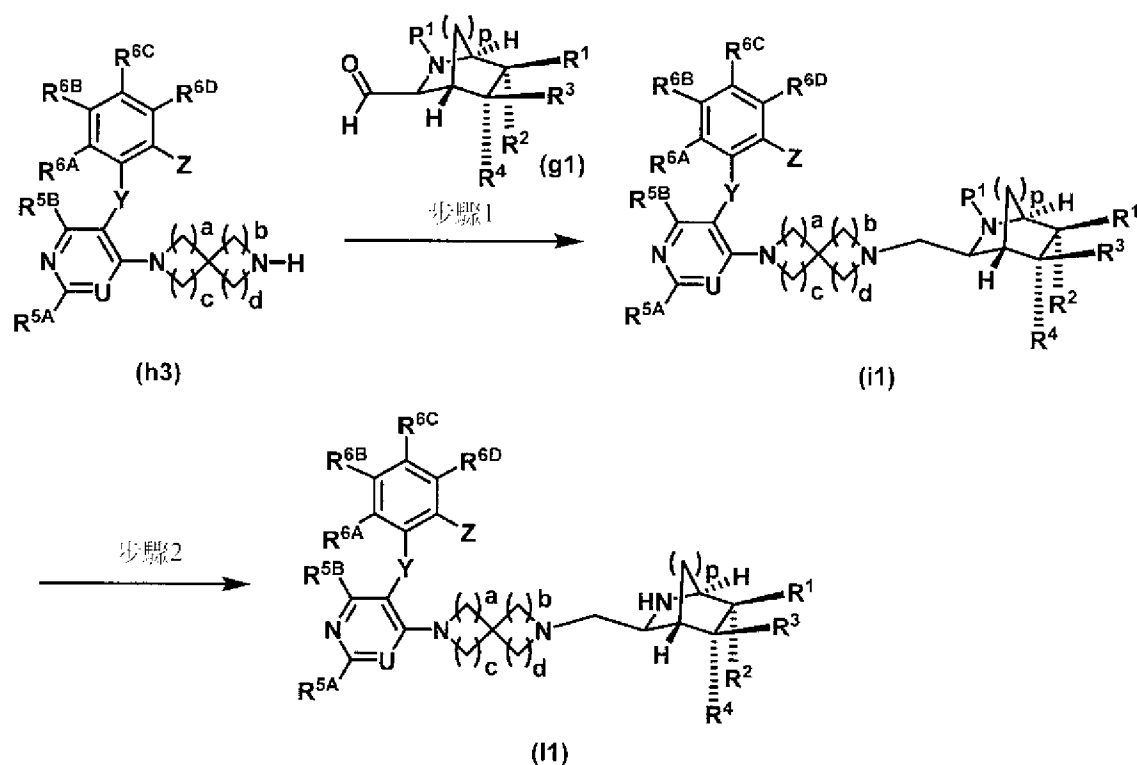
化合物(H1)可藉由將化合物(h4)之保護基P¹去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0198】

製造法I

式(I1)所表示之本發明之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化17]



[式中，a、b、c、d、p、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、Y及Z與項1之記載含義相同，P¹與製造法A含義相同。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0199】

[步驟1]

化合物(i1)可藉由製造法G之步驟1所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(h3)與化合物(g1)製造。

【0200】

[步驟2]

化合物(I1)可藉由將化合物(i1)之保護基P¹去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter

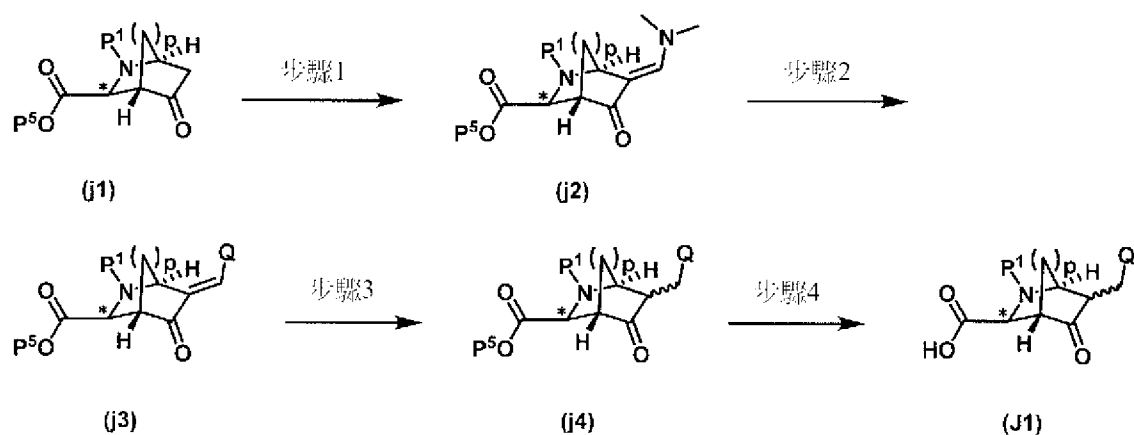
G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0201】

製造法J

式(f2)中，式(J1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化18]



[式中，p及Q與項1含義相同， P^1 與製造法A之記載含義相同， P^5 意指羧酸之保護基。作為 P^5 ，例如可列舉Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之羧酸之保護基等。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0202】

化合物(j1)可藉由日本專利特表2007-510619號、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、Comprehensive Organic Transformation 2nd Edition (Larock R. C.著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1989年)等所記載之方法或依照該等之方法合成，或者可以市售品之

形式獲得。

【0203】

[步驟1]

化合物(j2)可藉由Tetrahedron Letters, 27: 2567-2570 (1986)、Synthesis, 12: 1930-1935 (2011)、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23: 4493-4500 (2013)、European Journal of Organic Chemistry, 10: 2485-2490 (1999)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(j1)製造。

【0204】

[步驟2]

化合物(j3)可藉由Synthetic Communications, 28: 1743-1753 (1998)、Chemistry Letters, 6: 875-878 (1983)、Journal of Organic Chemistry, 28: 6-16 (1963)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(j2)製造。

【0205】

[步驟3]

化合物(j4)可藉由Tetrahedron Letters, 23: 477-480 (1982)、Synlett, 443-444 (1995)、Synlett, 96-98 (1999)、Tetrahedron, 56: 2779-2788 (2000)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(j3)製造。

【0206】

[步驟4]

化合物(J1)可藉由將化合物(j4)之保護基P⁵去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter

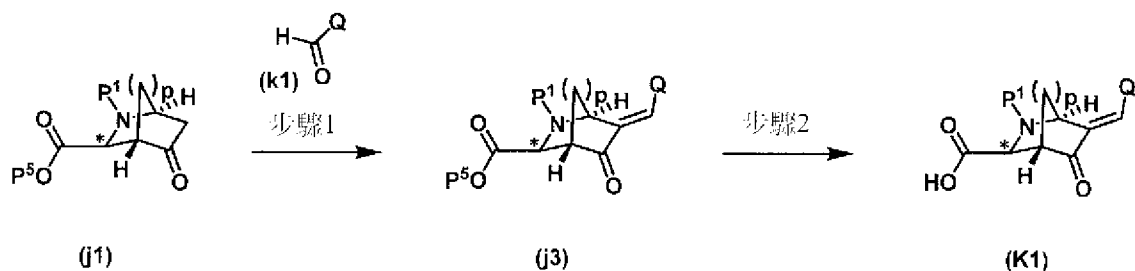
G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0207】

製造法K

式(f2)中，式(K1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化19]



[式中，p及Q與項1含義相同，P¹與製造法A之記載含義相同，P⁵與製造法J之記載含義相同。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0208】

化合物(k1)可以市售品之形式獲得。

【0209】

[步驟1]

化合物(j3)可藉由Journal of the American Chemical Society, 126: 14206-14216 (2004)、Synthetic Communications, 20: 839-847 (1990)、Synthesis, 23: 3821-3826 (2011)、Advanced Synthesis & Catalysis, 352: 153-162 (2010)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(j1)與化合物(k1)製造。

【0210】

[步驟2]

化合物(K1)可藉由將化合物(j3)之保護基P⁵去除而製造。本步驟可依

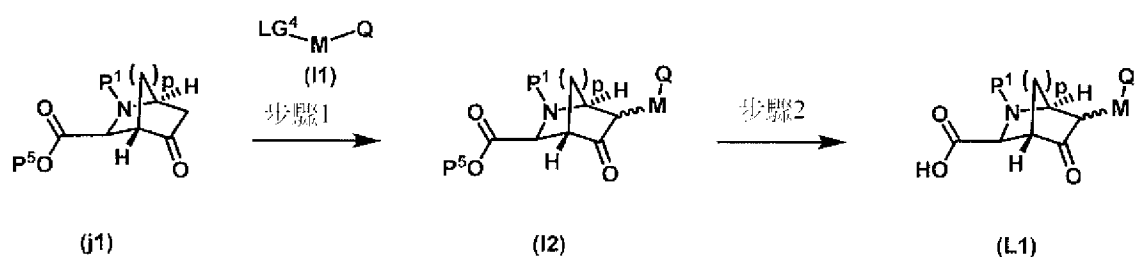
照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0211】

製造法L

式(f2)中，式(L1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化20]



[式中，p、M及Q與項1含義相同，LG⁴意指脫離基，P¹與製造法A之記載含義相同，P⁵與製造法J之記載含義相同。作為LG⁴，例如可列舉：鹵素原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、苯氧基、三氟苯氧基、四氟苯氧基、五氟苯氧基、硝基苯氧基等。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0212】

化合物(I1)可以市售品之形式獲得。

【0213】

[步驟1]

化合物(I2)可藉由Journal of the American Chemical Society, 132: 1236-1237 (2010)、Journal of Medicinal Chemistry, 49: 4409-4424 (2006)、Advanced Synthesis & Catalysis, 357: 2803-2808 (2015)、Tetrahedron Letters, 47(19): 3233-3237 (2006)、Angewandte Chemie,

International Edition, 44(34): 5516-5519 (2005)等所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(j1)與化合物(11)製造。

【0214】

[步驟2]

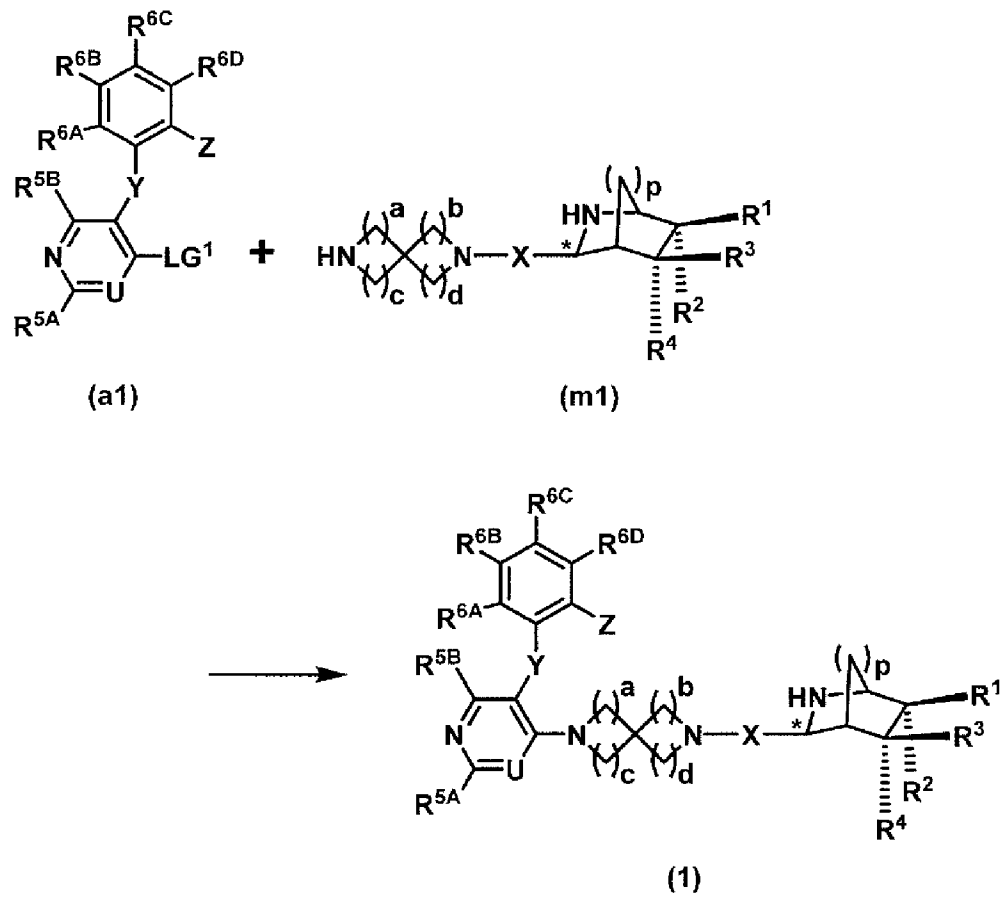
化合物(L1)可藉由將化合物(12)之保護基P⁵去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0215】

製造法M

式(1)所表示之本發明之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化21]



[式中， a 、 b 、 c 、 d 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、 X 、 Y 及 Z 與項1之記載含義相同， LG^1 與製造法A含義相同。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0216】

化合物(1)可藉由製造法A之步驟1所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(a1)與利用下述製造法所獲得之化合物(m1)製造。

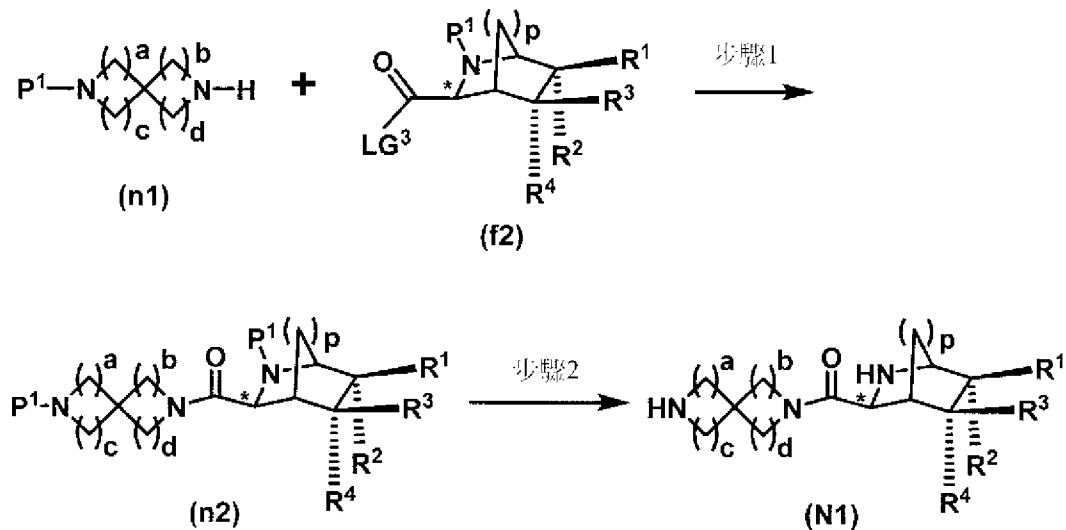
作為化合物(m1)，可使用利用下述製造法N所獲得之化合物(N1)或利用下述製造法O所獲得之化合物(O1)等。

【0217】

製造法N

式(m1)中，式(N1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化22]



[式中， a 、 b 、 c 、 d 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及 R^4 與項1之記載含義相同， LG^3 與製造法F之記載含義相同， P^1 與製造法A含義相同。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0218】

化合物(n1)可以市售品之形式獲得。

【0219】

[步驟1]

化合物(n2)可藉由製造法F之步驟1所記載之方法或依照其之方法，由化合物(n1)與化合物(f2)製造。

【0220】

[步驟2]

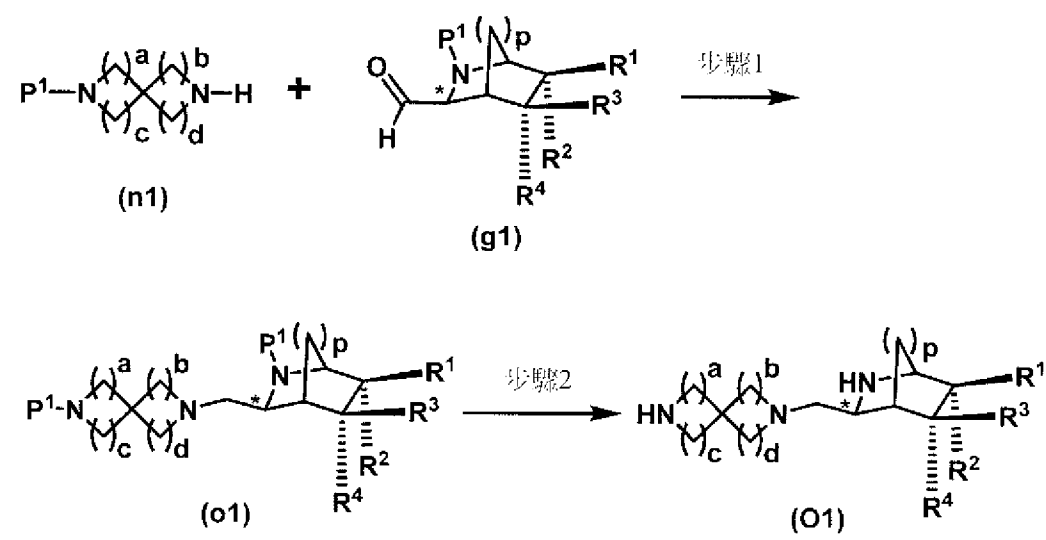
化合物(N1)可藉由將化合物(n2)之保護基P¹去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0221】

製造法O

式(m1)中，式(O1)所表示之化合物例如可藉由如下方法製造。

[化23]



[式中，a、b、c、d、p、R¹、R²、R³、及R⁴與項1之記載含義相同，

P¹與製造法A含義相同。又，意指*之碳之立體化學不會因反應而反轉]

【0222】

[步驟1]

化合物(o1)可藉由製造法G之步驟1所記載之方法或依照該等之方法，由化合物(n1)與化合物(g1)製造。

【0223】

[步驟2]

化合物(O1)可藉由將化合物(o1)之保護基P¹去除而製造。本步驟可依照例如Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著，John Wiley & Sons, Inc.發行，1999年)所記載之方法等進行。

【0224】

於上述所說明之製造法中，未記載起始原料或中間物之製造法者可以市售品之形式獲得，或者可藉由業者所公知之方法或依照該等之方法由市售化合物合成。

【0225】

於上述所說明之製造法之各反應中，除了具體明示保護基之使用之情形以外，亦可視需要使用保護基。例如，於反應點以外之任一官能基於所說明之反應條件下發生變化、或於不存在保護基之狀態下不適於實施所說明之方法之情形時，可視需要對反應點以外加以保護，於反應結束後或進行一系列反應後進行去保護，藉此獲得目標化合物。

作為保護基，例如可使用 Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著，John Wiley &

Sons, Inc.發行，1999年)等所記載之保護基等。作為胺基之保護基之具體例，例如可列舉：苄氧基羰基、第三丁氧基羰基、乙醯基、苄基等。又，作為羥基之保護基之具體例，例如可列舉：三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基等三烷基矽烷基、乙醯基、苄基等。

保護基之導入及脫離可藉由有機合成化學中常用之方法(例如，參照上文所述之Protective Groups in Organic Synthesis)或依照該等之方法進行。

【0226】

於本說明書中，保護基、縮合劑等亦存在以該技術領域中慣用之IUPAC-IUB(生物化學命名委員會)規定之簡稱表示之情況。再者，本說明書中所使用之化合物名未必遵循IUPAC命名法。

【0227】

上述所說明之製造方法中之中間物或目標化合物亦可藉由適當轉換其官能基(例如，視需要進行官能基之保護、去保護，基於胺基、羥基、羰基、鹵素原子等進行各種轉換)，而向本發明所含之其他化合物導入。官能基之轉換可藉由通常進行之一般方法(例如，參照Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, John Wiley & Sons Inc.(1999)等)進行。

【0228】

上述所說明之製造方法中之中間物及目標化合物可藉由有機合成化學中常用之精製方法(例如，中和、過濾、萃取、洗淨、乾燥、濃縮、再結晶、各種層析法等)進行單離精製。又，中間物亦可無需特別精製而用於下一反應。

