

200524905

發明專利說明書 200524905

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 93125230

※ 申請日期： 93.8.20

※IPC 分類： C07D 401/14, 401/12,
235/06, 405/14, 409/14
A61K 5/4439, A61P35/00

一、發明名稱：(中文/英文)

N-取代苯并咪唑基 C-KIT 抑制劑

N-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLYL C-KIT INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商 OSI 醫藥有限公司

OSI PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

尼爾 吉布森

GIBSON, NEIL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州梅米爾市南瑟密斯路 58 號 110 室

58 SOUTH SERVICE ROAD, SUITE 110, MELVILLE, NY 11747, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 13 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 約書亞 布爾傑/BOLGER, JOSHUA
2. 阿蘭多 L 卡斯特哈諾/CASTELHANO, ARLINDO L.
3. 安德魯 飛利浦 庫魯/CREW, ANDREW PHILLIP
4. 董漢清/DONG, HAN-QING
5. 本田 純子/HONDA, AYAKO
6. 瑞德斯洛 洛菲/LAUFER, RADOSLAW
7. 李安虎/LI, AN-HU
8. 克里斯坦 莫維希爾/MULVIHILL, KRISTEN
9. 裴力/QIU, LI
10. 柯林 彼得 珊布魯克 史密斯/SAMBROOK SMITH, COLIN PETER
11. 孫灝川/SUN, YINGCHUAN
12. 葛瑞漢 麥可 偉恩/WYNNE, GRAHAM MICHAEL
13. 張濤/ZHANG, TAO

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 加拿大 CANADA
3. 英國 UNITED KINGDOM
4. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
5. 日本 JAPAN
6. 加拿大 CANADA
7. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
8. 美國 U.S.A.
9. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
10. 英國 UNITED KINGDOM
11. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
12. 英國 UNITED KINGDOM
13. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年08月21日；60/496,806

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對N-取代苯并咪唑基化合物。詳言之，本發明係針對作為c-Kit原癌基因(亦稱為KIT、CD-117、幹細胞因子受體、肥大細胞生長因子受體)抑制劑之N-取代苯并咪唑基化合物。本發明亦針對(N1-取代)苯并咪唑基化合物，其為c-Kit抑制劑。

【先前技術】

咸信c-Kit原癌基因在胚胎形成、黑素生成、造血作用及肥大細胞病、胃腸腫瘤及其它實體腫瘤以及特定白血病(包括急性髓性白血病(AML))之發病中均很重要。因此希望研製作為c-Kit受體抑制劑之新穎化合物。

許多對於高增生性病症(癌症)之流行療法使用抑制DNA合成之化合物。該等化合物之作用機制對細胞、尤其對於快速分裂之腫瘤細胞具有毒性。因此其寬泛毒性會對該目標患者產生問題。然而，吾人已探究不藉由抑制DNA合成起作用之抗癌藥劑的其它途徑以設法提高抗癌作用之選擇性且從而減少相反之副作用。

已知細胞可藉由將其部分DNA轉化為致癌基因(例如經活化導致形成惡性腫瘤細胞之基因)而變為癌細胞。很多致癌基因編碼作為能引起細胞轉化之異常蛋白-酪胺酸激酶之蛋白質。藉由一不同路徑，正常原癌基因酪胺酸激酶之過度表現亦可產生增生性病症，有時會產生惡性表型。或者受體酪胺酸激酶與其在相同細胞類型內之同源配體之共

表現亦可導致惡性轉化。

受體酪胺酸激酶為大型酶，其橫跨細胞膜且擁有：i)對於生長因子之細胞外結合域，該等生長因子諸如KIT配體(亦稱為幹細胞因子(SCF)、鋼因子(SLF)或肥大細胞生長因子(MGF))，ii)橫跨膜域，及iii)細胞內部分，其起到激酶之作用以磷酸化蛋白質中之特定酪胺酸殘基。KIT配體結合至KIT酪胺酸激酶產生受體均二聚作用、KIT酪胺酸激酶活性之活化作用及隨後之多種蛋白質基質的磷酸化作用，該等蛋白質基質中許多為細胞內訊號轉導之效應物。此等事件會導致提高之細胞增生或促進提高之細胞存活。與某些受體激酶一起亦會發生受體異二聚體作用。

已知該等激酶頻繁異常表現於諸如乳癌、頭頸癌、胃腸癌(諸如結腸癌、直腸癌或胃癌)、白血病以及卵巢癌、支氣管癌、肺癌或胰腺癌之常見人類癌症中。已有文件記錄KIT激酶表現存在於廣泛多種之人類惡性腫瘤中，諸如肥大細胞病/肥大細胞白血病、胃腸基質瘤(GIST)、小細胞肺癌(SCLC)、鼻自然殺傷細胞/T-細胞淋巴瘤、睪丸癌(精原細胞瘤)、甲狀腺癌、惡性黑素瘤、卵巢癌、囊性腺樣癌、急性骨髓性白血病(AML)、乳癌、兒童T-細胞急性淋巴性白血病、血管肉瘤、退行性大細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、及前列腺癌。KIT之激酶活性已涉及於若干此等或額外之腫瘤病理學中，該等及額外腫瘤包括：乳癌、SCLC、GIST、生殖細胞瘤、肥大細胞白血病、神經母細胞瘤、AML、黑素瘤及卵巢癌。

已報道了腫瘤細胞中KIT活化之若干機制，包括活化突變、受體激酶藉由其配體自體分泌及副分泌活化、蛋白質-酪氨酸磷酸酶活性喪失、及藉由其它激酶進行交叉活化。據認為藉由活化突變所引發之轉換機制包括二聚物形成及激酶域增強之內在活性，該兩者均產生原構性獨立於配體之激酶活化以及可能改變之基質特徵。超過三十種KIT蛋白質之活化突變與人體中高度惡性瘤有關。

因此，吾人已認識到受體酪氨酸激酶之抑制劑可用作哺乳動物癌細胞生長之選擇性抑制劑。例如GleevecTM(亦稱為甲磺酸伊馬替(imatinib mesylate)，或STI571)，即一種抑制BCR-ABL融合基因產物之激酶活性的2-苯基嘧啶酪氨酸激酶抑制劑，其最近經美國食品及藥物管理局核准用於治療CML。GleevecTM除抑制BCR-ABL激酶外亦抑制KIT激酶及PDGF受體激酶，儘管其並非對KIT激酶之所有突變異種型態有效。MO7e人類白血病細胞之KIT配體受激生長係藉由亦誘導該等病症下之細胞凋亡的GleevecTM來抑制。相反，MO7e人類白血病細胞之GM-CSF受激生長不受GleevecTM影響。此外，在使用GleevecTM治療患有GIST(一種其中KIT激酶涉及細胞轉化之疾病)患者之最近臨床研究中，很多患者顯示了顯著改善。

此等研究證明KIT激酶抑制劑能治療其生長取決於KIT激酶活性之腫瘤。其它激酶抑制劑顯示甚至更大之激酶選擇性。例如，4-苯胺喹唑啉化合物TarcevaTM僅高效能抑制EGF受體激酶，儘管其可能由於此等受體與EGF受體異二聚

化之事實會抑制其它受體激酶之訊號轉換。

儘管諸如上述物質之抗癌化合物對此項技術作出顯著貢獻，然而仍存在對改良之抗癌醫藥品之持續需求，且可能希望研製具有更良好之選擇性或效能、或者具有降低之毒性或副作用的新型化合物。

美國專利第5,990,146號及第6,218,388號描述苯并咪唑用於抑制蛋白質酪氨酸激酶介導之細胞增生。美國專利第6,348,032號描述以苯并咪唑衍生物抑制癌細胞之方法。國際專利公開案WO 01/21634描述苯并咪唑衍生物及其組合庫。國際專利公開案WO 01/57020描述Xa因子之吲哚及苯并咪唑抑制劑。國際專利公開案WO 00/15222描述cGMP磷酸二酯酶之稠合吡啶抑制劑。國際專利公開案WO 01/12600描述Xa因子之抑制劑。國際專利公開案WO 97/12613描述治療及預防炎症及動脈粥樣硬化之方法。

美國專利第6,316,474號描述2-苄基苯并咪唑及2-雜芳基苯并咪唑NMDA/NR2b拮抗劑。美國專利6,479,508號描述病毒聚合酶抑制劑。美國專利第6,444,617號描述稠合雜環二羧酸二醯胺衍生物或其鹽、除草劑及其用途。美國專利第6,087,380號、第6,414,008號及第6,469,039號描述經二取代之雙環雜環。美國專利第5,118,688號描述四氫吡啶酮喹諾酮衍生物。美國專利第4,975,435號描述用於治療焦慮症之特定1H-吡咯[3,4-b]喹啉-1-酮-9-氨基-2,3-二氫衍生物。美國專利第6,548,524號描述鄰亞磺醯胺基雙環雜芳基異羥肟酸。美國專利第6,348,474號描述亞磺醯胺化合物。

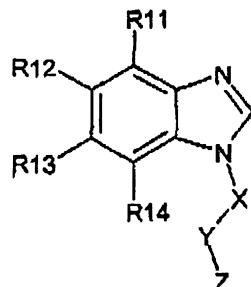
美國專利第5,972,980號及第6,001,866號描述治療及預防炎症及動脈粥樣硬化之方法。美國專利第5,814,651號描述鄰苯二酚二醚作選擇性PDEIV抑制劑。美國專利第6,329,383號描述2-氨基-5-嘧啶乙酸化合物。美國專利第5,688,809號描述5-雜芳基吲哚衍生物。歐洲專利申請案EP 0 846 689描述苯并咪唑化合物。國際專利公開案WO 00/59888描述N-苯并咪唑基甲基-苯甲醯胺及N-吲哚基甲基-苯甲醯胺及其作為CRF調節劑之用途。國際專利公開案WO 02/069965描述苯并咪唑衍生物作為治療藥劑。國際專利公開案WO 02/30886描述雜環血管生成抑制劑。美國專利第6,162,804號描述酪胺酸激酶抑制劑。美國專利第6,465,484號描述血管生成抑制劑。國際專利公開案WO 00/12089描述新穎之血管生成抑制劑。