【0229】

作為「製藥學上容許之鹽」，可列舉酸加成鹽及鹼加成鹽。例如，作為酸加成鹽，可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；或檸檬酸鹽、草酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、蘋果酸鹽、乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、三氟乙酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等有機酸鹽。又，作為鹼加成鹽，可列舉：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽、鋁鹽等無機鹼鹽；或三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇[三(羥甲基)甲基胺]、第三丁基胺、環己基胺、二環己基胺、N,N'-二苄基乙基胺等有機鹼鹽。進而，作為「製藥學上容許之鹽」，亦可列舉與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、天冬胺酸、或麩胺酸等鹼性胺基酸或酸性胺基酸之胺基酸鹽。

【0230】

起始原料及中間物之適宜之鹽以及可容許作為醫藥品原料之鹽為慣用之無毒性鹽。作為該等，例如除了如有機酸鹽(例如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽等)及無機酸鹽(例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等)之酸加成鹽、與胺基酸(例如精胺酸、天冬胺酸、麩胺酸等)之鹽、鹼金屬鹽(例如鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽、鎂鹽等)等金屬鹽、銨鹽、有機鹼鹽(例如三甲胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽等)等以外，業者可適當選擇。

【0231】

於本發明中，「氫原子」包括 ^1H 及 $^2\text{H}(\text{D})$ ，將式(1)所表示之化合物之任意一者或兩者以上之 ^1H 轉換為 $^2\text{H}(\text{D})$ 而成之氘轉換體亦包含於式(1)所表示之化合物中。

【0232】

本發明包括式(1)所表示之化合物或其製藥學上容許之鹽。又，本發明之化合物亦存在以水合物及/或與各種溶劑之溶劑合物(乙醇合物等)之形式存在之情況，因此該等水合物及/或溶劑合物亦包括於本發明之化合物中。

【0233】

進而，本發明之化合物亦包括基於光學活性中心之光學異構物、基於由分子內旋轉之束縛產生之軸性或面性對掌性的旋轉對映異構物、其他立體異構物、互變異構物、幾何異構物等可存在之全部異構物、及所有樣態之晶形者、進而該等之混合物。

【0234】

尤其是光學異構物或旋轉對映異構物可分別以外消旋體之形式獲得，或者於使用光學活性之起始原料或中間物之情形時，可分別以光學活性體之形式獲得。又，視需要可於上述製造法之合適階段，藉由使用光學活性管柱之方法、分級結晶法等公知之分離方法，以物理方式或化學方式將對應之原料、中間物或最終品之外消旋體拆分為該等之旋光對映體。作為該等拆分方法，例如可列舉非鏡像異構物法等，該方法係使外消旋體與光學活性拆分劑進行反應，合成2種非鏡像異構物，利用物理性質不同而藉由分級結晶等方法進行拆分。

【0235】

於欲獲得本發明之化合物之製藥學上容許之鹽時，於以製藥學上容許之鹽之形式獲得式(1)所表示之化合物之情形時，直接精製即可，又，於以游離形式獲得之情形時，使其溶解或懸浮於適當之有機溶劑中，添加酸或鹼，藉由通常之方法形成鹽即可。

【0236】

於本發明中，所謂「併用藥劑」意指可與本發明之化合物併用或組合之抗腫瘤劑。作為「併用藥劑」，例如可列舉：抗腫瘤性烷化劑、抗腫瘤性代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、植物源抗腫瘤劑、抗腫瘤性鉑配位化合物、抗腫瘤性喜樹鹼衍生物、抗腫瘤性酪胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性磷脂激酶抑制劑、抗腫瘤性單株抗體、干擾素、生物反應調節劑、激素製劑、免疫檢查點抑制劑、表觀遺傳學相關分子抑制劑、蛋白質轉譯後修飾抑制劑、及其他抗腫瘤劑。作為「併用藥劑」之具體例，例如可列舉：阿紫胞苷、伏立諾他(Vorinostat)、地西他濱、羅米地辛(romidepsin)、艾達黴素、柔紅黴素、阿黴素、依諾他濱、阿糖胞苷、米托蒽醌、硫鳥嘌呤、依託泊苷、異環磷醯胺、環磷醯胺、達卡巴仁(dacarbazine)、替莫唑胺、尼莫司汀、白消安、甲基苄肼、美法侖、雷莫司汀、全反式視黃酸、他米巴羅汀、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、伊立替康、博來黴素、絲裂黴素C、甲胺喋呤、紫杉醇、歐洲紫杉醇、吉西他濱、他莫昔芬、噻替派、替加氟、氟尿嘧啶、依維莫司、替西羅莫司、吉非替尼、埃羅替尼、伊馬替尼、克唑替尼、奧希替尼(osimertinib)、阿法替尼(afatinib)、達沙替尼(dasatinib)、博舒替尼(bosutinib)、凡德他尼(vandetanib)、舒尼替尼、阿西替尼(axitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、倫伐替尼(lenvatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼洛替

尼(nilotinib)、伊魯替尼(ibrutinib)、色瑞替尼(ceritinib)、艾樂替尼(alectinib)、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)、魯索替尼(ruxolitinib)、奧拉帕尼、索拉非尼、維莫非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、帕博西林、硼替佐米、卡非佐米、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、帕尼單抗(panitumumab)、納武單抗、阿特珠單抗、莫加珠單抗(mogamulizumab)、阿倫單抗(alemtuzumab)、奧法木單抗、伊匹單抗、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、本妥昔單抗(brentuximab vedotin)、吉妥珠單抗(gemtuzumab ozogamicin)、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)等。

【0237】

作為本發明之化合物之投予路徑，可為經口投予、非經口投予、直腸內投予或滴眼投予之任一者，其一日投予量根據化合物之種類、投予方法、患者之症狀及年齡等有所不同。例如，於經口投予之情形時，通常可將相對於人或哺乳動物1 kg體重為約0.01～1000 mg、更佳為約0.1～500 mg之量分成1～多次投予。於靜脈注射等非經口投予之情形時，通常例如相對於人或哺乳動物1 kg體重可投予約0.01 mg～300 mg、更佳為約1 mg～100 mg。

【0238】

本發明之化合物可藉由經口投予或非經口投予，直接投予，或使用適當之劑形製成製劑而投予。劑形例如可列舉錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、液劑、懸浮劑、注射劑、貼附劑、貼膏劑等，但不限於此。製劑可使用藥學上容許之添加劑，藉由公知之方法製造。

【0239】

作為添加劑，可根據目的使用賦形劑、崩解劑、結合劑、塑化劑、潤滑劑、包衣劑、溶解劑、溶解助劑、增黏劑、分散劑、穩定劑、甜味劑、香料等。作為添加劑之具體例，例如可列舉：乳糖、甘露醇、結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素、玉米澱粉、部分 α 化澱粉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、硬脂酸鎂、富馬酸硬脂酯鈉、聚乙二醇、丙二醇、氧化鈦、滑石等。

[實施例]

【0240】

以下，藉由參考例、實施例及試驗例，進一步具體地說明本發明，但本發明並不限定於此。

【0241】

於本說明書中，有時使用以下之縮寫。

THF：四氫呋喃

TFA：三氟乙酸

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲基亞砷

MeCN：乙腈

Me：甲基

Et：乙基

Ph：苯基

Bn：苄基

Boc：第三丁氧基羰基

n-：正

tert-：第三

p-：對

BINAP：2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)

Ac：乙醯基

dppf：1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵

Xantphos：4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呔啶

Dess-Martin試劑：戴斯-馬丁過碘烷(1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊烯-3-(1H)-酮)

Petasis試劑：雙(環戊二烯基)二甲基鈦

Bredereck試劑：第三丁氧基-雙(二甲胺基)甲烷

HATU：1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽

WSCl·HCl：1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽

HOBt：1-羥基苯并三唑

【0242】

化合物鑑定所使用之NMR(Nuclear Magnetic Resonance，核磁共振)資料可由日本電子股份有限公司之JNM-ECS400型核磁共振裝置(400 MHz)獲得。

作為NMR所使用之符號，s意指單峰，d意指二重峰，dd意指二重峰之二重峰，t意指三重峰，td意指三重峰之二重峰，q意指四重峰，m意指多重峰，br意指寬幅，brs意指寬幅之單峰，brm意指寬幅之多重峰，J意

指耦合常數。

【0243】

化合物鑑定所使用之 LC/MS(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry，液相層析-質譜法)分析條件如以下所述。觀察到之質量分析之值[MS(m/z)]中，以 $[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$ 或 $[M+2H]^{2+}$ 等表示與單一同位素質量(僅由主同位素構成之精密質量)相對應之值，以Rt(分鐘)表示保持時間。

【0244】

LC/MS 測定法：

分析條件A

檢測機器：ACQUITY(註冊商標)SQ檢測器(Waters公司)

HPLC：ACQUITY UPLC(註冊商標)系統

管柱：Waters ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18(1.7 μ m，2.1 mm×30 mm)

溶劑：A液：0.06%甲酸/H₂O，B液：0.06%甲酸/MeCN

梯度條件(Gradient condition)：以0.0-1.3分鐘、線性梯度自B 2%洗脫至96%

流速：0.8 mL/min

UV：220 nm與254 nm

管柱溫度：40℃

分析條件B

檢測機器：LCMS-2020(島津製作所公司)

HPLC：Nexera X2

管柱：Phenomenex Kinetex(註冊商標) 1.7 μ m C18(50 mm $\times$ 2.1 mm)

溶劑：A液：0.05%TFA/H₂O、B液：MeCN

梯度條件(Gradient condition)：以0.0-1.7分鐘、線性梯度自B 10%洗脫至99%

流速：0.5 mL/min

UV：220 nm與254 nm

管柱溫度：40℃

【0245】

實施例中之粉末X射線繞射測定係於以下所示之條件下測定。將所獲得之繞射圖案(XRD光譜)示於圖1～圖5。

於特定晶形時，基於圖1～圖5之繞射圖所示之各結晶之特徵性繞射峰進行判斷即可。

將由圖1～圖5之繞射圖案特定出之主要繞射峰及特徵性繞射峰分別列舉於以下。再者，以下之實施例所記載之繞射角 $2\theta(^{\circ})$ 下之繞射峰值存在根據測定機器、或測定條件等而產生些許測定誤差之情況。具體而言，測定誤差可為 ± 0.2 之範圍內，較佳可為 ± 0.1 之範圍內。

【0246】

粉末X射線繞射測定法：

檢測機器：Spectris Power X-ray diffraction system Empyrian

X射線管：CuK α (波長：1.54埃)

管電壓：45 kV

管電流：40 mA

測定範圍：4～40度(20)

步長：0.013度

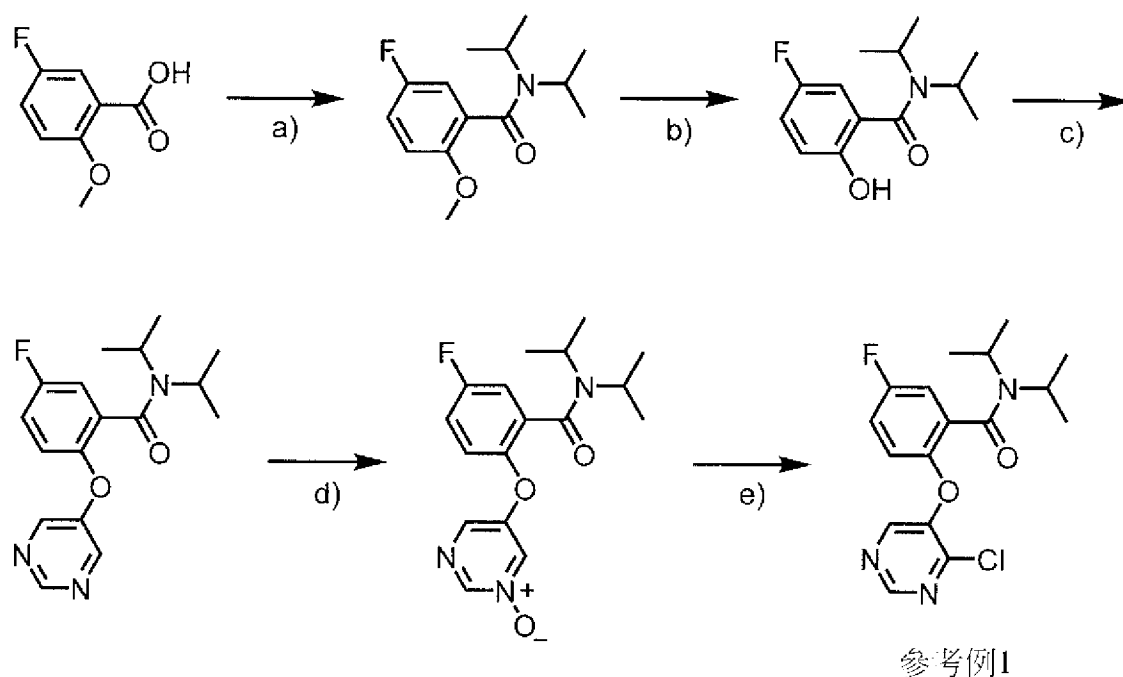
累計時間：100秒/步

【0247】

參考例1：

2-[(4-氯嘓啖-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺

[化24]



【0248】

a) 5-氟-2-甲氧基-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺之製造

將5-氟-2-甲氧基苯甲酸(100 g)溶解於二氯甲烷(1.0 L)中，於0℃下添加二異丙胺(251 mL)及HATU(235 g)，於室溫下攪拌1天。利用5 mol/L鹽酸水溶液使反應液驟冷。利用乙酸乙酯將所獲得之水溶液萃取2次。利用飽和食鹽水洗淨所獲得之有機層，利用硫酸鎂加以乾燥後，將其過濾去除，並將溶劑減壓蒸餾去除，而獲得標題化合物之粗產物(200 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 254.0/Rt(分鐘) 0.96(分析條件A)

【0249】

b)5-氟-2-羥基-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺之製造

將5-氟-2-甲氧基-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(70.0 g)溶解於二氯甲烷(400 mL)中，於0℃下添加三溴化硼(39.2 mL)，於0℃下攪拌1天。利用8 mol/L氨水溶液使反應液驟冷。利用氯仿將所獲得之水溶液萃取2次。利用飽和食鹽水洗淨所獲得之有機層，利用硫酸鎂加以乾燥後，將其過濾去除，並將溶劑減壓蒸餾去除，而獲得標題化合物(56.0 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 240.0/Rt(分鐘) 0.85(分析條件A)

【0250】

c)5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)-2-[(嘧啶-5-基)氧基]苯甲醯胺之製造

將5-氟-2-羥基-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(118.0 g)懸浮於DMF(250 mL)中，於室溫下添加5-溴嘧啶(35.9 g)及碳酸銨(73.5 g)，於加熱回流下攪拌1天。放置冷卻後，將反應液減壓濃縮，將殘渣添加至飽和碳酸氫鈉水溶液中進行驟冷。利用乙酸乙酯將所獲得之水溶液萃取2次。利用飽和食鹽水洗淨所獲得之有機層，利用硫酸鎂加以乾燥後，將其過濾去除，並將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，藉此獲得標題化合物(20.0 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 317.7/Rt(分鐘) 0.86(分析條件A)

【0251】

d)5-氟-2-[(1-側氧基-1 λ^5 -嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺之製造

將5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)-2-[(嘧啶-5-基)氧基]苯甲醯胺(72.1 g)溶

解於二氯甲烷(900 mL)中，於0℃下添加間氯過苯甲酸(112 g)，於0℃下攪拌2天。利用三丁基膦(56.7 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液使反應液驟冷。放置冷卻後，將二氯甲烷進行減壓濃縮，利用乙酸乙酯將所獲得之水溶液萃取2次。利用飽和食鹽水洗淨所獲得之有機層，利用硫酸鎂加以乾燥後，將其過濾去除，並將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇)精製殘渣，藉此獲得標題化合物(42.3 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 334.0/Rt(分鐘) 0.76(分析條件A)

【0252】

e)2-[(4-氯嘓啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(參考例1)之製造

將5-氟-2-[(1-側氧基-1 λ^5 -嘓啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(36.0 g)溶解於氯仿(300 mL)中，於0℃下添加N,N-二異丙基乙基胺(37.6 mL)及磷醯氯(40 mL)，於0℃下攪拌6小時。放置冷卻後，將反應液減壓濃縮，將殘渣添加至飽和碳酸氫鈉水溶液中進行驟冷。利用乙酸乙酯將所獲得之水溶液萃取2次。利用飽和食鹽水洗淨所獲得之有機層，利用硫酸鎂加以乾燥後，將其過濾去除，並將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，藉此獲得標題化合物(27.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.77 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.53-7.30 (3H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 3.54-3.48 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.08 (6H, d, $J = 6.7$ Hz).

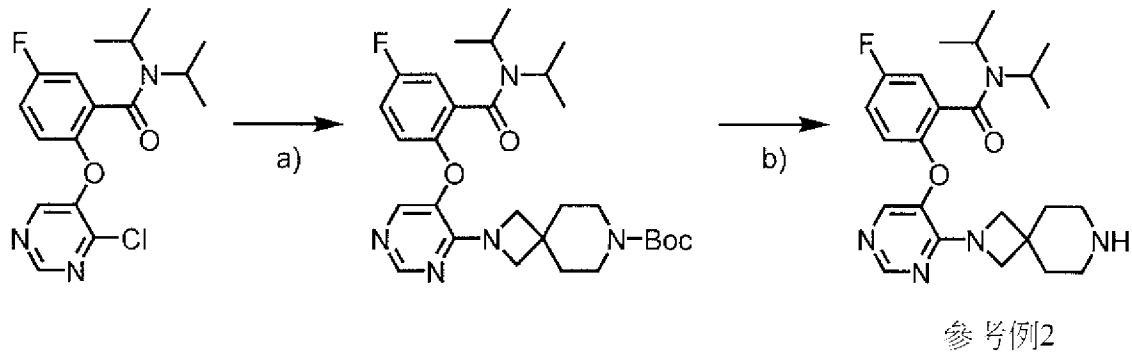
LC-MS; $[M+H]^+$ 351.9/Rt(分鐘) 1.00(分析條件A)

【0253】

參考例2：

2-{[4-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺

[化25]



【0254】

a)2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯之製造

將2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(27.0 g)溶解於2-丙醇(500 mL)中，於0℃下添加N,N-二異丙基乙基胺(40.1 mL)及2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯鹽酸鹽(30.3 g)，於室溫下攪拌6小時。將反應液減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(33.0 g)。

LC-MS; [M+H]⁺ 542.1/Rt(分鐘) 1.23(分析條件A)

【0255】

b)2-{[4-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(參考例2)之製造

將2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯(44.0 g)溶解於二氯甲烷(500 mL)中，於0℃下添加TFA(65 mL)，於室溫下攪拌12小時。將反應液減壓濃縮，藉由

胺矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇)精製殘渣，而獲得標題化合物(35.0 g)。

¹H-NMR (DMSO-D₆)δ: 8.26 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.24-7.19 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 3.87-3.78 (4H, m), 3.71-3.67 (1H, m), 3.54-3.51 (1H, m), 2.58-2.55 (4H, m), 1.59-1.56 (4H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.7 Hz).