德國專利公開案DE 2244908描述選擇滲透性聚合膜。歐洲專利公開案EP 0 706 795描述鄰苯二酚二醚化合物作為TNF釋放之抑制劑。國際專利公開案WO 02/076960描述過渡金屬介導之方法。國際專利公開案WO 02/059118描述羧醯胺之N-烷氧基化方法。國際專利公開案WO 02/04425描述病毒聚合酶抑制劑。國際專利公開案WO 02/083143描述CXCR3拮抗劑。國際專利公開案WO 01/57019描述Xa因子之吲哚酮及苯并咪唑酮抑制劑。歐洲專利申請案EP 1 085 372描述具有改良色彩重現之攝影材料。國際專利公開案WO 01/14342描述經胺基羧基取代之苯并咪唑衍生物。國際專利公開案WO 00/76501描述IL-8受體拮抗劑。

因此，希望研製呈現Kit抑制作用之化合物以治療腫瘤。此外，該等化合物可在其它諸如(例如)GIST、FLT3、造血R-PTK、PDGFR- β 或KDR之激酶中具有活性以在肥大細胞白血病、小細胞肺癌(SCLC)、肥大細胞病、白血病、骨髓發育不良症或血管生成依賴性疾病中增加功效。

【發明內容】

由式(I)代表之化合物：

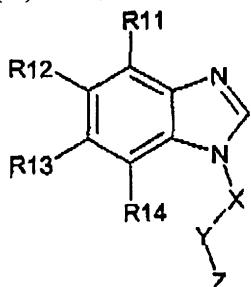


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物可用於治療腫瘤。

【實施方式】

本發明係針對由式(I)代表之化合物：



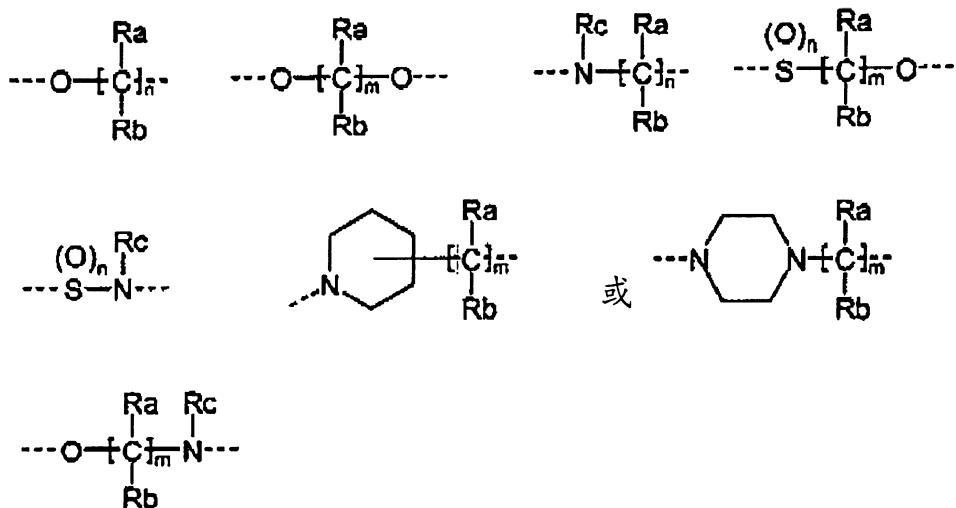
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中：

R11、R12、R13及R14其中之一為-NR₃COR₃₁、-NR₃CONR₃R₃₁、-NR₃SO₂R₃₁、-CO₂R₃、-CO₂H、-C_{0.8}烷基NR₃R₃₁或-CONR₃R₃₁；其它基團係個別為：F、Cl、C_{0.3}烷基、C_{0.8}烷氧基、或-N(C_{0.8}烷基)(C_{0.8}烷基)；

X為環基或雜環基，其視情況經1-4個齒素、 $-NR_{32}R_{33}$ 、 $-NR_{32}COR_{33}$ 、 $-NR_{32}CO_2R_{33}$ 、 $-NR_{32}SO_2R_{33}$ 、 $-OR_{32}$ 、 $-SR_{32}$ 、 $-SO_2R_{32}$ 、 $-SO_2NR_{32}R_{33}$ 、 $-CO_2R_{32}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONR_{32}R_{33}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、 $-CN$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、
氨基、環基或雜環基取代基取代；

Y不存在或為下列基團：



其中附著至X之點可如圖示來自左方或右方；

R_a 及 R_b 係個別為 C_{0-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基；

或 R_a 及 R_b 連同其所附著之C形成飽和或部分不飽和之3-10員環，其視情況在環節點處含有0-4個N、O、S、SO或 SO_2 ，其限制條件為沒有N、O或S原子在環節點處彼此相鄰；

R_c 為 C_{0-8} 烷基；

或 R_c 連帶 R_a 或 R_b 兩者之任一者形成3-7員飽和或部分不飽和環；

m為0、1、2、3、4或5；其限制條件為當m為0或1時，在N-X-Y-Z連接橋中沒有N、O或S原子彼此相鄰；

n為1、2、3、4或5；其限制條件為當n為1時，在N-X-Y-Z

連接橋中沒有N、O或S原子彼此相鄰；

Z為環基或雜環基，其視情況經1-5個獨立鹵素、
-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄COR₃₅、-NR₃₄C(O)OR₃₅、-NR₃₄SO₂R₃₅、
-OR₃₄、-SR₃₄、-SO₂R₃₄、-SO₂NR₃₄R₃₅、-C(O)OR₃₄、-CO₂H、
-CONR₃₄R₃₅、C₀₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-OC₀₋₈烷基、
-SC₀₋₈烷基、-SO₂C₀₋₈烷基、-SO₂N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)、
-C(O)OC₀₋₈烷基、CN、CF₃、NO₂、氨基、環基或雜環基取代基取代；或者，當Y存在時，Z可進一步為C₀₋₈烷基-O-C₀₋₈烷基、C₀₋₈烷基-O-C(O)-C₀₋₈烷基、或C₀₋₈烷基-C(O)-O-C₀₋₈烷基；