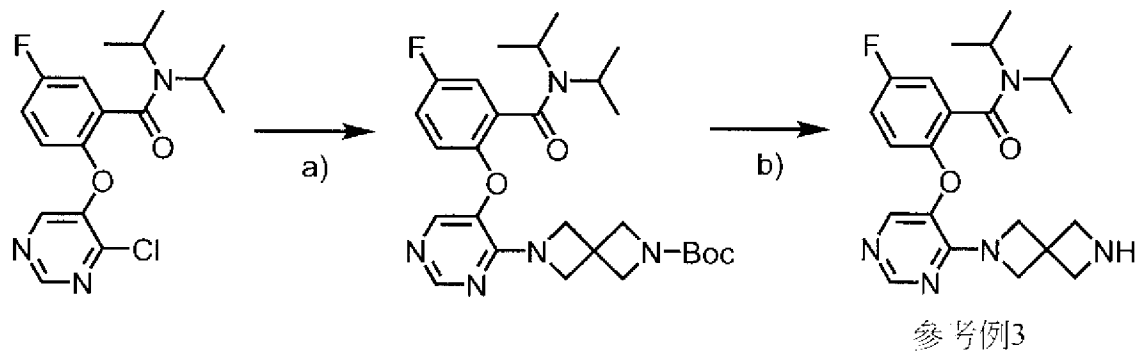
LC-MS; [M+H]⁺ 442.3/Rt(分鐘) 1.33(分析條件B)

【0256】

參考例3：

2-([4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-5-基]氧基)-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺

[化26]



【0257】

a)6-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯之製造

使用2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(1.0 g)與2,6-二氮雜螺[3,3]庚烷-2-羧酸第三丁酯半草酸鹽(1.0 g)，藉由與參考例2之步驟a)所記載之方法同樣之方法，獲得標題化合物(1.4 g)。

LC-MS; [M+H]⁺ 514.1/Rt(分鐘) 0.96(分析條件A)

【0258】

b)2-{[4-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(參考例3)之製造

使用6-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1.4 g)，藉由與參考例2之步驟b)所記載之方法同樣之方法，獲得標題化合物(1.0 g)。

¹H-NMR (DMSO-D₆)δ: 8.26 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.23-7.17 (2H, m), 6.99-6.96 (1H, m), 4.25-4.23 (2H, m), 4.15-4.12 (2H, m), 3.69-3.66 (1H, m), 3.52-3.50 (5H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz).

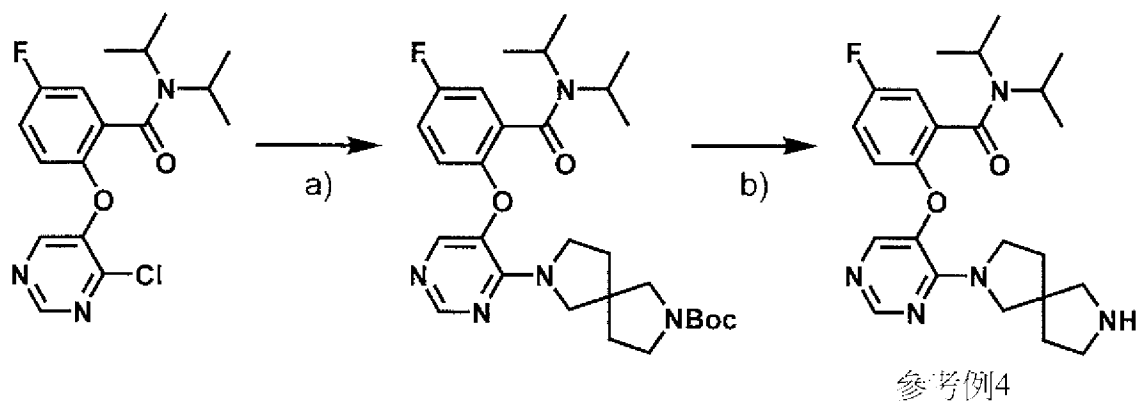
LC-MS; [M+2H]²⁺ 207.5/Rt(分鐘) 0.64(分析條件A)

【0259】

參考例4：

2-{[4-(2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺

[化27]



【0260】

a) 7-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羧酸第三丁酯之製造

將2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(150 mg)溶解於2-丙醇(10 mL)中，於0°C下添加三乙胺(0.2 mL)及2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羧酸第三丁酯(193 mg)，於室溫下攪拌6小時。將反應液減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(169 mg)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 542.1/Rt(分鐘) 1.22(分析條件A)

【0261】

b) 2-{[4-(2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(參考例4)之製造

將7-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羧酸第三丁酯(169 mg)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，於0°C下添加TFA(2.0 mL)，於室溫下攪拌12小時。將反應液減壓濃縮，藉由胺矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇)精製殘渣，而獲得標題化合物(122 mg)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 442.3/Rt(分鐘) 1.12(分析條件A)

【0262】

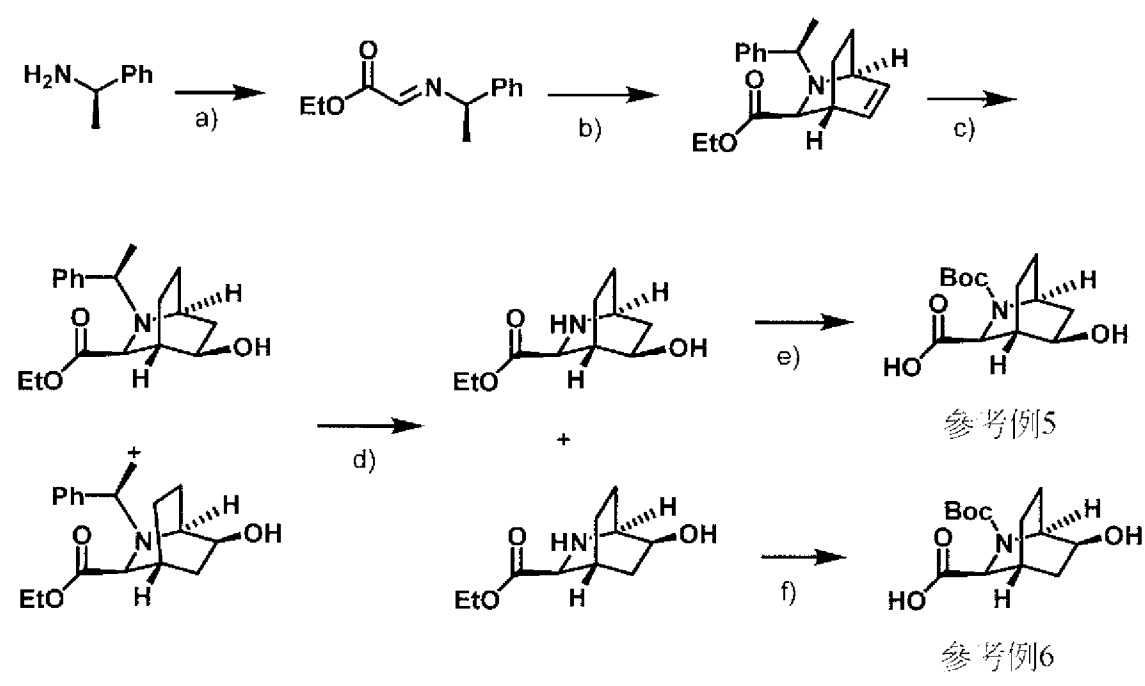
參考例5：

(1S,3S,4S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

參考例6：

(1S,3S,4R,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

[化28]



【0263】

a)(2E)-{[(1R)-1-苯基乙基]亞胺基}乙酸乙酯之製造

於(R)-1-苯基乙基胺(63 mL)中添加側氧乙酸乙酯(100 mL)，於室溫下攪拌1小時後，進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物之粗產物。所獲得之產物不進行精製而用於下一反應。

【0264】

b)(1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-烯-3-羧酸乙酯之製造

於上述步驟a)中作為粗產物而獲得之(2E)-{[(1R)-1-苯基乙基]亞胺基}乙酸乙酯之二氯甲烷(475 mL)溶液中添加分子篩4A(粉末，10 g)，將反應液冷卻為-70℃。滴加三氟乙酸(32 mL)與三氟化硼二乙醚錯合物(53 mL)並攪拌15分鐘後，滴加1,3-環己二烯(42 mL)。將反應液升溫至室溫，並整夜攪拌。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨有機層。於有機層中添加硫酸鈉並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己

烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(59.4 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 286.2/Rt(分鐘) 0.53(分析條件A)

【0265】

c)與(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸乙酯及(1S,3S,4R,6S)-6-羥基-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸乙酯之混合物之製造

於0~5℃下向(1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-烯-3-羧酸乙酯(85.5 g)之THF(500 mL)溶液中滴加1.0 mol/L硼烷-THF錯合物(300 mL)，於室溫下整夜攪拌。於冰浴冷卻下向反應液中添加3 mol/L氫氧化鈉水溶液(62 mL)與30%過氧化氫水(62 mL)，攪拌30分鐘後，添加硫代硫酸鈉水溶液並攪拌1小時。於反應液中添加乙酸乙酯/氯仿進行萃取，利用飽和食鹽水洗淨有機層。於有機層中添加硫酸鈉並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而以位置異構物之混合物之形式獲得標題化合物之粗產物(51.7 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 304.2/Rt(分鐘) 0.53(分析條件A)

【0266】

d)(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸乙酯及(1S,3S,4R,6S)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸乙酯之製造

於上述步驟c)中獲得之混合產物(51.7 g)之乙醇(500 mL)溶液中添加10%氫氧化鈣(10.2 g)，於加壓氫氣環境下(0.3-0.4 MPa)、室溫下攪拌6小時。過濾反應液，將濾液減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇)精製殘渣，而分別獲得作為標題化合物之(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環

[2.2.2] 辛烷-3-羧酸乙酯 (19.0 g) 及 (1S,3S,4R,6S)-6-羥基-2-氮雜雙環
[2.2.2] 辛烷-3-羧酸乙酯 (5.05 g)。

(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2] 辛烷-3-羧酸乙酯

LC-MS; $[M+H]^+$ 200.2/Rt(分鐘) 0.27(分析條件A)

(1S,3S,4R,6S)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2] 辛烷-3-羧酸乙酯

LC-MS; $[M+H]^+$ 200.1/Rt(分鐘) 0.36(分析條件A)

【0267】

e)(1S,3S,4S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2] 辛烷-3-羧酸(參考例5)之製造

於(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2] 辛烷-3-羧酸乙酯(10.48 g)之1,4-二噁烷(153 mL)溶液中添加1 mol/L氫氧化鈉水溶液(238 mL)，於室溫下攪拌1小時後，將反應液冷卻為0℃，添加二碳酸二第三丁酯(11.48 g)。攪拌1小時後，添加1 mol/L鹽酸使反應液成為酸性，添加飽和食鹽水，利用10%乙醇/氯仿混合溶劑進行萃取。利用硫酸鈉乾燥有機層。過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。利用二異丙醚洗淨殘渣，濾取並加以乾燥，藉此獲得標題化合物(8.40 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.55 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 3.96-3.81 (3H, m), 2.09-1.69 (4H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.29-1.17 (2H, m).

【0268】

f)(1S,3S,4R,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2] 辛烷-3-羧酸(參考例6)之製造

使用(1S,3S,4R,6S)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2] 辛烷-3-羧酸乙酯(5.05

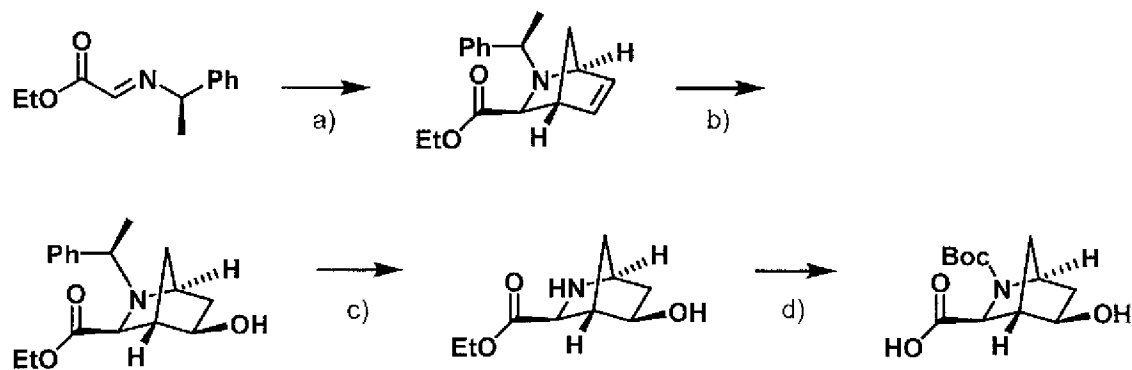
g)，藉由與步驟e)同樣之方法，獲得標題化合物(1.60 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 4.09-4.05 (3H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 2.18-2.05 (2H, m), 1.91-1.80 (1H, m), 1.63-1.50 (3H, m), 1.45 (3H, s), 1.40 (6H, s).

【0269】

參考例7：

(1S,3S,4S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸
[化29]



參考例7

【0270】

a)(1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-羧酸乙酯
之製造

使用(2E)-{[(1R)-1-苯基乙基]亞胺基}乙酸乙酯(12.0 g)與環戊二烯(4.92 mL)，藉由與參考例5之步驟b)所記載之方法同樣之方法，獲得標題化合物(10.8 g)。

LC-MS; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.2/Rt(分鐘) 0.54(分析條件A)

【0271】

b)(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸乙酯之製造

使用(1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-羧酸乙酯(10.8 g)，藉由與參考例5之步驟c)所記載之方法同樣之方法，獲得標題化合物(7.49 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 290.2/Rt(分鐘) 0.46(分析條件A)

【0272】

c)(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸乙酯之製造

使用(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸乙酯(7.49 g)，藉由與參考例5之步驟d)所記載之方法同樣之方法，獲得標題化合物(2.89 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 186.1/Rt(分鐘) 0.27(分析條件A)

【0273】

d)(1S,3S,4S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸(參考例7)之製造

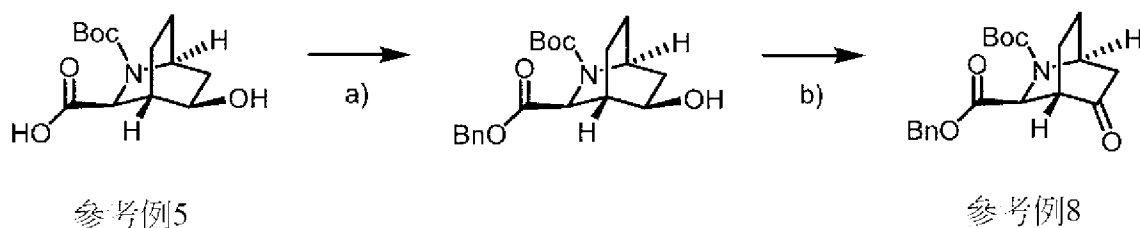
使用(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸乙酯(2.88 g)，藉由與參考例5之步驟e)所記載之方法同樣之方法，獲得標題化合物(980 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 4.99 (1H, br s), 4.11-3.95 (1H, m), 3.95-3.82 (1H, m), 3.48-3.40 (1H, m), 2.41-2.31 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.45-1.19 (10H, m).

【0274】

參考例8：

(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯
[化30]



【0275】

a)(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

於室溫下向(1S,3S,4S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(28.0 g)與碳酸鉀(28.5 g)之乙腈(300 mL)溶液中添加苄基溴(12.3 mL)，並整夜攪拌。將反應液減壓濃縮，於殘渣中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。於有機層中添加硫酸鈉並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(33.1 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 362.3/Rt(分鐘) 0.95(分析條件A)

【0276】

b)(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(參考例8)之製造

於室溫下向(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(33.0 g)之二氯甲烷(400 mL)溶液中添加Dess-Martin試劑(46.5 g)，於室溫下整夜攪拌。於反應液中添加硫代硫酸鈉水溶液與碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取。於有機層中添加硫酸鈉並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物之粗產物(33.8 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 360.2/Rt(分鐘) 1.02(分析條件A)

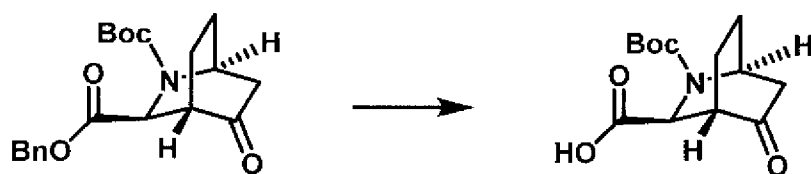
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.28 (5H, m), 5.33-5.05 (2H, m), 4.66-4.42 (2H, m), 2.80-2.69 (1H, m), 2.59-2.45 (1H, m), 2.36-2.16 (2H, m), 1.82-1.62 (3H, m), 1.45 (2.5H, s), 1.31 (6.5H, s).

【0277】

參考例9：

(1S,3S,4S)-2-(第三丁氧基羰基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

[化31]



參考例8

參考例9

於(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(1.0 g)之甲醇(30 mL)溶液中添加5 mol/L氫氧化鈉水溶液(2.7 mL)，於50°C下加熱攪拌5小時。將反應液冷卻為室溫後，添加1 mol/L鹽酸進行中和，並利用氯仿進行萃取。於有機層中添加硫酸鈉並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇)精製殘渣，而獲得標題化合物(0.42 g)。

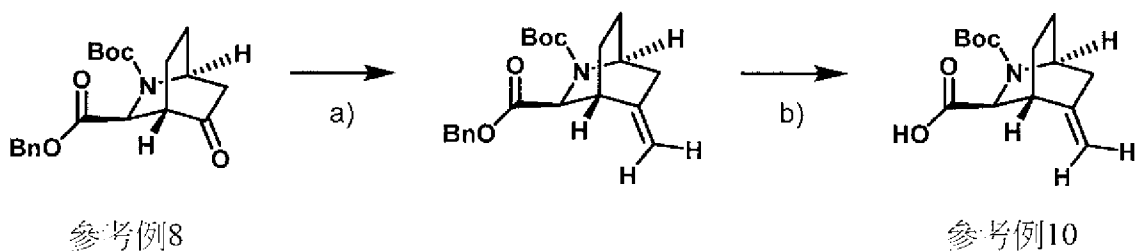
LC-MS; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.0/Rt(分鐘) 0.59(分析條件A)

【0278】

參考例10：

(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

[化32]



【0279】

a) (1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

於室溫下向(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(3.0 g)之THF(30 mL)溶液中添加Petasis試劑(5%THF/甲苯溶液, 35 g), 於95°C下攪拌5小時。恢復為室溫, 追加Petasis試劑(5%THF/甲苯溶液, 10 g), 於130°C下進行加熱回流。放置冷卻後, 添加二乙醚, 將所析出之橙色固體過濾去除, 並將濾液進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣, 而獲得標題化合物(1.9 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 358.0/Rt(分鐘) 1.21(分析條件A)

【0280】

b) (1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(參考例10)之製造

使用(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(1.9 g), 藉由與參考例9同樣之方法, 獲得標題化合物(0.99 g)。

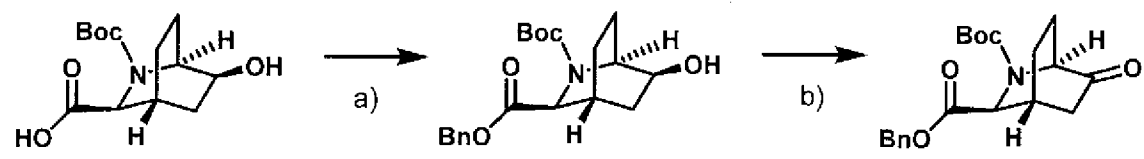
LC-MS; $[M+H]^+$ 268.0/Rt(分鐘) 0.83(分析條件A)

【0281】

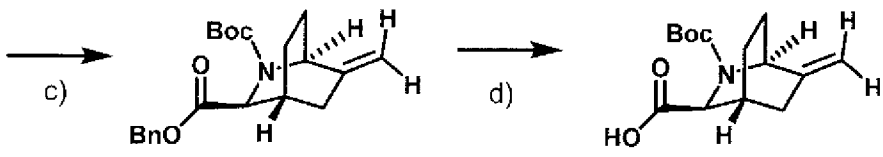
參考例11：

(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-6-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

[化33]



參考例6



參考例11

【0282】

a)(1S,3S,4R,6S)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

使用(1S,3S,4R,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(80.0 g)，藉由與參考例8之步驟a)同樣之方法，獲得標題化合物(65.5 g)。

LC-MS; [M+H]⁺ 362.1/Rt(分鐘) 0.95(分析條件A)

【0283】

b)(1S,3S,4R)-6-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

使用(1S,3S,4R,6S)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(10.0 g)，藉由與參考例8之步驟b)同樣之方法，獲得標題化合物(6.0 g)。

LC-MS; [M+H]⁺ 360.1/Rt(分鐘) 1.02(分析條件A)

【0284】

c)(1S,3S,4R)-6-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

使用(1S,3S,4R)-6-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(4.0 g)，藉由與參考例10之步驟a)同樣之方法，獲得標題化合物(2.12 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 358.0/Rt(分鐘) 1.29(分析條件A)

【0285】

d)(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-6-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(參考例11)之製造