限制條件為當Y為-OCH₂-時，Z必須經1-5個-NR₃₄R₃₅、
-NR₃₄COR₃₅、-NR₃₄C(O)OR₃₅、-NR₃₄SO₂R₃₅、-OR₃₄、-SR₃₄、
-SO₂R₃₄、-SO₂NR₃₄R₃₅、-CO₂R₃₄、-CO₂H、-CONR₃₄R₃₅、
C₀₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、CF₃、NO₂、氨基、環基或
雜環基取代基取代；

限制條件為當Y為NHCH₂時，Z必須經1-5個鹵素、
-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄COR₃₅、-NR₃₄C(O)OR₃₅、-NR₃₄SO₂R₃₅、
-OR₃₄、-SR₃₄、-SO₂R₃₄、-SO₂NR₃₄R₃₅、-CO₂R₃₄、-CO₂H、
-CONR₃₄R₃₅、C₀₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、CF₃、NO₂、
氨基、環基或雜環基取代基取代；

限制條件為當Y不存在時，X及Z不能含有N；

R₃、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄及R₃₅獨立為經雜環基或OH取代基取代之C₀₋₈烷基；CF₃、CHF₂、-C₀₋₈烷基-O-C₀₋₈烷基、-C₀₋₈烷基-N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)、-C₀₋₈烷基-S(O)₀₋₂-C₀₋₈烷基或

-C₀₋₈烷基-S(O)₂N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)。

在第一態樣中，本發明係針對由式(I)代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R₁₂為-NR₃COR₃₁、-NR₃CONR₃R₃₁、-NR₃SO₂R₃₁、-CO₂R₃、-CO₂H、-C₀₋₈烷基NR₃R₃₁或-CONR₃R₃₁；且對於式(I)之其它變數如上文所述。

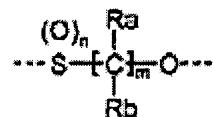
在另一態樣中，本發明係針對由式(I)代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R₁₂為-CONR₃R₃₁；且對於式(I)之其它變數如上文所述。

在一實施例中，本發明係針對由式(I)代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R₁₂為-CONR₃R₃₁；X為環基；且對於式(I)之其它變數如上文所述。

在另一實施例中，本發明係針對藉由式(I)代表之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R₁₂為-CONR₃R₃₁；X為雜環基；且對於式(I)之其它變數如上文所述。

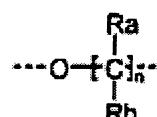
在又一實施例中，本發明係針對由式(I)代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R₁₂為-CONR₃R₃₁；X為環基；Y不存在；且對於式(I)之其它變數如上文所述。

在又一實施例中，本發明係針對由式(I)代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R₁₂為-CONR₃R₃₁；X為環基；Y為



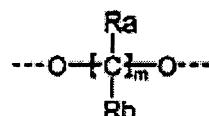
且對於式(I)之其它變數如上文所述。

在另一實施例中，本發明係針對由式(I)代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R12為-CONR₃R₃₁；X為環基；Y為



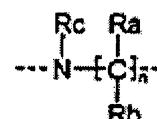
且其它變數對於式(I)如上文所述。

在另一實施例中，本發明係針對由式(I)代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R12為-CONR₃R₃₁；X為環基；Y為



且其它變數對於式(I)如上所述。

在另一實施例中，本發明係針對藉由式(I)代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R12為-CONR₃R₃₁；X為環基；Y為



且對於式(I)之其它變數如上文所述。

除非另作說明，本文所用"烷基"以及諸如(例如)烷氧基、烷基、烯基、炔基及其類似物之在英語中有前綴"alk"之其它基團意謂可為直鏈或支鏈之碳鏈或其組合。烷基之實例包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基及第

三丁基、戊基、己基、庚基、及其類似物。"烯基"、"炔基"及其它類似術語包括具有至少一個不飽和碳-碳鍵之碳鏈。

本文所用 " C_{0-4} 烷基" 用以指具有 0-4 個碳(意即在直鏈或支鏈組態中之 0、1、2、3 或 4 個碳)之烷基。當一不具有碳之烷基為端基時該烷基為氫。當一不具有碳之烷基為橋(連接)基時該烷基為直鏈。

術語 "環烷基"、"碳環"、"環狀"或"環基"意謂不含雜原子之 3-10 聲單環或多環芳環、部分芳環或非芳環碳環，且包括單環、雙環或三環飽和碳環，以及稠合及橋連系統。該等稠環系統可包括一諸如苯環之部分或完全不飽和碳環以形成稠環系統，諸如苯稠合碳環。環烷基包括該等如螺稠環系統之稠環系統。環烷基及碳環之實例包括： C_{3-8} 環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基；及十氫化萘、金剛烷、茚滿基、1,2,3,4-四氫化萘及其類似物。

術語 "鹵素" 包括氟、氯、溴、及碘原子。

術語 "胺甲醯基" 除非具體描述否則意謂 $-C(O)-NH-$ 或 $-NH-C(O)-$ 。

術語 "芳基" 為化學家所熟知。較佳芳基為苯基或萘基。

術語 "雜芳基" 為化學家熟知。該術語包括 5- 或 6- 聲雜芳環，其含有 1-4 個選自氧、硫、及氮之雜原子，其中氧與硫不相鄰接。該等雜芳環之實例為：呋喃基、噻噁基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、及三嗪基。術語 "雜芳基" 包括

具有部分或完全不飽和稠合碳環系統(諸如苯環)之雜芳環以形成苯稠合雜芳基。例如苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、喹啉、異喹啉、喹喔啉、及其類似物。

除非另作說明，術語"雜環(heterocyclic ring 或 heterocycle)"、"雜環的"及"雜環基"相等，且如環所作定義，但亦含有一或多個獨立選自N、O、及S(及N及S氧化物)之原子，限制條件為該等衍生物呈現合適及穩定價態且排除含有O-O、S(O)_n-S(O)_n、S(O)_n-O鍵之部分，其中n=0-2。該等術語包括含有一或兩個選自氧、硫、及氮之雜原子的4-8員飽和環。雜環之實例包括：吖丁啶、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫哌喃、氧雜環庚烷、氧雜環辛烷、硫雜環丁烷、噻唑烷、噁唑烷、氧氮雜環丁烷、吡唑烷、異噁唑烷、異噻唑烷、四氫噻吩、四氫噻喃、硫雜環庚烷、硫代環辛烷、吖丁啶、吡咯啶、六氫吡啶、氮雜環庚烷、偶氮環辛烷、[1,3]二噁烷、噁唑烷、哌嗪、高哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉、及其類似物。雜環之其它實例包括含硫環之氧化形式。因此，亦認為下列物質是雜環：四氫噻吩-1-氧化物、四氫噻吩-1,1-二氧化物、硫代嗎啉-1-氧化物、硫代嗎啉-1,1-二氧化物、四氫噻喃-1-氧化物、四氫噻喃-1,1-二氧化物、噻唑烷-1-氧化物、及噻唑烷-1,1-二氧化物。術語"雜環的"亦包括稠環系統(包括雜環-雜環稠合系統)，且可包括如苯環之部分或完全不飽和碳環以形成苯稠合雜環。例如，3,4-二氫-1,4-苯并二噁辛、四氫喹啉、四氫異喹啉及其類似物。

本文描述之化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可

生成非對映異構體及光學異構體。本發明包括所有該等可能之非對映異構體以及其外消旋混合物、其大體上純淨之解析對映異構體、所有可能之幾何異構體及其醫藥學上可接受之鹽。上式I中未在特定位置顯示確定之立體化學。本發明包括式I之所有立體異構體及其醫藥學上可接受之鹽。此外，亦包括立體異構體之混合物以及分離之特定立體異構體。在用於製備該等化合物之合成程序過程中，或在使用熟習此項技術者已知之外消旋化或差向異構化程序中，該等程序之產物可為立體異構體之混合物。

本發明亦容納一種醫藥組合物，其包含與醫藥學上可接受之載劑組合之式I化合物。

該組合物較佳包含醫藥學上可接受之載劑及無毒治療有效劑量之上述式I之化合物(或其醫藥學上可接受之載劑或N-氧化物)。

此外，在此較佳實施例範圍內，本發明容納一種藉由抑制c-Kit激酶(其可為野生型或突變形式之蛋白質)來治療疾病之醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑與無毒治療有效劑量之上述式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物)。

本發明之化合物及組合物有效治療諸如(例如)人類之哺乳動物。

術語"醫藥學上可接受之鹽"係指自醫藥學上可接受之無毒鹼或酸製備之鹽。若本發明之化合物為酸性，其相應鹽可方便地自包括無機鹼及有機鹼的醫藥學上可接受之無毒

鹼製備。自該等無機鹼衍生之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅(銅及亞銅)鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳(錳及亞錳)鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。尤其較佳為銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。衍生自醫藥學上可接受之無機無毒鹼的鹽包括一級胺、二級胺及第三胺之鹽，以及環胺及諸如自然生成及合成取代胺之經取代的胺之鹽。其它可自其形成鹽之醫藥學上可接受之有機無毒鹼包括離子交換樹脂，諸如(例如)精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N',N'-二苄基伸乙基二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海卓胺(hydramine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)及其類似物。

若本發明之化合物為鹼性，其相應鹽可方便地自包括無機酸及有機酸的醫藥學上可接受之無毒酸製備。該等酸例如包括：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及其類似物。尤其較佳為檸檬酸、鹽酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、及酒石酸。

本發明之醫藥組合物包含作活性成份之由式I代表之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物)、醫藥學上可

接受之載劑及視情況其它治療成份或佐劑。該等組合物包括適於口服、直腸、局部及腸胃外(包括皮下、肌肉及靜脈內)投藥的組合物，儘管任何既定狀況下最合適之路徑將取決於特殊宿主、及投予該活性成份之病症的性質及嚴重性。該等醫藥組合物可方便地呈單位劑型且藉由任何製藥技術中熟知之方法製備。