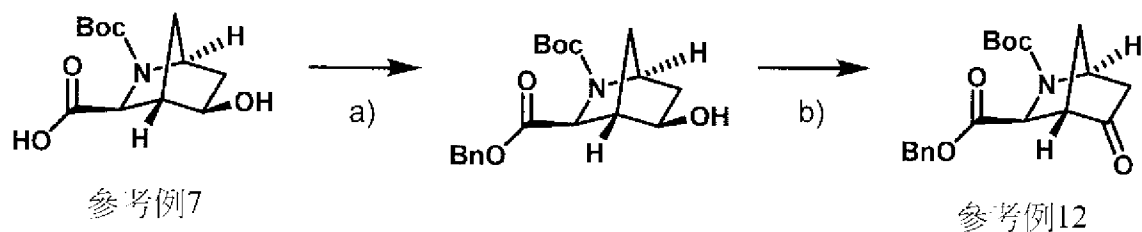
使用(1S,3S,4R)-6-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(2.1 g)，藉由與參考例9同樣之方法，獲得標題化合物(1.4 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 268.0/Rt(分鐘) 0.82(分析條件A)

【0286】

參考例12：

(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯
[化34]



【0287】

a)(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三

丁酯之製造

使用(1S,3S,4S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸(1.5 g)，藉由與參考例8之步驟a)同樣之方法，獲得標題化合物(1.73 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 348.2/Rt(分鐘) 0.92(分析條件A)

【0288】

b)(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(參考例12)之製造

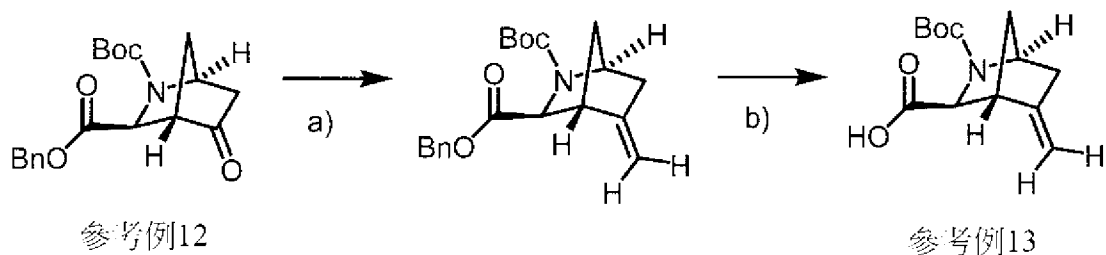
使用(1S,3S,4S,5R)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(1.73 g)，藉由與參考例8之步驟b)同樣之方法，獲得標題化合物(1.40 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 346.2/Rt(分鐘) 1.01(分析條件A)

【0289】

參考例13：

(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸
[化35]



【0290】

a)(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

使用(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-苄酯

2-第三丁酯(1.40 g)，藉由與參考例10之步驟a)同樣之方法，獲得標題化合物(1.10 g)。

LC-MS; [M+H]⁺ 344.2/Rt(分鐘) 1.18(分析條件A)

【0291】

b)(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸(參考例13)之製造

使用(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(1.10 g)，藉由與參考例9同樣之方法，獲得標題化合物(0.69 g)。

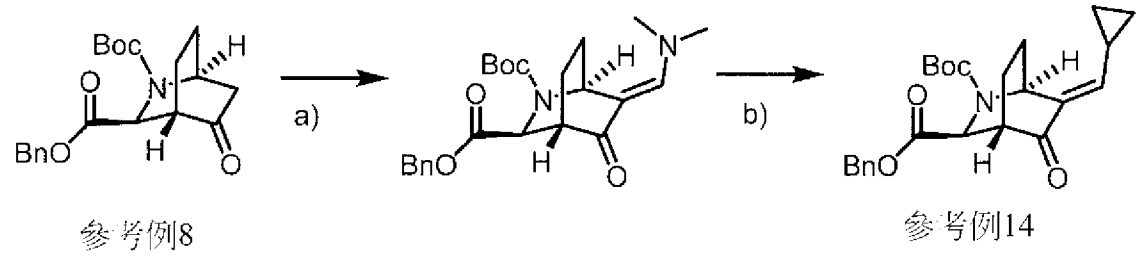
LC-MS; [M+H]⁺ 254.3/Rt(分鐘) 0.82(分析條件A)

【0292】

參考例14：

(1S,3S,4S,6E)-6-(環丙基亞甲基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

[化36]



【0293】

a)(1S,3S,4S,6E)-6-[(二甲胺基)亞甲基]-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

於(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(33.8 g)之N,N-二甲基甲醯胺(180 mL)溶液中添加Bredereck試

劑(32.8 g)，於100℃下加熱攪拌2小時。將反應液減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物之粗產物(39.0 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 415.4/Rt(分鐘) 0.95(分析條件A)

【0294】

b)(1S,3S,4S,6E)-6-(環丙基亞甲基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(參考例14)之製造

將(1S,3S,4S,6E)-6-[(二甲胺基)亞甲基]-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(39.0 g)之四氫呋喃(300 mL)溶液冷卻為0℃，滴加環丙基溴化鎂(0.5 mol/L四氫呋喃溶液，245 mL)，於室溫下攪拌6小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。於有機層中添加硫酸鈉並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(32.3 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 412.4/Rt(分鐘) 1.16(分析條件A)

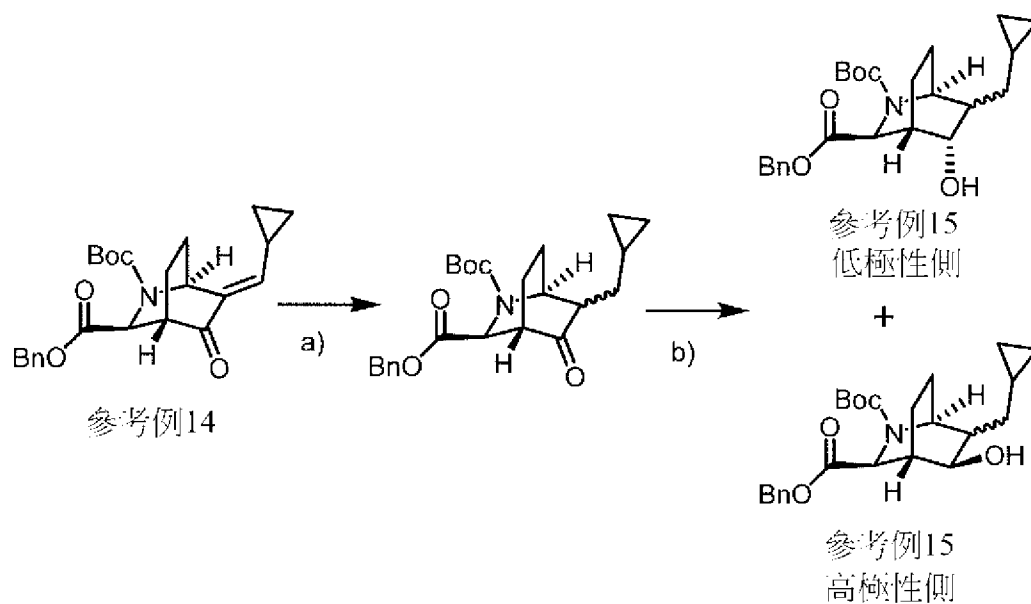
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39-7.27 (5H, m), 5.91 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 5.38-5.04 (3H, m), 4.50-4.36 (1H, m), 2.90-2.76 (1H, m), 2.37-2.22 (1H, m), 1.82-1.59 (4H, m), 1.44 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.09-0.95 (2H, m), 0.73-0.58 (2H, m).

【0295】

參考例15：

(1S,3S,4S)-6-(環丙基甲基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

[化37]



【0296】

a)(1S,3S,4S)-6-(環丙基甲基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

於(1S,3S,4S,6E)-6-(環丙基亞甲基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(32.3 g)之四氫呋喃(300 mL)溶液中添加三苯基膦-氫化銅(I)六聚物(38.5 g)，於室溫下攪拌12小時。將反應液進行矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而以立體異構物混合物之形式獲得標題化合物(23.2 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 414.1/Rt(分鐘) 1.22(分析條件A)

【0297】

b)(1S,3S,4S)-6-(環丙基甲基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(參考例15)之製造

將(1S,3S,4S)-6-(環丙基甲基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(23.2 g)之甲醇(200 mL)溶液冷卻為0℃，添加硼

氫化鈉(2.12 g)，並攪拌1小時。將反應液減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物之低極性側之立體異構物混合物(9.3 g)與高極性側之立體異構物混合物(10.2 g)。

低極性側之立體異構物混合物：(1S,3S,4S,5S)-6-(環丙基甲基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

LC-MS; $[M+H]^+$ 416.1/Rt(分鐘) 1.13(分析條件A)

高極性側之立體異構物混合物：(1S,3S,4S,5R)-6-(環丙基甲基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

LC-MS; $[M+H]^+$ 416.1/Rt(分鐘) 1.01(分析條件A)

【0298】

參考例16：

(1S,3S,4S,5R,6R)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

參考例17：

(1S,3S,4S,5R,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

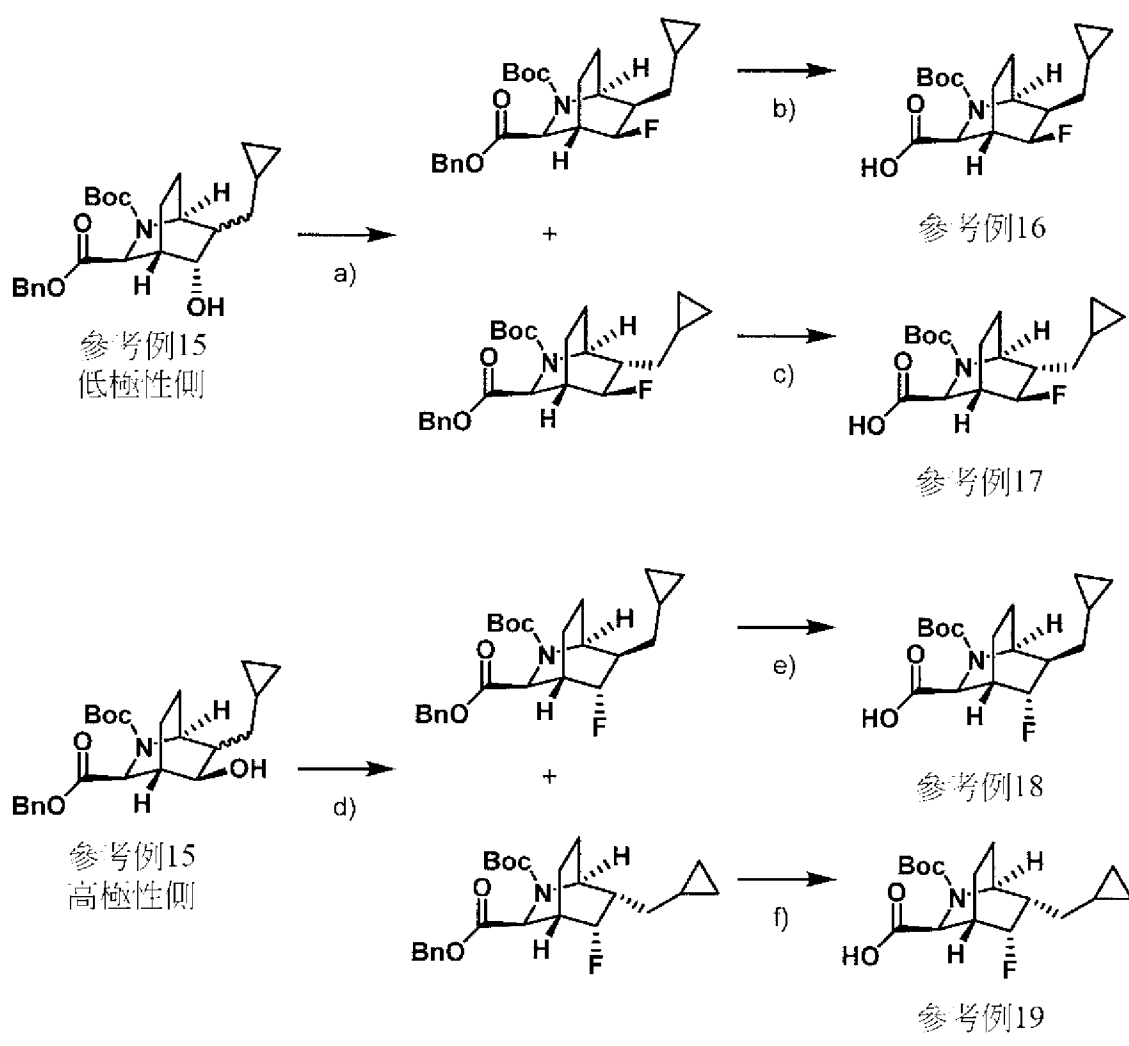
參考例18：

(1S,3S,4S,5S,6R)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

參考例19：

(1S,3S,4S,5S,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

[化38]



【0299】

a)(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯及(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

將參考例15之產物之低極性側之立體異構物混合物即(1S,3S,4S,5S)-6-(環丙基甲基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(9.3 g)之二氯甲烷(80 mL)溶液冷卻為0℃，添加三氟化二乙胺基硫(5.91 mL)，於室溫下整夜攪拌。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取。於有機層中添加硫酸鈉並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲

得(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(3.6 g)與(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(3.7 g)。

(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

LC-MS; $[M+H]^+$ 418.4/Rt(分鐘) 1.29(分析條件A)

(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

LC-MS; $[M+H]^+$ 418.4/Rt(分鐘) 1.35(分析條件A)

【0300】

b)(1S,3S,4S,5R,6R)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(參考例16)之製造

於(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(3.6 g)與甲酸鉍(5.4 g)之四氫呋喃(50 mL)溶液中添加氫氧化鉍/碳(1.2 g)，並加熱回流3小時。將反應液冷卻為室溫後，進行矽藻土過濾，將濾液進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(2.8 g)。

LC-MS; $[M-H]^-$ 326.4/Rt(分鐘) 0.95(分析條件A)

【0301】

c)(1S,3S,4S,5R,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(參考例17)之製造

使用(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(108 mg)，藉由與參考例16之步驟b)同樣之

方法，獲得標題化合物之粗產物(108 mg)。

LC-MS; $[M-H]^-$ 326.4/Rt(分鐘) 0.95(分析條件A)

【0302】

d)(1S,3S,4S,5S,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯及(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

使用參考例15之產物之高極性側之立體異構物混合物即(1S,3S,4S,5R)-6-(環丙基甲基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(363 mg)，藉由與參考例16之步驟a)同樣之方法，獲得(1S,3S,4S,5S,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(86 mg)與(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(152 mg)。

(1S,3S,4S,5S,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

LC-MS; $[M+H]^+$ 418.4/Rt(分鐘) 1.27(分析條件A)

(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

LC-MS; $[M+H]^+$ 418.4/Rt(分鐘) 1.29(分析條件A)

【0303】

e)(1S,3S,4S,5S,6R)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(參考例18)之製造

使用(1S,3S,4S,5S,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(82 mg)，藉由與參考例16之步驟b)同樣之方

法，獲得標題化合物之粗產物(73 mg)。

LC-MS; [M-H]⁻ 326.4/Rt(分鐘) 0.94(分析條件A)

【0304】

f)(1S,3S,4S,5S,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(參考例19)之製造

使用(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(147 mg)，藉由與參考例16之步驟b)同樣之方法，獲得標題化合物之粗產物(140 mg)。

LC-MS; [M-H]⁻ 326.3/Rt(分鐘) 0.95(分析條件A)

【0305】

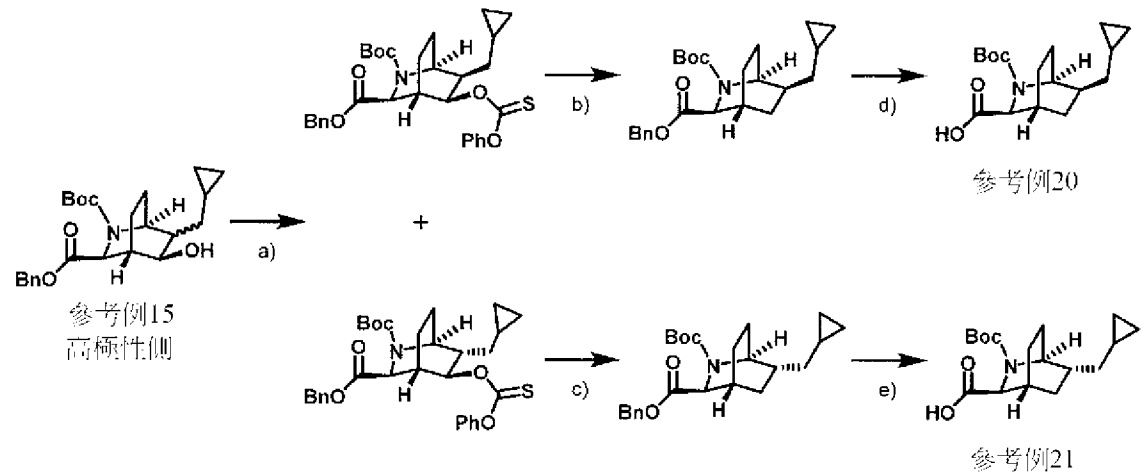
參考例20：

(1S,3S,4R,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

參考例21：

(1S,3S,4R,6R)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸

[化39]



【0306】

a)(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-[(苯氧基硫羰基)氧基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯及(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(環丙基甲基)-5-[(苯氧基硫羰基)氧基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

將參考例15之產物之高極性側之立體異構物混合物即(1S,3S,4S,5R)-6-(環丙基甲基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(7.3 g)之乙腈(50 mL)溶液冷卻為0℃，添加4-(二甲胺基)吡啶(8.6 g)與氯硫代甲酸苄酯(4.74 mL)，於50℃下加熱攪拌12小時。將反應液冷卻為室溫後，添加飽和食鹽水，利用乙酸乙酯進行萃取。於有機層中添加硫酸鎂並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-[(苯氧基硫羰基)氧基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之粗產物(1.80 g)及(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(環丙基甲基)-5-[(苯氧基硫羰基)氧基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之粗產物(7.90 g)。

(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-[(苯氧基硫羰基)氧基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

LC-MS; [M+H]⁺ 552.2/Rt(分鐘) 1.42(分析條件A)

(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(環丙基甲基)-5-[(苯氧基硫羰基)氧基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯

LC-MS; [M+H]⁺ 552.2/Rt(分鐘) 1.45(分析條件A)

【0307】

b)(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

將(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-[(苯氧基硫羰基)氧基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(1.80 g)之甲苯(50 mL)溶液冷卻為0°C，添加三(三甲基矽烷基)矽烷(5.03 mL)與2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)(0.11 g)，於50°C下加熱攪拌5小時。將反應液冷卻為室溫後，添加飽和食鹽水，利用乙酸乙酯進行萃取。於有機層中添加硫酸鎂並加以乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(0.80 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 400.2/Rt(分鐘) 1.38(分析條件A)

【0308】

c)(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

使用(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(環丙基甲基)-5-[(苯氧基硫羰基)氧基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(7.90 g)，藉由與參考例20之步驟b)同樣之方法，獲得標題化合物(5.50 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 400.2/Rt(分鐘) 1.40(分析條件A)

【0309】

d)(1S,3S,4R,6S)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(參考例20)之製造

使用(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(5.50 g)，藉由與參考例16之步驟b)同樣之方法，獲得標題化合物(3.90 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 310.2/Rt(分鐘) 1.02(分析條件A)

【0310】

e)(1S,3S,4R,6R)-2-(第三丁氧基羰基)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(參考例21)之製造

使用(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(1.20 g)，藉由與參考例16之步驟b)同樣之方法，獲得標題化合物(980 mg)。