實務上，本發明之式I所代表之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物可根據習知醫藥組合技術在均勻摻合物中作為活性成份與醫藥載劑組合。該載劑可視投藥所需之製備形式來採取廣泛多種之形式，例如口服或腸外(包括靜脈內)形式。因此，本發明之醫藥組合物可呈適用於口服之離散單元，諸如各含預定量之該活性成份之膠囊、藥囊或錠劑。此外，該等組合物可呈散劑、顆粒劑、溶液、含水液體中之懸浮劑、無水液體、水包油乳劑或油包水液體乳劑。除以上陳述之常見劑型外，亦可藉由受控釋放方式及/或輸送裝置來投予由式I代表之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物。亦可藉由任何製藥方法來製備該等組合物。大體上，該等方法包括使活性成份與組成一或多種必要成份之載劑相關聯之步驟。大體上，藉由均一且緊密摻合該活性成份與液體載劑或精細分離之固體載劑或其兩者來製備該組合物。接著可方便地將產物塑成所要外觀。

因此，本發明之醫藥組合物可包括一種醫藥學上可接受之載劑及式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物。式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物亦可

包括於與其它一或多種治療活性化合物組合之醫藥組合物中。

本發明之醫藥組合物包括醫藥學上可接受之脂質體調配物，其含有式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物。

所採用之醫藥載劑可例如為：固體、液體或氣體。固體載劑之實例包括：乳糖、石膏粉(terra alba)、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯樹膠(acacia)、硬脂酸鎂、及硬脂酸。液體載劑之實例包括：糖漿、花生油、橄欖油、及水。氣體載劑之實例包括二氧化碳及氮氣。

製備用於口服劑型之組合物時，可採用任何方便之醫藥介質。例如，可使用水、二醇類、油、醇類、調味劑、防腐劑、著色劑、及其類似物以形成口服液體製劑，諸如懸浮劑、酏劑及溶液；而可使用諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、及其類似物之載劑以形成諸如散劑、膠囊及錠劑之口服固體製劑。由於易於投藥，錠劑及膠囊為固體醫藥載劑藉以採用之較佳口服劑型。視情況可藉由標準含水或無水技術來塗覆錠劑。

可藉由視情況與一或多種輔助成份或佐劑一起壓縮或模製來製備含本發明組合物之錠劑。可藉由在一合適機器中壓縮諸如粉末或顆粒之自由流動形式的活性成份來製備壓縮錠劑，該活性成份視情況混合有黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、界面活性劑或分散劑或者其它該種賦形劑。此等賦形劑可為(例如)：惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳

糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可不經塗布或其可藉由已知技術塗覆以延遲胃腸道中之分解及吸收且因而提供更長時間內之持續作用。例如，可使用如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之時間延遲物質。

在硬明膠膠囊中，將該活性成份與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合。在軟凝膠膠囊中，將該活性成份與水或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油介質混合。可藉由在適當機器中模製以惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製備模製錠劑。每一錠劑較佳含有約0.05毫克至約5公克之活性成份且每一藥囊或膠囊較佳含有約0.05毫克至約5公克之活性成份。

例如，欲用於向人類口服投藥之調配物可含有約0.5毫克至約5公克之與合適或方便量之載劑物質複合的活性藥劑，該載劑物質可自總組合物之約5至約95%變化。單位劑型一般含有約1毫克至約2公克之活性成份，通常為25毫克、50毫克、100毫克、200毫克、300毫克、400毫克、500毫克、600毫克、800毫克或1000毫克。

適於腸胃外投藥之本發明醫藥組合物可製備成活性化合物之水溶液或水懸浮液。可包括合適界面活性劑，諸如(例如)羥丙基纖維素。亦可製備油中之甘油、液體聚乙二醇及其混合物中的分散液。此外，可包括防腐劑以防止微生物之有害生長。

適於注射用途之本發明醫藥組合物可包括無菌水溶液或分散液。此外，該等組合物可為無菌散劑以用於臨時製備該等無菌可注射溶液或分散液。在所有狀況下，最終可注射形式必須為無菌且必須具有效流動性以便易於注射。該等醫藥組合物必須在生產及貯藏條件下穩定；因而較佳應對其進行保存以抵抗諸如細菌或真菌之微生物的污染作用。該載劑可為溶劑或分散介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、植物油、及其適當混合物。

本發明之醫藥組合物可為適於局部用途之形式，諸如(例如)：氣溶膠、乳膏、軟膏、洗劑、撒粉劑、或類似物。此外，該等組合物可為適用於透皮裝置中之形式。可利用本發明之式I代表的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物經由習知處理方法來製備此等調配物。例如，乳膏或軟膏係藉由摻合親水物質與水連同約5重量%至約10重量%之該化合物以製造具有所要濃度之乳膏或軟膏。

本發明之醫藥組合物可為適於直腸投藥之形式，其中該載劑為固體。較佳該混合物形成單位劑量栓劑。適當載劑包括可可油及其它於此項技術中常用之物質。該等栓劑可藉由首先摻合該組合物與軟化或熔融之載劑隨後在模具中激冷及塑形來方便地形成。