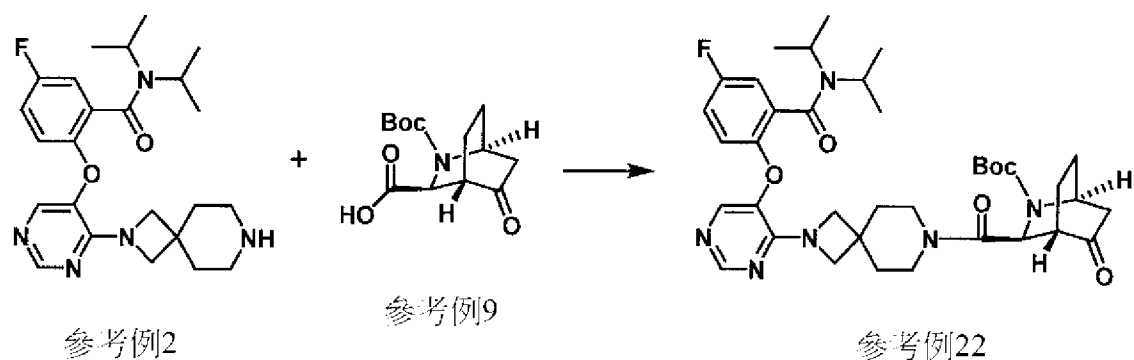
LC-MS; $[M+H]^+$ 310.2/Rt(分鐘) 1.04(分析條件A)

【0311】

參考例22：

(1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯

[化40]



於參考例2中所獲得之2-{[4-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(164 mg)之氯仿(2 mL)溶液中添加參考例9中獲得之(1S,3S,4S)-2-(第三丁氧基羰基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(100 mg)、WSCl·HCl(85 mg)、HOBt(68 mg)及

N,N-二異丙基乙基胺(0.13 mL)，於室溫下攪拌2小時。於反應液中添加水，利用氯仿進行萃取。藉由硫酸鈉將所獲得之有機層乾燥後，將其過濾去除，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(245 mg)。

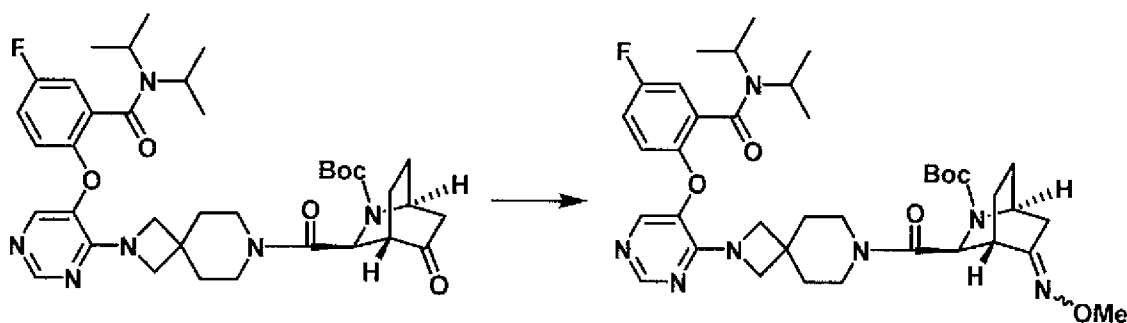
LC-MS; $[M+H]^+$ 693.2/Rt(分鐘) 0.97(分析條件A)

【0312】

參考例23：

(1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-(甲氧基亞胺基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯

[化41]



參考例22

參考例23

於參考例22中獲得之(1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯(100 mg)之乙醇(1 mL)及水(2 mL)溶液中添加O-甲基羥基胺鹽酸鹽(24 mg)與乙酸鈉(35 mg)，於75℃下攪拌3小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。藉由硫酸鈉將所獲得之有機層乾燥後，將其過濾去除，將溶劑減壓蒸餾去除，藉此獲得標題化合物(89 mg)。

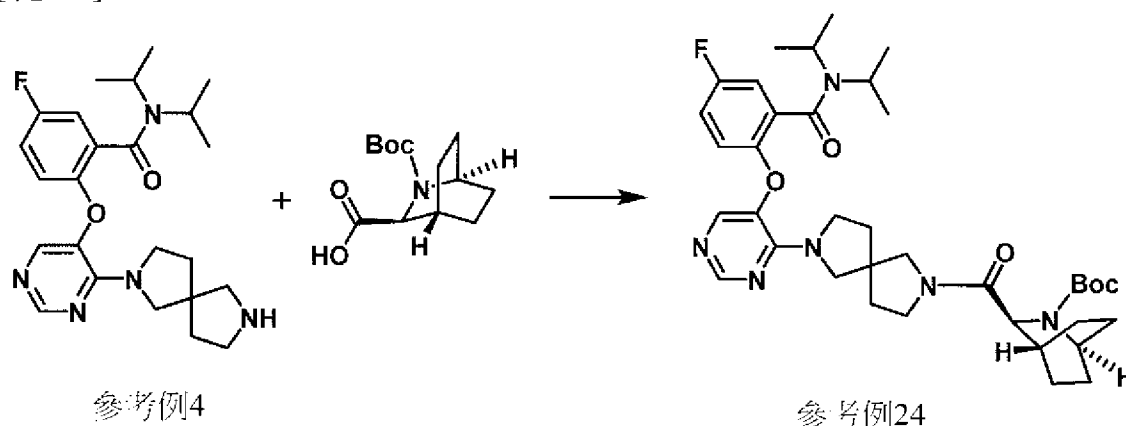
LC-MS; $[M+H]^+$ 722.6/Rt(分鐘) 0.98(分析條件A)

【0313】

參考例24：

(1R,3S,4R)-3-[7-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羰基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯

[化42]



使用參考例4中獲得之2-{[4-(2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(122 mg)與可購入之(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸(85 mg)，藉由與參考例22同樣之方法，獲得標題化合物(100 mg)。

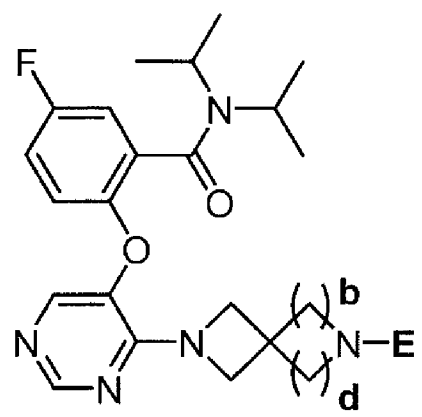
LC-MS; $[M+H]^+$ 679.0/Rt(分鐘) 1.89(分析條件B)

【0314】

參考例25～40：

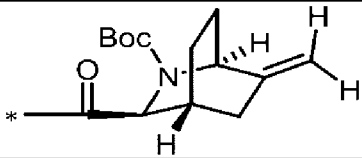
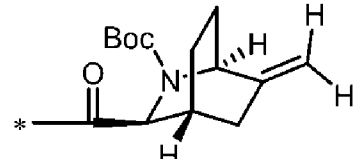
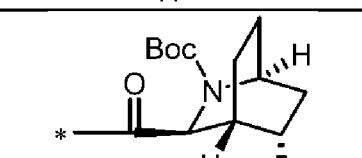
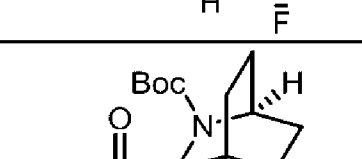
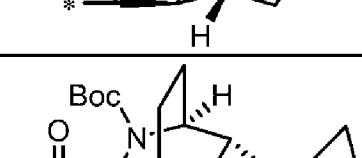
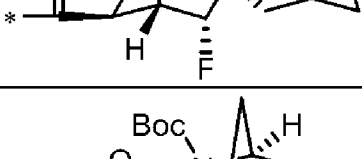
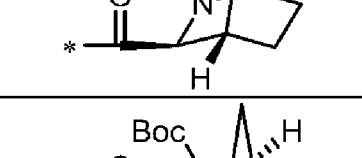
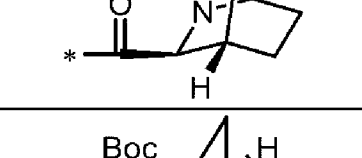
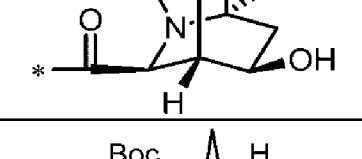
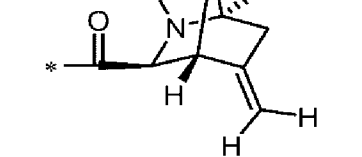
使用相對應之原料化合物，藉由與參考例22所記載之方法同樣之方法，獲得下述表所示之參考例25～40之化合物。

[化43]



[表1]

參考例	b	d	E	LC-MS; [M+H] ⁺ /Rt(min) (分析條件)
25	2	2		733.4/2.07 (分析條件B)
26	1	1		705.3/1.11 (分析條件A)
27	2	2		733.2/1.19 (分析條件A)
28	1	1		705.2/1.11 (分析條件A)
29	2	2		691.2/1.18 (分析條件A)
30	1	1		663.2/1.03 (分析條件A)

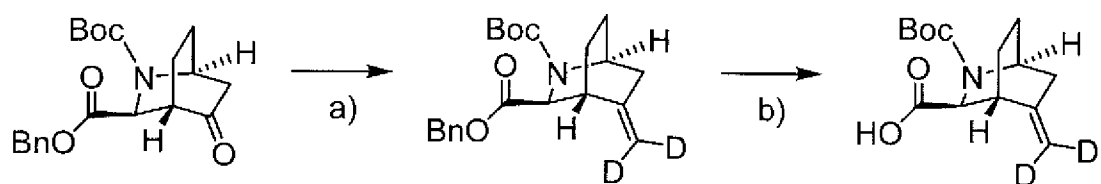
31	2	2		691.3/1.02 (分析條件A)
32	1	1		663.3/1.04 (分析條件A)
33	1	1		669.4/1.09 (分析條件A)
34	1	1		651.3/1.00 (分析條件A)
35	2	2		751.3/1.45 (分析條件A)
36	1	1		637.2/1.15 (分析條件A)
37	2	2		665.3/1.15 (分析條件A)
38	2	2		695.3/0.92 (分析條件A)
39	2	2		677.2/1.63 (分析條件B)
40	2	2		751.4/2.06 (分析條件B)

【0315】

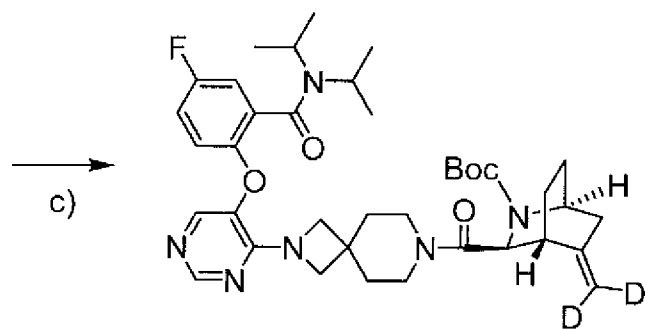
參考例41：

(1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲酯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯

[化44]



參考例12



參考例41

【0316】

a)(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之製造

於-78℃下向(²H₃)甲基(三苯基)碘化磷(2.83 g)之THF(14 mL)懸浮液中滴加正丁基鋰(1.57 mol/L己烷溶液, 3.54 mL), 於0℃下攪拌1.5小時。再次冷卻為-78℃, 逐量添加(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯(1.0 g), 並攪拌5小時。將反應液恢復為室溫後, 添加飽和氯化銨水進行驟冷。利用乙酸乙酯進行萃取。利用水、飽和食鹽水洗淨所獲得之有機層, 並添加無水硫酸鈉加以乾燥後, 將其過濾去

除，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(0.46 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 360.4/Rt(分鐘) 1.22(分析條件A)

【0317】

b)(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-($^2H_2$)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸之製造

於(1S,3S,4R)-5-($^2H_2$)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,3-二羧酸3-苄酯2-第三丁酯之甲醇(10 mL)溶液中添加氫氧化鈉水溶液(5 mol/L, 1.8 mL)及水2 mL，於50°C下加熱攪拌4小時。將反應液冷卻為室溫後，將甲醇減壓蒸餾去除，其後利用氯仿對所獲得之水溶液進行萃取。添加1 mol/L鹽酸將水層酸性化，利用氯仿進行萃取。利用飽和食鹽水洗淨有機層後，添加無水硫酸鈉進行乾燥，過濾去除後，將溶劑減壓蒸餾去除，藉此獲得標題化合物(0.31 g)。所獲得之化合物不進行精製，而用於下一反應。

LC-MS; $[M+H]^+$ 270.2/Rt(分鐘) 0.89(分析條件A) ^1H -NMR (DMSO- D_6) δ : 12.60 (1H, br s), 4.17-3.95. (total 2H, m), 2.74-2.60 (total 1H, m), 2.60-2.43 (total 1H, m), 2.34-2.23 (total 1H, m), 1.94-1.54 (total 3H, m), 1.54-1.41 (total 1H, m), 1.41-1.19 (total 9H, m).

【0318】

c)(1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘓啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-($^2H_2$)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯(參考例41)之製造

使用(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-($^2H_2$)亞甲基-2-氮雜雙環

[2.2.2]辛烷-3-羧酸(36 mg)，藉由與參考例22所記載之方法同樣之方法，獲得標題化合物(80 mg)。

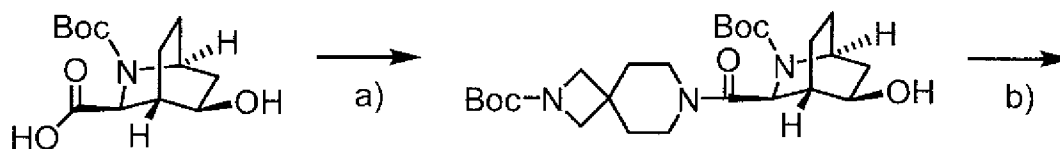
LC-MS; $[M+H]^+$ 693.6/Rt(分鐘) 0.99(分析條件A)

【0319】

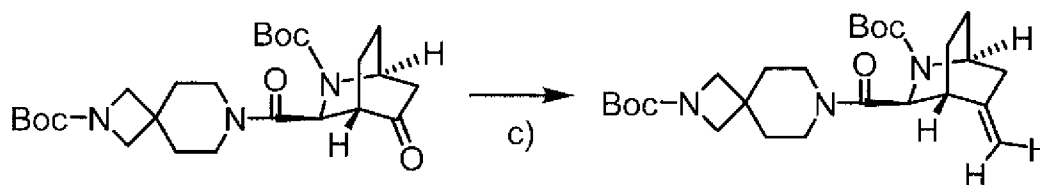
參考例42：

7-[(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯

[化45]



參考例5



參考例42

【0320】

a)7-[(1S,3S,4S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羧基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯之製造

於室溫下向參考例5中獲得之化合物(20.0 g)之二氯甲烷(200 mL)溶液中添加2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯(18.4 g)、WSCl·HCl(18.4 g)、HOBt(13.0 g)及N,N-二異丙基乙基胺(16.7 mL)，於室溫下攪拌一整夜。於反應液中添加氯仿，依序利用飽和氯化銨水溶液、水、飽和食鹽水進行洗淨，添加無水硫酸鈉加以乾燥後，將其過濾去除。將溶劑減壓蒸餾去除，利用二異丙醚/己烷(1/1)將所獲得之殘渣進行晶析，藉此

獲得標題化合物(33.9 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 480.1/Rt(分鐘) 0.83(分析條件A)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 4.48 and 4.39 (total 1H, each m), 4.27-4.302 (total 2H, m), 3.73-3.25 (total 9H, m), 2.41 and 2.32 (total 1H, each m), 2.15 (1H, br m), 1.98-1.51 (total 10H, m), 1.46-1.42 (total 13H, m), 1.39-1.36 (5H, m).

【0321】

b)7-[(1S,3S,4S)-2-(第三丁氧基羰基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯之製造

於-78℃下在氮氣環境下向草醯氯(8.94 mL)之二氯甲烷(300 mL)溶液中滴加二甲基亞砷(11.1 mL)，於-78℃下攪拌30分鐘。於-65℃以下滴加7-[(1S,3S,4S,5R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯(25.0 g)之二氯甲烷(100 mL)溶液，於-78℃下進一步攪拌1小時。於-78℃下滴加三乙胺(36.3 mL)，恢復為室溫，進一步攪拌30分鐘。利用氯仿稀釋反應液，依序利用飽和氯化銨水溶液、水、飽和食鹽水進行洗淨，於所獲得之有機層中添加無水硫酸鈉加以乾燥後，將其過濾去除。將溶劑減壓蒸餾去除，利用己烷將殘渣進行晶析，藉此獲得標題化合物(22.5 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 478.1/Rt(分鐘) 0.90(分析條件A)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.79 and 4.73 (total 1H, each m), 4.70 and 4.55 (total 1H, each m), 3.74-3.25 (total 8H, m), 2.67-2.29 (total 4H, m), 2.01-1.50 (total 7H, m), 1.50-1.41 (total 12H, m), 1.39 (6H, s).

【0322】

c) 7-[(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯(參考例42)之製造

於冰浴冷卻下向甲基(三苯基)溴化磷(25.2 g)之THF(300 mL)懸浮液中添加第三丁醇鉀(7.9 g)，並攪拌1小時。於反應液中添加7-[(1S,3S,4S)-2-(第三丁氧基羰基)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯(22.5 g)，於室溫下攪拌2小時。追加甲基(三苯基)溴化磷(8.4 g)及第三丁醇鉀(2.6 g)，於室溫下進一步攪拌1小時。利用乙酸乙酯稀釋反應液，利用水、飽和食鹽水洗淨。添加無水硫酸鈉將所獲得之有機層乾燥後，將其過濾去除。將溶劑減壓蒸餾去除，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製殘渣，而獲得標題化合物(24.2 g)。

LC-MS; $[M+H]^+$ 476.1/Rt(分鐘) 1.09(分析條件A)

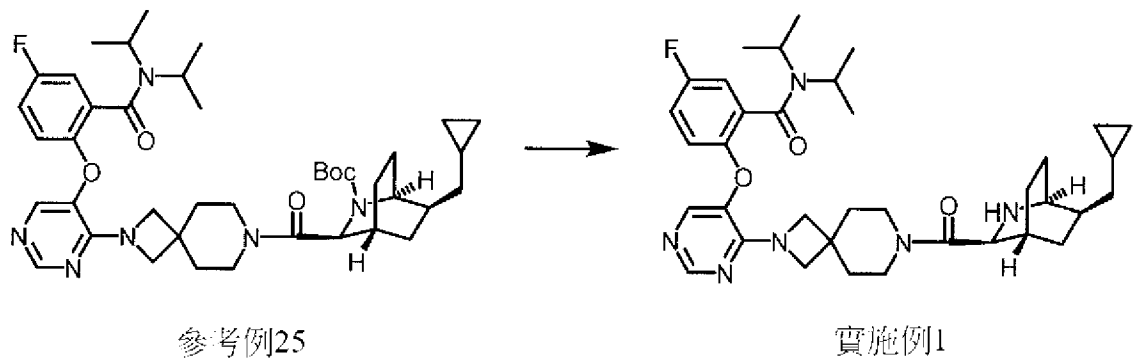
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.94 (1H, br s), 4.78 (1H, m), 4.57 and 4.50 (total 1H, each m), 4.38 and 4.23 (total 1H, each br s), 3.77-3.26 (total 8H, m), 2.67-2.49 (total 1H, m), 2.47 and 2.41 (total 1H, each m), 2.38-2.27 (total 1H, m), 2.26-2.13 (total 1H, m), 1.98-1.47 (total 7H, m), 1.47-1.39 (total 12H, m), 1.37 (6H, s).