除前述載劑成份外，上述醫藥組合物可適當包括一或多種額外載劑成份，諸如稀釋劑、緩衝劑、調味劑、黏合劑、界面活性劑、稠化劑、潤滑劑、防腐劑(包括抗氧化劑)及其

類似物。此外，可包括其它佐劑以使該調配物與預期之服用者血液等張。含有式I所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物的組合物亦可以粉末或液體濃縮形式來製備。

大體上，大約每天每千克體重約0.01毫克至約750毫克之劑量水平可用於治療上述病症，或者另一選擇為每天每位患者約0.5毫克至約75公克。例如，可藉由每天每千克體重投予約0.01毫克至500毫克或者每天每位患者約0.5毫克至約50公克來有效治療乳癌，頭頸癌，及諸如結腸癌、直腸癌或胃癌之胃腸癌。

相似地，可藉由每天每千克體重投予約0.01毫克至500毫克或者每天每位患者約0.5毫克至約50公克來有效治療白血病、卵巢癌、支氣管癌、肺癌及胰腺癌。

可藉由每天每千克體重投予約0.01毫克至500毫克或者每天每位患者約0.5毫克至約50公克來有效治療肥大細胞病/肥大細胞白血病、胃腸基質瘤(GIST)、小細胞肺癌(SCLC)、結腸癌、鼻自然殺傷細胞/T-細胞淋巴瘤、睪丸癌(精原細胞瘤)、甲狀腺癌、惡性黑素瘤、卵巢癌、囊性腺樣癌、急性骨髓性白血病(AML)、乳癌、兒童T-細胞急性淋巴性白血病、血管肉瘤、退行性大細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、及前列腺癌。

然而應理解對於任何特殊患者之特定劑量水平將取決於多種因素，包括年齡、體重、總體健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥路徑、排泄速率、藥物組合及經受治療之

特定疾病的嚴重程度。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物亦可與其它癌症治療化合物聯合有效投藥。例如，細胞毒素劑及血管生成抑制藥劑可為本發明化合物之有利伴劑。因此，本發明包括包含由式I代表之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物及細胞毒素劑或血管生成抑制藥劑之組合物。各物用量可單獨為治療有效劑量，其中該等加和效應會克服對單一治療有抗性之癌症。任何物質之量亦可為亞治療性的以將尤其是敏感患者中的反作用降至最低。

應理解癌症治療取決於癌症類型。例如，肺癌在作第一線治療時所受治療與受治療之結腸癌或乳癌不同。即使在肺癌中，第一線治療亦與第二線治療不同，同樣第二線治療與第三線治療不同。可以含順鉑之療法來治療新診斷之患者。若其失敗，則該等患者轉移至第二線治療，諸如紫杉醇類藥物(taxane)。最終若其失敗，則該等患者可能使用酪胺酸激酶EGFR抑制劑作第三線治療。此外，管理批准方法在不同國家相異。因此，可接受之治療方法在不同國家會相異。然而本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物仍可與其它該等癌症治療化合物聯合或組合來有益地進行共投藥。該等其它化合物包括(例如)多種細胞毒素劑(烷基化劑、DNA拓撲異構酶抑制劑、抗代謝物、微管蛋白黏合劑)；血管生成抑制劑；及不同其它形式之治療藥物，包括諸如塔西瓦(Tarceva)之激酶抑制劑、單株抗體、及癌疫苗。可有益地與本發明之化合物共投藥之其它該等

化合物包括：亞德裏亞黴素(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)、順鉑、卡鉑、吉西他濱(gemcitabine)及紫杉醇類藥物。因而，本發明之組合物包括式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物及抗贅生物(anti-neoplastic)、抗腫瘤、抗血管生成或化學治療之藥劑。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物亦可與其它治療化合物(除癌治療外)聯合來有效投藥。例如，對改善不利副作用有效之治療劑可為本發明化合物之有利伴劑。

I. 完整細胞中c-Kit抑制檢定

在基於細胞之ELISA檢定中使用最初衍生自人類小細胞肺癌之H526細胞株(ATCC#CRL-5811)測定了化合物抑制c-Kit酪胺酸激酶活性之能力。該檢定測定化合物阻斷內生性表現於H526細胞中之野生型c-Kit受體蛋白質之配體受激酪胺酸進行磷酸化的能力。於添加幹細胞因子(SCF)(c-Kit受體酪胺酸激酶之配體)之前以各種濃度之化合物預培育細胞。接著製備細胞溶解產物且將c-Kit蛋白質捕獲至經c-Kit抗體塗覆之96井ELISA盤上。接著藉由定量化抗體結合程度來監控受體蛋白質之磷酸酪胺酸含量，該抗體只識別經捕獲之蛋白質內的磷酸化酪胺酸殘餘物。所用抗體具有共價連接之受體酶(例如辣根過氧化酶，HRP)，以使得抗體對磷酸化c-Kit之結合性可藉由以合適HRP基質進行培育來定量測定。

所用原料試劑如下文所示：

細胞溶解緩衝液：

50 mM Tris-HCl， pH 7.4

150 mM NaCl

10% 甘油

1% Triton X-100

0.5 mM EDTA

1微克/毫升抗纖維蛋白溶酶

1微克/毫升抗蛋白酶

1 mM原釩酸鈉

抗c-Kit抗體：

50 mM碳酸氫鈉中之0.5微克/毫升抗c-Kit Ab-3(Lab Vision，目錄#MS289P1)，pH值為9。

ELISA檢定盤：

藉由添加100微升抗c-Kit抗體至96井Microlite-2盤(Dynex，目錄#7417)各井中，隨後於37°C下培育2小時來製備ELISA檢定盤。接著以300微升洗滌緩衝液洗滌該等井兩次。