【0323】

實施例1：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺

[化46]



於室溫下向參考例25中獲得之(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-3-[2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯(62 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加TFA(1 mL)，於室溫下攪拌1小時。將溶劑減壓蒸餾去除，藉由胺矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製殘渣，而獲得標題化合物(28 mg)。

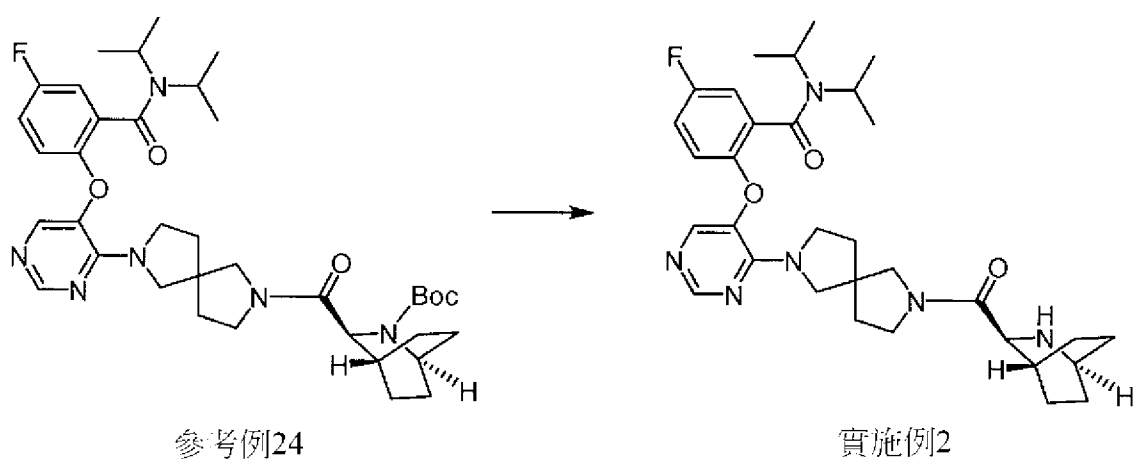
LC-MS; [M+H]⁺ 633.4/Rt(分鐘) 1.64(分析條件B)

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 8.39 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 6.74 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.96-3.86 (3H, m), 3.79 (1H, m), 3.67-3.46 (3H, m), 3.30 (2H, brs), 2.85 (1H, brs), 2.16 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.80-1.59 (6H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.39-1.23 (4H, m), 1.16-1.08 (7H, m), 0.88 (1H, m), 0.68 (1H, m), 0.45-0.37 (2H, m), 0.08-0.03 (2H, m).

【0324】

實施例2：

2-[(4-{7-[(1R,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺
[化47]



使用參考例24中獲得之(1R,3S,4R)-3-[7-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲酯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷-2-羰基]-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯(100 mg)，藉由與實施例1同樣之方法，獲得標題化合物(89 mg)。

LC-MS; [M+H]⁺ 579.0/Rt(分鐘) 1.50(分析條件B)

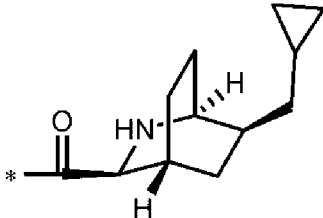
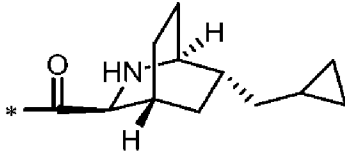
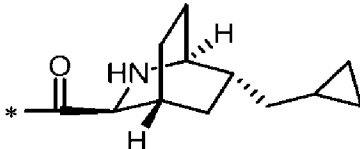
¹H-NMR (CDCl₃)δ: 8.34-8.30 (1H, m), 7.85-7.79 (1H, m), 7.22-7.18 (2H, m), 6.89-6.80 (2H, m), 3.72-3.23 (11H, m), 2.87-2.69 (1H, m), 1.87-1.54 (8H, m), 1.44-1.43 (4H, m), 1.35-1.24 (6H, m), 1.08-1.02 (8H, m), 0.88-0.85 (1H, m).

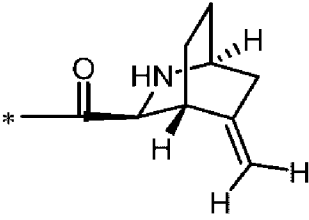
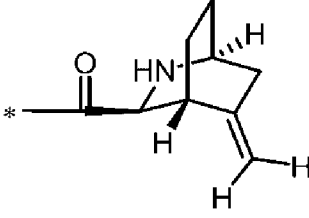
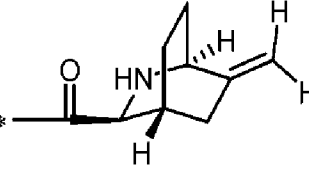
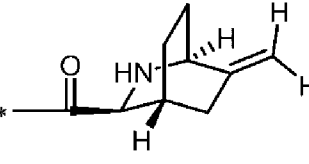
【0325】

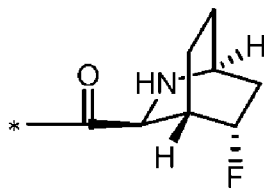
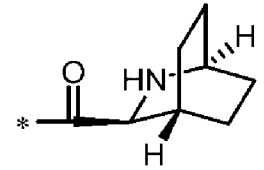
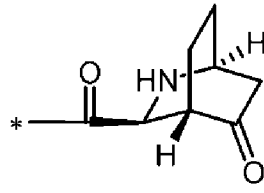
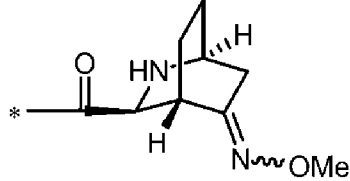
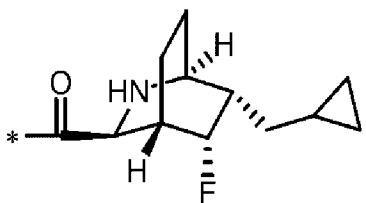
實施例3～19：

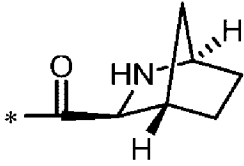
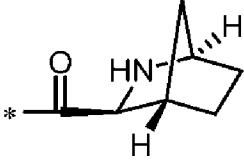
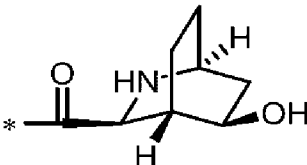
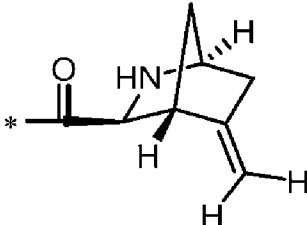
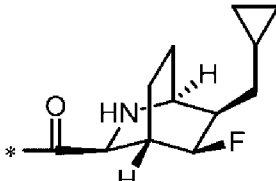
使用相對應之原料化合物，藉由與實施例1同樣之方法，獲得下述表所示之實施例3～19之化合物。

[化48]

實施例	b	d	E	LC-MS; [M+H] ⁺ 或 [M+2H] ²⁺ /Rt (min) (分析條件) ¹ H-NMR : 化學位移
3	1	1		605.3/1.60(分析條件B) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 4.36-4.24 (5H, m), 4.04-4.01 (2H, m), 3.67-3.50 (3H, m), 3.31 (4H, brs), 2.62 (1H, brs), 1.93-1.90 (2H, m), 1.67 (1H, brs), 1.44-1.23 (4H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.67-0.61 (1H, m), 0.38-0.36 (2H, m), 0.01-0.00 (2H, m).
4	2	2		633.4/1.62(分析條件B) ¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 8.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.01-6.96 (2H, m), 6.74 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.93-3.88 (2H, m), 3.82-3.75 (2H, m), 3.67-3.45 (3H, m), 3.30 (2H, brs), 2.88 (1H, brs), 1.95-1.83 (2H, m), 1.78-1.26 (16H, m), 1.14-1.08 (6H, m), 0.90-0.85 (2H, m), 0.70 (1H, m), 0.43-0.37 (2H, m), 0.08-0.03 (2H, m).
5	1	1		605.4/1.60(分析條件B) ¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.00-6.96 (2H, m), 6.69 (1H, m), 4.47-4.06 (8H, m), 3.77 (1H, m), 3.51-3.45 (2H, m), 2.80 (1H, m), 1.96-1.26 (16H, m), 1.14-1.08 (6H, m), 0.89-0.85 (2H, m), 0.68 (1H, m), 0.43-0.37 (2H, m), 0.04 (2H, m).

6	2	2		591.2/0.73(分析條件A) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.25 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.22-7.17 (2H, m), 7.01 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.69 (1H, s), 3.93 (2H, brs) 3.85 (1H, brs), 3.83 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 3.57-3.46 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.26 (2H, brs), 2.97 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.43 (1H, brm), 2.33 (1H, brm), 2.27 (1H, brs), 2.22 (1H, dd, J = 2.1, 16.8 Hz), 1.70 (2H, brm), 1.63 (3H, brm), 1.57-1.49 (1H, m), 1.41-1.37 (5H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz).
7	1	1		282.6/0.87(分析條件A) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.24-7.20 (2H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.37-4.26 (5H, m), 4.10-4.05 (2H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 3.55-3.51 (2H, m), 3.32 (4H, brs), 2.96 (1H, s), 2.42-2.22 (2H, m), 1.68-1.61 (2H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.40-1.25 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.88-0.84 (1H, m).
8	2	2		591.2/0.73(分析條件A) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.26 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.26-7.17 (2H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.04-3.90 (2H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.79 (1H, s), 3.72-3.60 (1H, m), 3.55-3.27 (5H, m), 3.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 2.55-2.42 (3H, m), 2.36-2.24 (1H, m), 1.87 (1H, s), 1.81-1.55 (5H, m), 1.53-1.37 (5H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz).
9	1	1		563.6/1.51(分析條件B) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.29 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.24-7.19 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 4.77 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.43-4.23 (5H, m), 4.06-4.02 (2H, m), 3.70-3.49 (3H, m), 3.32 (4H, brs), 3.13 (1H, s), 2.38-2.28 (2H, m), 1.96 (1H, s), 1.80-1.72 (1H, m), 1.54-1.34 (3H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.7 Hz).

10	1	1		285.2/0.70(分析條件A) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.27 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 5.00-4.96 (0.5H, m), 4.85-4.80 (0.5H, m), 4.34-4.24 (5H, m), 4.09-4.03 (2H, m), 3.75 (1H, s), 3.69-3.50 (2H, m), 3.31 (2H, brs), 2.88 (1H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 1.52-1.24 (4H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (1H, d, J = 6.1 Hz), 0.99 (3H, d, J = 4.9 Hz).
11	1	1		276.7/0.66(分析條件A) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.28 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.24-7.20 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 4.39-4.23 (6H, m), 4.08-4.02 (2H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 3.54-3.51 (2H, m), 3.41-3.32 (2H, m), 2.74 (1H, s), 1.70-1.33 (9H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.11-1.08 (1H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz)
12	2	2		297.1/0.46(分析條件A) ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.33 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.95-6.90 (2H, m), 6.72-6.65 (1H, m), 4.40-4.26 (1H, m), 4.11-3.53 (7H, m), 3.50-3.37 (2H, m), 3.29-3.12 (2H, m), 3.05-2.84 (1H, m), 2.50-2.21 (3H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.90-1.54 (7H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.16-0.99 (6H, m).
13	2	2		622.4/0.53(分析條件A) ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.37 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.02-6.92 (2H, m), 6.76-6.68 (1H, m), 4.21 (1H, s), 4.13-3.65 (9H, m), 3.56-3.41 (3H, m), 3.39-3.22 (2H, m), 2.93-2.82 (1H, m), 2.58-2.41 (2H, m), 2.02-1.89 (1H, m), 1.89-1.59 (7H, m), 1.59-1.40 (7H, m), 1.20-1.04 (6H, m).
14	2	2		651.5/0.57(分析條件A) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.31 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.31-7.23 (2H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 5.09-4.89 (1H, m), 4.11-3.85 (5H, m), 3.77-3.65 (1H, m), 3.61-3.44 (3H, m), 3.41-3.23 (3H, m), 2.92 (1H, s), 2.10-1.95 (2H, m), 1.86-1.26 (15H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.82-0.71 (1H, m), 0.51-0.36 (2H, m), 0.18-0.01 (2H, m).

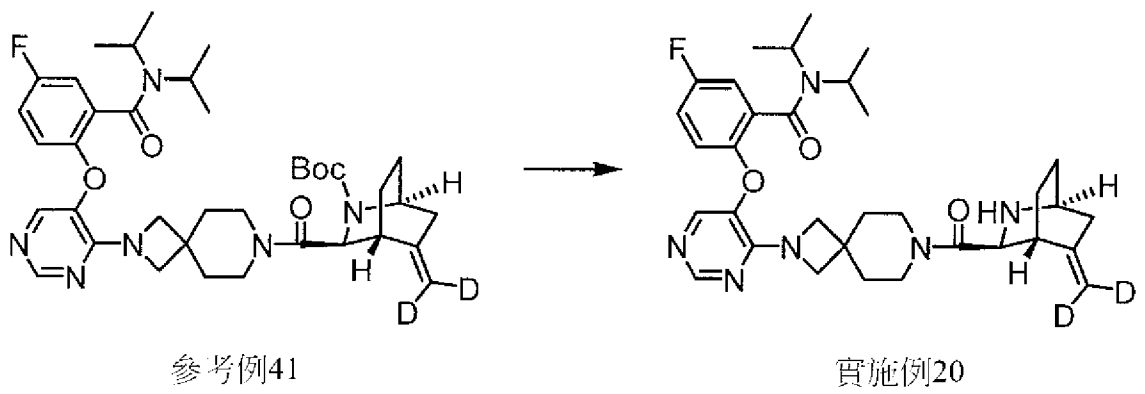
15	1	1		537.4/1.48(分析條件B) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 4.39-4.22 (5H, m), 4.01-3.98 (2H, m), 3.69-3.51 (2H, m), 3.35-3.31 (4H, m), 3.06 (1H, s), 2.42 (1H, s), 1.47-0.99 (8H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz)
16	2	2		565.7/1.58(分析條件B) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 3.98-3.38 (12H, m), 2.53 (1H, s), 1.78-1.58 (8H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.35-1.33 (2H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz)
17	2	2		595.2/1.47(分析條件B) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.28 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.25-7.22 (2H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 4.67 (s, 1H), 4.01-3.86 (5H, m), 3.74 (1H, s), 3.73-3.62 (1H, m), 3.32-3.30 (4H, m), 2.78 (1H, s), 2.10-2.04 (1H, m), 1.80-1.48 (6H, m), 1.44-1.40 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.26-1.18 (2H, s), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz)
18	2	2		577.0/1.56(分析條件B) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.28 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.25-7.21 (2H, m), 7.05-7.04 (1H, m), 5.01 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.87-3.85 (2H, m), 3.71-3.64 (1H, m), 3.55-3.48 (3H, m), 3.39-3.31 (5H, m), 2.86 (1H, s), 2.14-1.98 (2H, m), 1.77-1.65 (4H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.35-1.32 (3H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.86-0.85 (1H, m).
19	2	2		651.4/1.67(分析條件B) ¹ H-NMR (DMSO-D ₆)δ: 8.27 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.25-7.21 (2H, m), 7.07-7.03 (1H, m), 4.55 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.03-3.85 (5H, m), 3.70-3.65 (1H, m), 3.53-3.49 (1H, m), 3.26-3.24 (2H, m), 2.81 (1H, s), 2.04-1.94 (2H, m), 1.71-1.65 (2H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.42-1.32 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.19-1.17 (1H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.86-0.85 (1H, m), 0.44-0.42 (2H, m), 0.08-0.04 (2H, m).

【0326】

實施例20：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺

[化49]



使用參考例41中獲得之(1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[二(丙烷-2-基)胺甲醯基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-羧酸第三丁酯(80 mg)，藉由與實施例1同樣之方法，獲得標題化合物(23 mg)。

LC-MS; [M+H]⁺ 593.6/Rt(分鐘) 0.70(分析條件A)

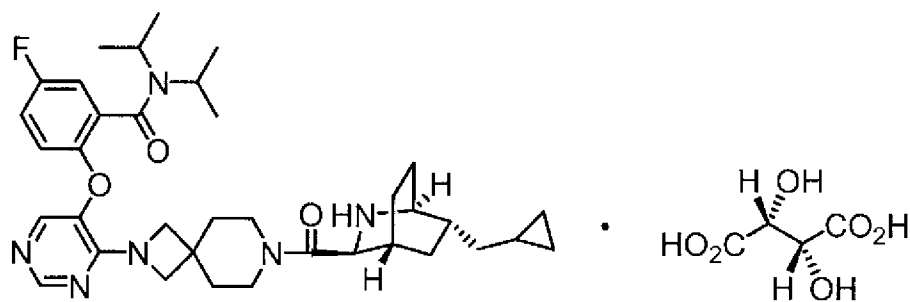
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.27 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.26-7.16 (2H, m), 7.03 (1H, m), 4.05-3.90 (total 3H, brs), 3.87 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.57-3.45 (2H, m), 3.45-3.19 (total 3H, m), 3.07 (1H, s), 2.52 (1H, brs), 2.33 (1H, brs), 2.27 (1H, dd, J = 2.5, 17.1 Hz), 1.79-1.60 (total 5H, brm), 1.55 (1H, m), 1.48-1.37 (5H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz).

【0327】

實施例21：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺 1L(+)-酒石酸鹽

[化50]



實施例21

於實施例4之化合物(0.50 g)之乙酸乙酯/乙醇(10/1, 11 mL)溶液中添加L(+)-酒石酸(0.11 g)，於室溫下攪拌3天。濾取所析出之固體，利用乙酸乙酯洗淨並減壓乾燥，藉此以結晶(I型結晶)形式獲得標題化合物(0.54 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.27 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.26-7.18 (2H, m), 7.04 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 3.96 (2H, br s), 3.91-3.80 (total 4H, m), 3.67 (1H, m), 3.57-3.43 (3H, m), 3.38 (2H, br s), 3.29 (1H, br s), 1.94 (1H, br s), 1.91-1.78 (3H, m), 1.70 (4H, br m), 1.62-1.20 (total 12H, m), 1.07 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 0.97 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 0.68 (1H, m), 0.40 (2H, m), 0.07 (2H, m).

[I型結晶]粉末X射線繞射圖案如圖1所示。

主要繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 5.3$ 、 8.0 、 11.2 、 13.0 、 13.5 、 15.9 、 16.4 、 17.5 、 17.9 、 18.2 、 20.0

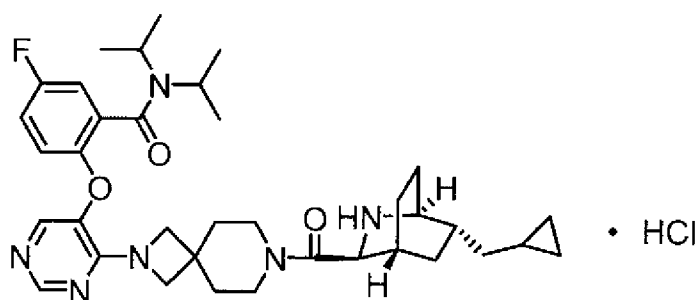
特徵性繞射峰： $2\theta(^{\circ})=5.3、11.2、13.0、15.9、17.9、18.2$

【0328】

實施例22：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺一鹽酸鹽

[化51]



實施例22

於實施例4之化合物(50 mg)之乙酸乙酯(1 mL)溶液中添加4 mol/L鹽酸-乙酸乙酯(19 μ L)，於室溫下攪拌4小時。濾取所析出之固體，利用乙酸乙酯洗淨並減壓乾燥，藉此以結晶(II型結晶)形式獲得標題化合物(30 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.27 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.26-7.19 (2H, m), 7.04 (1H, m), 4.36 (1H, br s), 4.07-3.92 (2H, br s), 3.92-3.81 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.61-3.46 (3H, m), 3.45-3.36 (3H, m), 2.00 (1H, br s), 1.96-1.80 (3H, m), 1.79 -1.21 (total 16H, m), 1.08 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.97 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.68 (1H, m), 0.41 (2H, m), 0.09 (2H, m).

[II型結晶]粉末X射線繞射圖案如圖2所示。

主要繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 5.3、9.9、10.6、11.9、13.1、13.6、15.9、16.3、17.9、18.9、21.2$

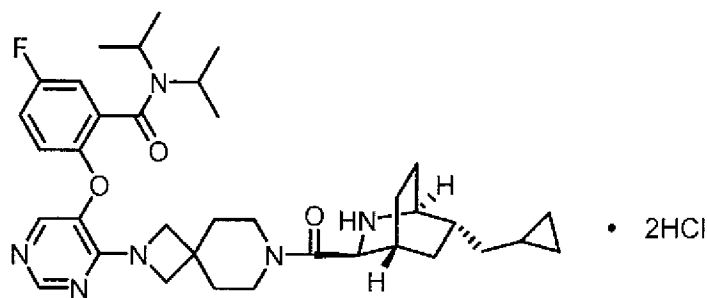
特徵性繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 5.3、9.9、10.6、15.9、16.3、17.9$

【0329】

實施例23：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

[化52]



實施例23

於實施例4之化合物(0.50 g)之乙酸乙酯/乙醇(10/1，11 mL)溶液中添加4 mol/L鹽酸-乙酸乙酯(0.38 mL)，於室溫下攪拌3天。濾取所析出之固體，利用乙酸乙酯洗淨並減壓乾燥，藉此以結晶(III型結晶)形式獲得實施例4之化合物之二鹽酸鹽(0.49 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.22 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 8.03 (1H, br d, $J = 12.8$ Hz), 7.85 (1H, br s), 7.36-7.25 (3H, m), 4.40 (1H, br s), 4.34-3.97 (total 4H, br m), 3.67 (1H, m), 3.59-3.47 (3H, m), 3.46-3.37 (3H, m), 2.01 (1H, br s), 1.96-1.82 (3H, m), 1.75 (4H, br s), 1.66-1.27 (total 12H, m), 1.09 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

Hz), 0.67 (1H, m), 0.40 (2H, m), 0.10 (2H, m).

[III型結晶]將粉末X射線繞射圖案示於圖3。

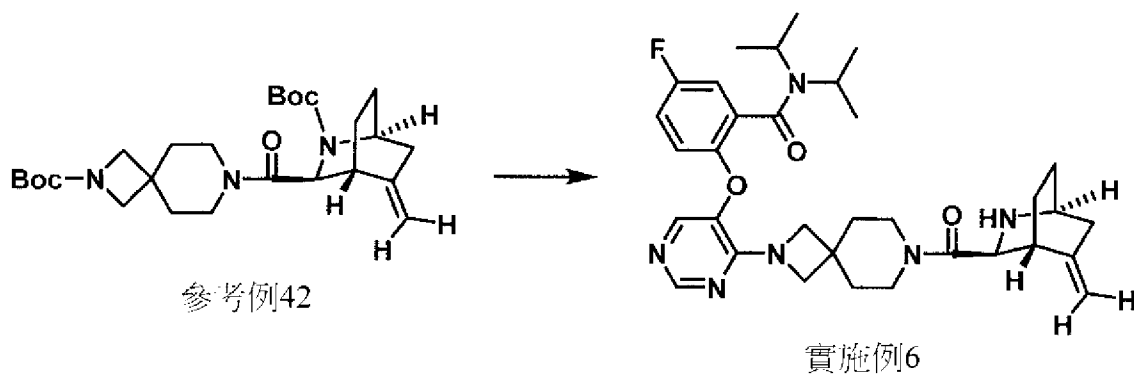
主要繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 4.3$ 、 7.0 、 9.9 、 10.6 、 11.8 、 15.2 、 15.5 、 15.9 、 16.5 、 16.8 、 17.9

特徵性繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 4.3$ 、 7.0 、 10.6 、 15.9 、 16.5 、 16.8

【0330】

實施例6：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺
[化53]



實施例6亦可藉由下述方法製造。於室溫下向參考例42中獲得之7-[(1S,3S,4R)-2-(第三丁氧基羰基)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯(7.0 g)之氯仿(11 mL)溶液中滴加TFA(11 mL)，於室溫下攪拌一整夜。將反應液減壓蒸餾去除，添加乙腈(70 mL)稀釋後，於冰浴冷卻下滴加5 mol/L氫氧化鈉水溶液(28 mL)。添加參考例1中獲得之2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺(4.9 g)，於室溫下攪拌5小時。於反應液中添加水(200 mL)，濾取所析出之固體，利用水洗淨後，於減壓下加以乾燥，藉此獲得

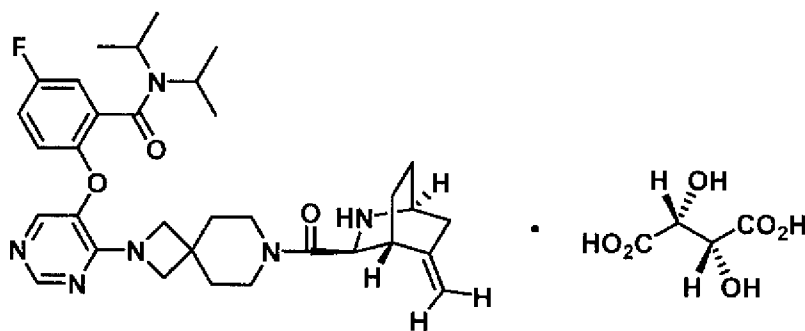
標題化合物(7.3 g)。

【0331】

實施例24：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺
1L(+)-酒石酸鹽

[化54]



實施例24

於實施例6之化合物(2.0 g)之THF(5 mL)溶液中添加L(+)-酒石酸(0.48 g)，於60℃下攪拌1小時。放置冷卻後，濾取所析出之固體，利用乙酸乙酯洗淨並減壓乾燥，藉此以結晶(IV型結晶)形式獲得標題化合物(2.0 g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.28 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.26-7.17 (2H, m), 7.02 (1H, m), 5.08 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.32 (1H, s), 4.06-3.83 (total 6H, m), 3.68 (1H, m), 3.63-3.39 (total 4H, m), 3.32 (2H, br s), 2.66 (1H, m), 2.54 (1H, br s), 2.39 (1H, m), 1.91-1.64 (total 5H, m), 1.60-1.47 (3H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[IV型結晶]將粉末X射線繞射圖案示於圖4。

主要繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 5.1$ 、 6.3 、 9.0 、 10.5 、 12.3 、 12.6 、 13.3 、 15.3 、 17.1 、 17.2 、 18.0

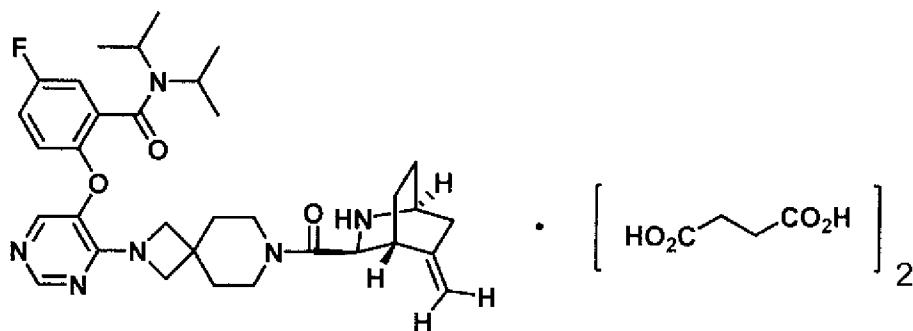
特徵性繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 5.1$ 、 6.3 、 9.0 、 15.3 、 17.2 、 18.0

【0332】

實施例25：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺二琥珀酸鹽

[化55]



實施例25

於實施例6之化合物(2.0 g)之乙酸乙酯(8 mL)溶液中添加琥珀酸(0.78 g)，於 60°C 下攪拌1小時。放置冷卻後，濾取所析出之固體，利用乙酸乙酯洗淨並減壓乾燥，藉此以結晶(V型結晶)形式獲得標題化合物(1.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.27 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.25-7.18 (2H, m), 7.06 (1H, m), 5.03 (1H, s), 4.81 (1H, s), 4.81 (1H, s), 3.96 (2H, br s), 3.87 (2H, br d, $J = 9.1$ Hz), 3.68 (1H, m), 3.60-3.37 (total 3H, m), 3.31 (3H, br s), 2.59 (1H, br d, $J = 17.4$ Hz), 2.47 (1H, br s), 2.40-2.27 (total 9H, m), 1.85-1.62 (total 5H, m), 1.57-1.45 (total 3H, m), 1.42 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.08

(3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.9 Hz).

[V型結晶]將粉末X射線繞射圖案示於圖5。

主要繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 4.9、8.1、8.6、9.8、13.9、14.5、17.2、17.8、18.4、19.0、20.5$

特徵性繞射峰： $2\theta(^{\circ}) = 8.1、8.6、9.8、14.5、17.2、17.8、18.4$

【0333】

試驗例

試驗例1：Menin-MLL結合抑制實驗

以終濃度成為30 nmol/L之方式利用分析緩衝液(25 mmol/L HEPES、150 mmol/L NaCl、1 mmol/L二硫蘇糖醇、0.5%(w/v) Tween 80、0.3%(w/v) BSA、0.3%(w/v) Skim milk)對於N末端插入有6xHis標籤與HA標籤、於C末端插入有myc標籤之Menin₁₋₆₁₅(以下為His-Menin₁₋₆₁₅)進行稀釋。又，以評價化合物濃度成為0.005~5 $\mu\text{mol/L}$ 之方式利用分析緩衝液稀釋評價化合物。將所製備之His-Menin₁₋₆₁₅以2 $\mu\text{L/孔}$ 、且將評價化合物以6 $\mu\text{L/孔}$ 添加至遮光用之384孔微量板(Corning, #4514)中，蓋上遮光用之蓋(Corning, #3935)，於室溫下保溫3小時。保溫後，另外以終濃度成為50 nmol/L之方式利用分析緩衝液對於C末端插入有FLAG標籤之MLL₁₋₁₇₂(MLL₁₋₁₇₂-FLAG)進行稀釋。將所製備之MLL₁₋₁₇₂-FLAG以2 $\mu\text{L/孔}$ 添加至先前之板中，蓋上遮光用之蓋，於室溫下保溫1小時。

繼而，以終濃度成為1.4 $\mu\text{g/mL}$ 之方式利用抗體稀釋緩衝液(50 mmol/L Tris、150 mmol/L NaCl、800 mmol/L KF、pH值7.4)對抗6HIS-d2抗體(cisbio, 61HISDLA)及抗FLAGM2-K抗體(cisbio, 61FG2KLA)進行稀釋，而製備抗體混合液。將所製備之抗體混合液以10 $\mu\text{L/孔}$ 添加至先

前之板中，蓋上蓋，於4℃下保溫17～24小時。保溫後，藉由RUBYstar(BMG LABTECH)檢測訊息。使用以下所示之計算式求出評價化合物各濃度下之結合抑制率(%)，算出與結合抑制率呈現為50%之評價化合物之濃度相當之IC₅₀值。

【0334】

結合抑制率(%) = { 1 - (A - C)/(B - C) } × 100

- A：評價化合物存在下之訊息
- B：陰性對照(評價化合物非存在下)之訊息
- C：陽性對照(抑制率100%之濃度之已知化合物存在下)之訊息

【0335】

將試驗例1之評價結果示於下表中。

[表3]

實施例	HTRF IC ₅₀ (nM)	實施例	HTRF IC ₅₀ (nM)
1	5.3	11	7.0
2	-	12	-
3	<3.0	13	-
4	7.1	14	-
5	4.1	15	-
6	<3.0	16	-
7	<3.0	17	-
8	7.9	18	-
9	6.2	19	-
10	<3.0	20	-

【0336】

如上表所示，實施例1、3、4、5、6、7、8、9、10及11之化合物表現出較強之Menin-MLL結合抑制作用。其中，實施例3、6、7及10之化合物表現出尤其強之細胞Menin-MLL結合抑制作用。

【0337】

試驗例2：細胞增殖抑制實驗

從美國典型培養物保藏中心(ATCC)獲得RS4；11細胞。將本細胞於含有10%胎牛血清、1%青黴素/鏈黴素之RPMI1640培養基中在37℃、5%CO₂存在下進行培養。另外從DSMZ(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH，德國微生物菌種保藏中心)獲得MOLM-13細胞。將本細胞於含有20%胎牛血清、1%青黴素/鏈黴素之RPMI1640培養基中在37℃、5%CO₂存在下進行培養。

對96孔板每孔接種2000個細胞，以DMSO之終濃度成為0.1%之方式添加評價化合物，培養7天。培養結束後，使用PrestoBlue(註冊商標)細胞活性檢測試劑(Cell Viability Reagent)(Invitrogen，A13261)計算細胞存活率。根據存活率曲線算出與細胞增殖之抑制率呈現為50%之評價化合物之濃度相當之IC₅₀值。

【0338】

將試驗例2之評價結果示於下表。

[表4]

實施例	IC ₅₀ (μM)		實施例	IC ₅₀ (μM)	
	RS4;11	MOLM-13		RS4;11	MOLM-13
1	<0.01	0.02	11	0.02	0.03
2	0.87	0.81	12	0.25	0.25
3	0.03	0.01	13	2.40	>3.00
4	0.04	0.07	14	0.02	0.04
5	0.02	0.03	15	0.02	0.02
6	0.02	0.03	16	0.03	0.04
7	0.01	0.03	17	>3.00	1.60
8	0.09	0.11	18	0.02	0.04
9	0.08	0.08	19	<0.01	<0.01
10	0.02	0.03	20	-	<0.03

【0339】

如上表所示，實施例1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、14、15、16、18、19及20之化合物表現出強力之細胞增殖抑制效果。

【0340】

試驗例3：利用受驗物質之mRNA轉錄控制實驗

從美國典型培養物保藏中心(ATCC)獲得MV4；11細胞。將本細胞於含有10%胎牛血清、1%青黴素/鏈黴素之RPMI1640培養基中在37℃、5%CO₂存在下進行培養。以終濃度1 μmol/L於MV4；11細胞中添加評價化合物後，於37℃、5% CO₂存在下培養20～24小時。培養結束後，使用RNeasy(註冊商標)微型套組(Mini Kit)(QIAGEN，74106)自細胞提取總RNA(total RNA)，使用Superscript(註冊商標) VILO(註冊商標) cDNA合成套組 (Synthesis Kit)(Invitrogen，#11754250)合成cDNA。使用TaqMan(註冊商標) Gene Expression Master Mix(Applied Biosystems，4369016)及TaqMan(註冊商標)探針(Applied Biosystems)，藉由7900HT(Applied Biosystems)，由所獲得之cDNA定量mRNA表現量。所獲得之各基因(MEIS1及HOXA9)之mRNA表現量係藉由GAPDH(Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase，甘油醛3-磷酸去氫酶)之mRNA表現量進行修正。

【0341】

將試驗例3之評價結果示於下表。

[表5]

實施例	1 μM下之mRNA(%對照組)	
	MEIS1	HOXA9
1	11.8	40.2
2	-	-
3	11.9	39.6
4	18.0	43.7
5	15.5	42.6

6	15.1	39.3
7	12.7	37.9
8	17.1	40.1
9	17.0	41.2
10	13.3	37.4
11	13.1	36.5
12	-	-
13	-	-
14	-	-
15	-	-
16	-	-
17	-	-
18	-	-
19	-	-
20	-	-

【0342】

如上表所示，實施例1、3、4、5、6、7、8、9、10及11之化合物表現出來自Menin與MLL融合蛋白之結合抑制之mRNA轉錄控制。尤其是實施例5之化合物表現出良好之細胞增殖抑制效果。

【0343】

試驗例4：hERG抑制試驗

以DMSO終濃度成為0.0135～0.5%之方式於所培養之hERG(human Ether-a-go-go Related Gene，人類Ether-a-go-go相關基因)基因穩定表現CHO(Chinese hamster ovary cells，中國倉鼠卵巢細胞)細胞株細胞中添加受驗物質。使用QPatch HT(Sophion公司)測定其hERG電流，算出各受驗物質抑制50%之hERG電流之濃度(IC₅₀值；μM)。

【0344】

對實施例中獲得之化合物進行試驗例4所示之試驗。又，於各實施例之化合物中，算出試驗例4中獲得之抑制50%之hERG電流之化合物濃度除以試驗例2中獲得之RS4；11細胞之增殖抑制率呈現為50%之化合物濃度所得之值作為hERG/RS4；11。將結果示於下表。

[表6]

實施例	hERG抑制 IC ₅₀ (μM)	hERG/RS4;11	實施例	hERG抑制 IC ₅₀ (μM)	hERG/RS4;11
1	4.0	> 400	11	> 10	> 500
2	11.8	13.6	12	> 100	> 400
3	6.2	620	13	-	-
4	5.8	145	14	11.7	557
5	7.9	395	15	> 100	> 6250
6	51.9	2595	16	> 100	> 3571
7	> 100	> 10000	17	> 100	-
8	12.3	137	18	46.1	> 2095
9	> 10	> 125	19	6.9	> 690
10	> 10	> 500	20	74.8	-

【0345】

如上表所示，實施例1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、15、16、18及19之化合物表現出RS4；11細胞之增殖抑制率呈現為50%之化合物濃度與抑制50%之hERG電流之化合物濃度具有100倍以上之背離幅度。尤其是實施例6、7、15、16及18之化合物表現出RS4；11細胞之增殖抑制率呈現為50%之化合物濃度與抑制50%之hERG電流之化合物濃度具有1000倍以上之良好之背離幅度。

[產業上之可利用性]

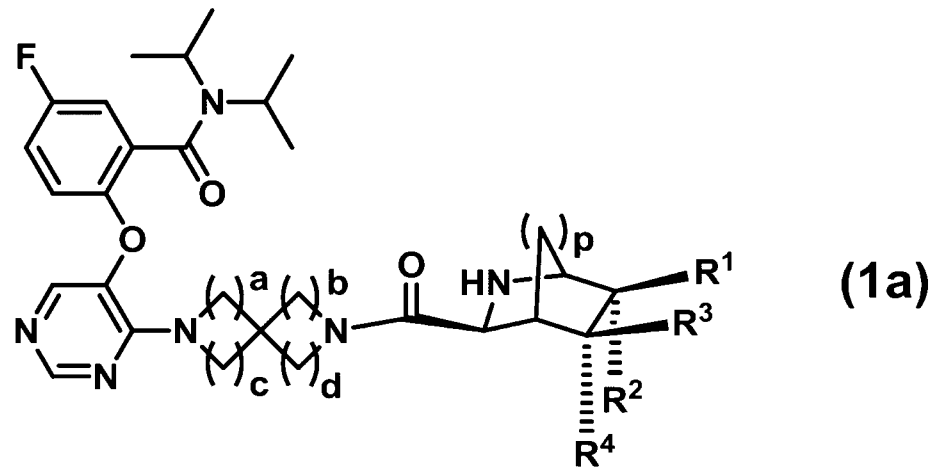
【0346】

本發明之化合物可藉由抑制MLL融合蛋白與menin之結合而發揮抗癌作用。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1a)表示：



[式中，

p表示1或2，

R¹、R²、R³及R⁴分別獨立地表示氫原子、鹵素原子、-OR⁷、或-M-Q，或者R¹與R²及/或R³與R⁴可一起分別獨立地形成=O或=CR^{12A}R^{13A}，

M於存在複數個之情形時，分別獨立地表示C₁₋₆伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、C₂₋₆伸烯基、C₂₋₆伸炔基、C₃₋₁₀伸環烷基、3~10員之飽和雜環基、C₆₋₁₀伸芳基或5~12員之伸雜芳基(該伸烯基、該伸炔基、該伸環烷基、該飽和雜環基、該伸芳基及該伸雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取

代基取代)，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立地表示氫原子、C₃₋₁₀環烷基、3～10員之飽和雜環基、C₆₋₁₀芳基或5～12員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～5個取代基取代)，

R⁷於存在複數個之情形時，分別獨立地表示氫原子、C₁₋₆烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羟基、苯基、5～6員之雜芳基、C₂₋₄炔基、C₃₋₇環烷基、3～7員之飽和雜環基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～5個取代基取代)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀環烷基、3～10員之飽和雜環基、C₆₋₁₀芳基或5～12員之雜芳基(該烯基、該炔基、該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～5個取代基取代)，

R^{12A}及R^{13A}分別獨立地表示氫原子、鹵素原子或C₁₋₆烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～5個取代基取代)，於存在複數個R^{12A}或R^{13A}之情形時，R^{12A}或R^{13A}分別可相同亦

可不同，此處，於 R^{12A} 及 R^{13A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3～8員之飽和碳環，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3～6員之含氮飽和雜環，

a、b、c及d分別獨立地表示1或2]。

【第2項】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-6} 伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1～5個取代基取代)。

【第3項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-10} 環烷基、3～10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5～12員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1～5個取代基取代)。

【第4項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^7 於存在複數個之情形時，分別獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、苯基、 C_{3-7} 環烷基及3~7員之飽和雜環基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基(該環烷基及該飽和雜環基可分別獨立地經選自由氟原子及 C_{1-3} 烷基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子及 C_{1-3} 烷基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)。

【第5項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^7 於存在複數個之情形時，分別獨立為氫原子、可經1個苯基取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{2-6} 烯基。

【第6項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^{12A} 及 R^{13A} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、經基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}\text{R}^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~5個取代基取代)，於存在複數個 R^{12A} 或 R^{13A} 之情形時， R^{12A} 或 R^{13A} 分別可相同亦可不同，此處，於 R^{12A} 及 R^{13A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3~8員之飽和碳環。

【第7項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 p 為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、鹵素原子、 $-\text{OR}^7$ 、或 $-\text{M-Q}$ ，或

者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成 $=O$ 或 $=CR^{12A}R^{13A}$ ，

M 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-6} 伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}R^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}R^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2R^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2R^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

Q 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-10} 環烷基、3~10員之飽和雜環基、 C_{6-10} 芳基或5~12員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該芳基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}R^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}R^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2R^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2R^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^7 於存在複數個之情形時，分別獨立為氫原子、可經1個苯基取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{2-6} 烯基，

R^{12A} 及 R^{13A} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經選自由氟原子、氯原子、溴原子、羥基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CONR}^{36A}R^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}R^{37A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{COR}^{35A}$ 、 $-\text{NR}^{36A}\text{SO}_2R^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2R^{35A}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，於存在複數個 R^{12A} 或 R^{13A} 之情形時， R^{12A} 或 R^{13A} 分別可相同亦可不同，此處，於 R^{12A} 及 R^{13A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3~8員之飽和碳環，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結

之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與所鍵結之氮原子一起形成3～6員之含氮飽和雜環，

a、b、c及d分別獨立為1或2。

【第8項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成=O或 $=CR^{12A}R^{13A}$ 。

【第9項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-3} 伸烷基(該伸烷基可經選自由氟原子、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1～3個取代基取代)。

【第10項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-3} 伸烷基。

【第11項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-6} 環烷基、3～6員之飽和雜環基、苯基或5～6員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該苯基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、氯原子、溴原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1～3個取代基取代)。

【第12項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基、3～6員之飽和雜環基、苯基或5～6員之雜芳基(該環烷基、該飽和雜環基、該苯基及該雜芳基可分別獨立地經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～3個取代基取代)。

【第13項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、C₁₋₃烷基、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～3個取代基取代)。

【第14項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R^{12A}及R^{13A}分別獨立地表示氫原子或C₁₋₆烷基(該烷基可經選自由氟原子、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及氰基所組成之群中之相同或不同之1～3個取代基取代)，於存在複數個R^{12A}或R^{13A}之情形時，R^{12A}或R^{13A}分別可相同亦可不同，此處，於R^{12A}及R^{13A}均為C₁₋₃烷基時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成3～6員之飽和碳環。

【第15項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R^{12A}及R^{13A}為氫原子。

【第16項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中a及c為1，

b及d均為1或2。

【第17項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立地表示氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成=O或 $=CR^{12A}R^{13A}$ ，

M於存在複數個之情形時，分別獨立地表示 C_{1-3} 伸烷基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經選自由氟原子、 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及氰基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)，

R^{12A} 及 R^{13A} 為氫原子，

R^{35A} 於存在複數個之情形時，分別獨立為 C_{1-6} 烷基，

R^{36A} 及 R^{37A} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基，於存在複數個 R^{36A} 或 R^{37A} 之情形時， R^{36A} 或 R^{37A} 分別可相同亦可不同，此處，於與同一氮原子鍵結之 R^{36A} 及 R^{37A} 均為 C_{1-6} 烷基時，該等可與各自所鍵結之氮原子一起形成3~6員之含氮飽和雜環，

a及c為1，

b及d均為1或2。

【第18項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起分別獨立地形成 $=CR^{12A}R^{13A}$ 。

【第19項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中M為亞甲基。

【第20項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基(該環烷基可經選自由氟原子及C₁₋₃烷基所組成之群中之相同或不同之1~3個取代基取代)。

【第21項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基。

【第22項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1或2，

R¹、R²、R³及R⁴分別獨立為氫原子、氟原子、或-M-Q，或者R¹與R²及/或R³與R⁴可一起形成=CH₂，

M於存在複數個之情形時，分別獨立為亞甲基，

Q於存在複數個之情形時，分別獨立為C₃₋₆環烷基，

a及c為1，

b及d均為1或2。

【第23項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R¹及R²為氫原子，

R³及R⁴分別獨立為氫原子或氟原子，

但R³及R⁴不同時為氫原子。

【第24項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中R¹及R²分別獨立為氫原子或-M-Q，

R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子或氟原子，

但 R^1 及 R^2 不同時為氫原子。

【第25項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 為氫原子，

R^2 為-M-Q，

R^3 為氫原子，

R^4 為氫原子或氟原子。

【第26項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 為-M-Q，

R^2 為氫原子，

R^3 為氫原子或氟原子，

R^4 為氫原子。

【第27項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分別獨立為氫原子，或者 R^1 與 R^2 及/或 R^3 與 R^4 可一起形成 $=CH_2$ ，

但 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 不全部同時為氫原子。

【第28項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 及 R^2 一起為 $=CH_2$ ，

R^3 及 R^4 為氫原子。

【第29項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 R^1 及 R^2 為氫原子，

R^3 及 R^4 一起為 $=CH_2$ 。

【第30項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中a、b、c及d為1。

【第31項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中a及c為1，
b及d為2。

【第32項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為1。

【第33項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中p為2。

【第34項】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係選自以下之化合物：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-6-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-6-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4S,5S)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{6-[(1R,3S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4S)-5-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(環丙基甲基)-5-氟-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、及

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺。

【第35項】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係選自以下之化合物：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-

羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、及

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺。

【第36項】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，係選自以下之化合物者，且該製藥學上容許之鹽為鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、及

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺。

【第37項】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係選自以下之化合物：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、及

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺。

【第38項】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，係選自以下之化合物者，且該製藥學上容許之鹽為鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺、及

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺。

【第39項】

一種2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【第40項】

一種2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【第41項】

一種2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【第42項】

一種2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(環丙基甲基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【第43項】

一種5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【第44項】

一種5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【第45項】

一種5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【第46項】

一種5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(²H₂)亞甲基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙烷-2-基)苯甲醯胺或其鹽酸鹽、L(+)-酒石酸鹽或琥珀酸鹽。

【第47項】

一種醫藥，其含有如請求項1至46中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分。

【第48項】

一種抗腫瘤劑，其含有如請求項1至46中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽作為有效成分。

【第49項】

如請求項48之抗腫瘤劑，其中腫瘤為急性白血病(包括MLL急性白血病、MLL部分串聯重複急性白血病、NPM突變急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病)、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓化生不良症候群、真性紅細胞增多症、惡性淋巴瘤(包括B細胞性淋巴瘤)、骨髓瘤(包括多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、肝細胞癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、絨毛上皮癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、膀胱癌、尿路上皮癌、腎癌、腎細胞癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、腎母細胞腫瘤、惡性黑色素瘤、神經胚芽細胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤、軟骨肉瘤、軟組織肉瘤、或皮膚癌。

【第50項】

如請求項48或49之抗腫瘤劑，其中腫瘤為急性白血病(包括MLL急性白血病、MLL部分串聯重複急性白血病、NPM突變急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病)、慢性骨髓性白血病、惡性淋巴瘤(包括B細胞性淋巴瘤)、骨髓瘤(包括多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、前列腺癌、乳癌、神經胚芽細胞瘤、尤因氏肉瘤、或肝癌。

【第51項】

如請求項48或49之抗腫瘤劑，其中腫瘤為MLL急性白血病、MLL部

分串聯重複急性白血病、NPM突變急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經胚芽細胞瘤、或前列腺癌。

【第52項】

如請求項48或49之抗腫瘤劑，其中腫瘤為MLL急性白血病、MLL部分串聯重複急性白血病、NPM突變急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞性淋巴瘤、或多發性骨髓瘤。

【第53項】

如請求項48或49之抗腫瘤劑，其中腫瘤為MLL急性白血病、或NPM突變急性白血病。

【第54項】

如請求項48或49之抗腫瘤劑，其中腫瘤為伴隨HOXa基因群、或MEIS基因群之高度表現之腫瘤。

【第55項】

如請求項48或49之抗腫瘤劑，其中腫瘤為伴隨p53功能獲得型突變之腫瘤。

【第56項】

一種如請求項1至46中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽之用途，其係用於製造抗腫瘤劑。

【第57項】

如請求項56之用途，其中腫瘤為Menin-MLL相關之腫瘤。

【第58項】

如請求項1、2、34至46中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係用於腫瘤之治療。

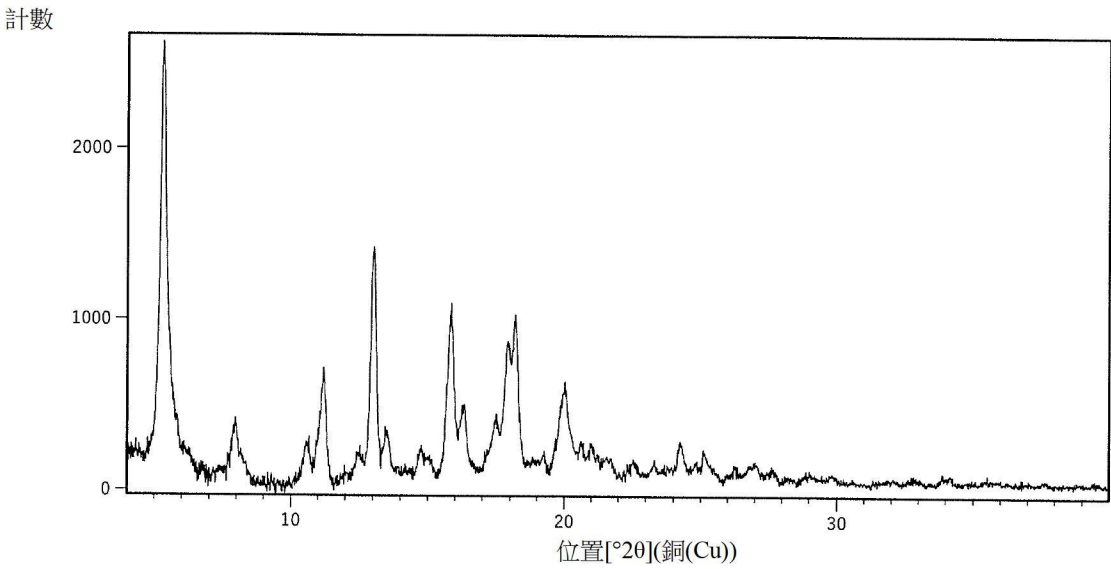
【第59項】

一種醫藥組合物，其係與其他藥劑或其製藥學上容許之鹽組合而成，其包含如請求項1至46中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，且該其他藥劑為選自由抗腫瘤性烷化劑、抗腫瘤性代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、植物源抗腫瘤劑、抗腫瘤性鉑配位化合物、抗腫瘤性喜樹鹼衍生物、抗腫瘤性酪胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性磷脂激酶抑制劑、抗腫瘤性單株抗體、干擾素、生物反應調節劑、激素製劑、血管新生抑制劑、免疫檢查點抑制劑、表觀遺傳學相關分子抑制劑、蛋白質轉譯後修飾抑制劑、蛋白酶體抑制劑、及其他抗腫瘤劑所組成之群中之至少1種以上。

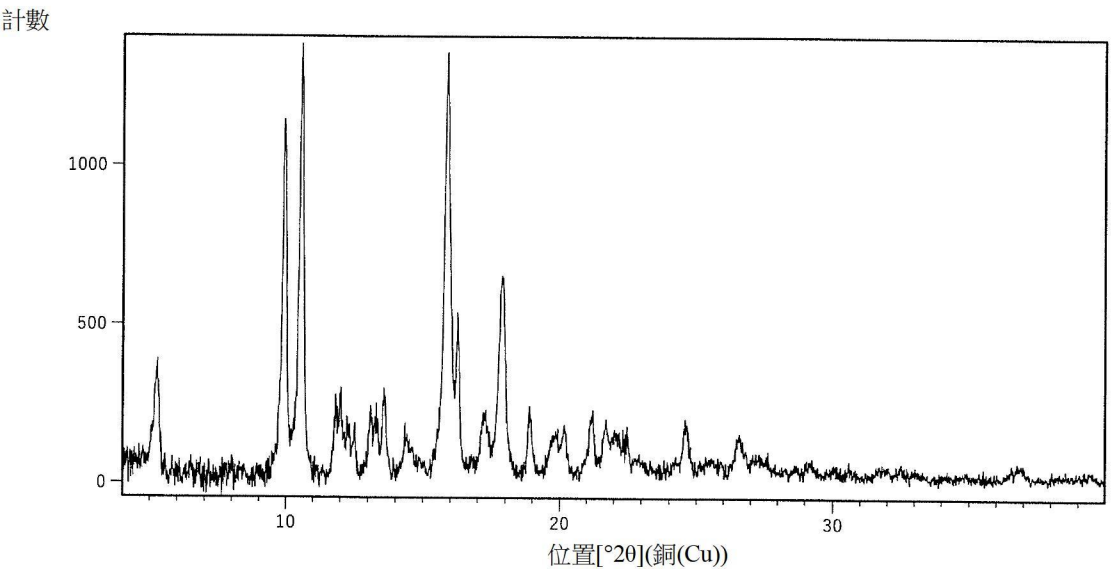
【第60項】

如請求項1、2、34至46中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其係與其他藥劑或其製藥學上容許之鹽併用而用於治療腫瘤者，且該其他藥劑為選自由抗腫瘤性烷化劑、抗腫瘤性代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生物質、植物源抗腫瘤劑、抗腫瘤性鉑配位化合物、抗腫瘤性喜樹鹼衍生物、抗腫瘤性酪胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、抗腫瘤性磷脂激酶抑制劑、抗腫瘤性單株抗體、干擾素、生物反應調節劑、激素製劑、血管新生抑制劑、免疫檢查點抑制劑、表觀遺傳學相關分子抑制劑、蛋白質轉譯後修飾抑制劑、蛋白酶體抑制劑、及其他抗腫瘤劑所組成之群中之至少1種以上。

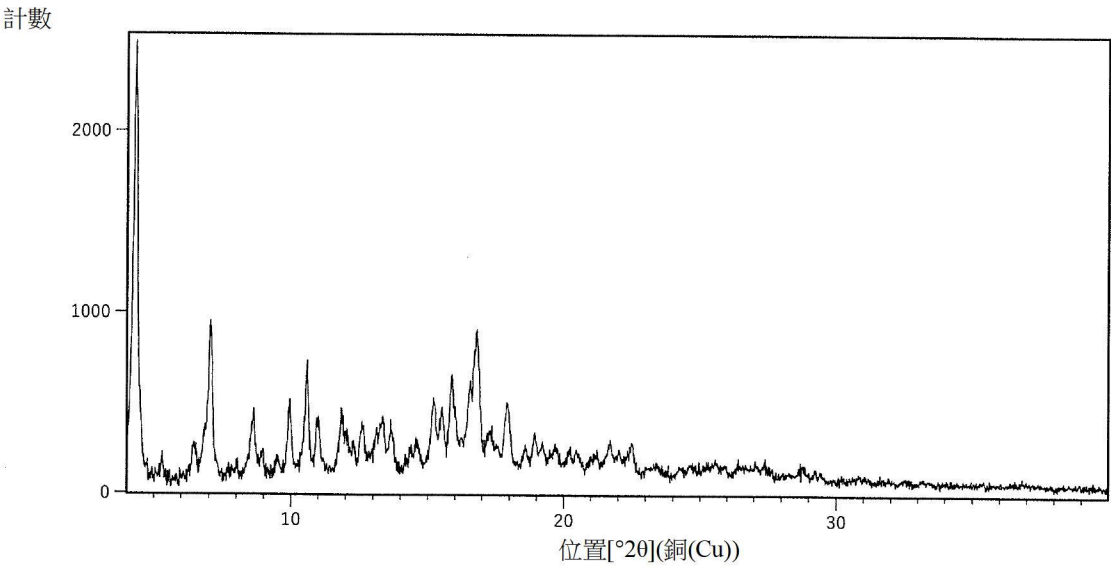
【發明圖式】



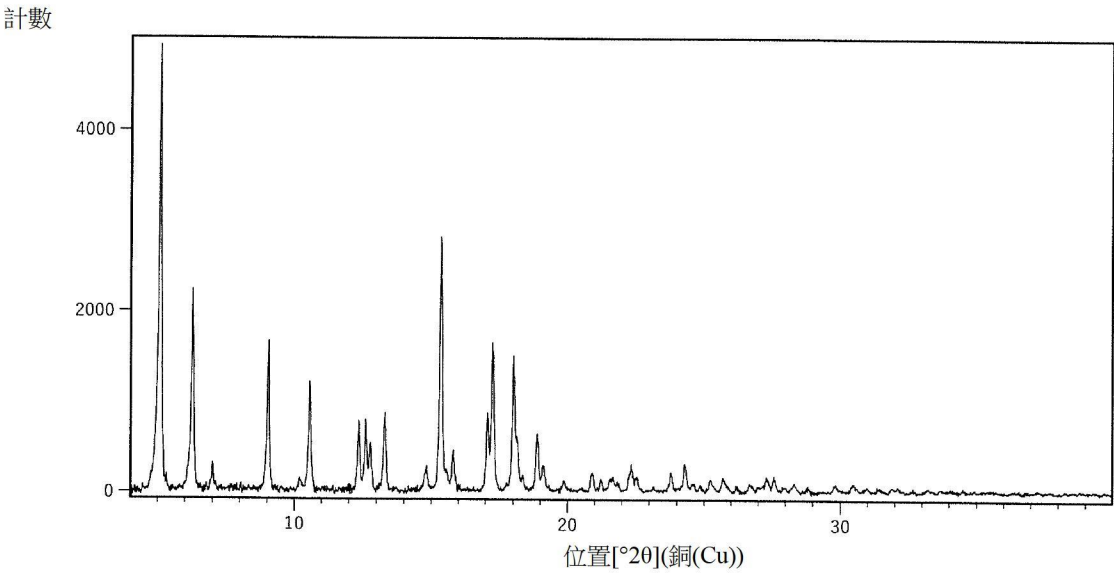
【圖1】



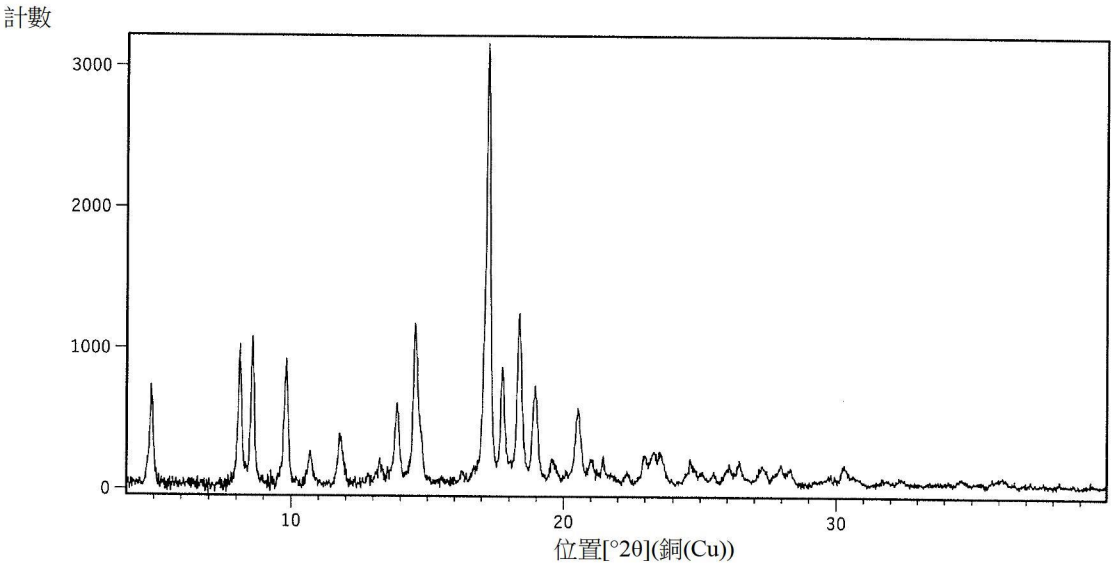
【圖2】



【圖3】



【圖4】



【圖5】