培養盤洗滌緩衝液：

含0.5% Tween-20之PBS(PBST)。

細胞檢定介質：

具有0.1% BSA之RPMI。

PY20-HRP:

25奈克/毫升pY20-HRP(Calbiochem，目錄#525320)於PBS中，其含有0.5% Tween-20、5% BSA、1 mM原釩酸鈉。

HRP基質：

化學發光偵測劑(Pierce，目錄#37075)。

檢定協定：

將生長於含10%胎牛血清之RPMI中之H526細胞培養基藉由離心來收集、以PBS洗滌兩次、且懸浮於細胞檢定基質中。接著將細胞分布於100微升細胞檢定介質中每井 7.5×10^4 個細胞之V形底96井盤中。

自10 mM DMSO原料藉由細胞檢定介質中進行稀釋來製備化合物稀釋液，檢定中DMSO之最終濃度為0.1%。向化合物培育井中添加50微升測試化合物(於0.1 nM與100 μ M間之濃度檢定化合物)；向正及負對照井中添加50微升含0.1% DMSO之細胞檢定介質。接著於37°C下以化合物培育該等細胞3小時。接著添加SCF(R&D Systems，目錄#255-SC-010)以激發Kit受體且誘發其酪胺酸磷酸化作用。接著將10微升1.6微克/毫升SCF之細胞檢定基質溶液添加至除所有自負對照井外所有之井，且於37°C下培育該等井另外15分鐘。隨添加冰冷之PBS後，於1000 rpm離心分離該盤5分鐘，藉由抽吸移除介質，且藉由添加每井120微升冰冷細胞溶解緩衝液來溶解細胞糰粒。保持該盤於冰上20分鐘且接著將100微升細胞溶解產物自各井轉移至ELISA檢定盤之井上且於4°C下培育16小時。

於ELISA盤中培育細胞溶解產物後，以300微升洗滌緩衝液洗滌該等井4次，接著將100微升磷酸酪胺酸偵測抗體pY20-HRP添加至各井中且於室溫下培育該盤2小時。接著

以300微升洗滌緩衝液洗滌該等井4次。接著，將50微升化學發光HRP基質添加至各井以用於發光檢測定量化共軛結合於該盤之抗磷酸酪胺酸HRP之量。

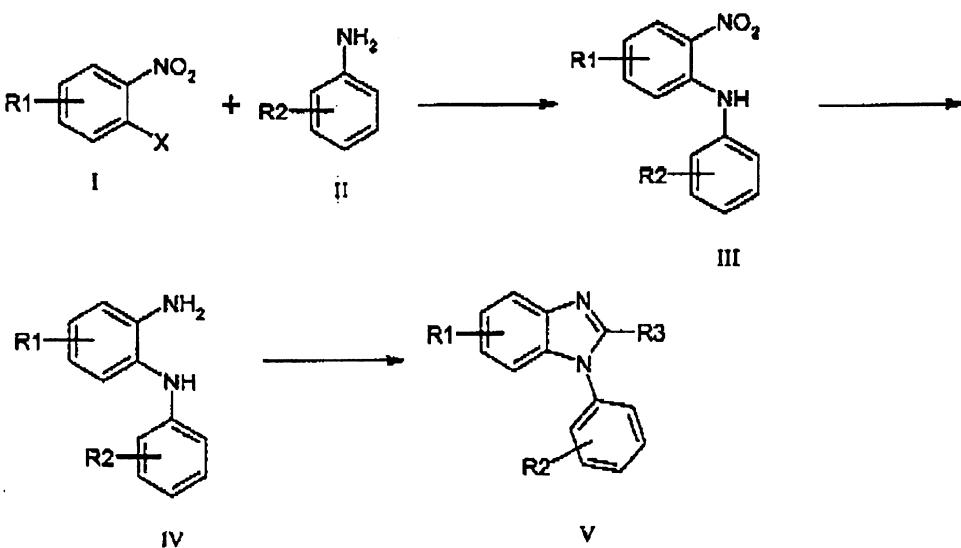
化合物存在時獲得之檢定訊號與正及負對照物(存在或不存在SCF時未加入化合物所培育之細胞)存在時所獲檢定訊號的比較允許在一定範圍之化合物濃度內測定c-Kit受體酪胺酸磷酸化作用之抑制程度。此等抑制值經擬合至Σ形劑量響應抑制曲線以測定IC₅₀值(意即抑制50%經SCF誘導之c-Kit蛋白質酪胺酸磷酸化作用的化合物濃度)。

如上文以15 μM與0.1 nM間之IC₅₀值檢定中所測定，本發明之實例降低了完整H526細胞中經SCF誘導之Kit酪胺酸磷酸化作用的水平。

試驗

本發明之實例根據下列程序藉由下列流程圖中說明之方法來製備。一般熟悉此項技術者可很容易地選擇合適溶劑、溫度、壓力及其它反應條件。類似地，合適之起始物質可購得或由熟習此項技術者很容易製備。

流程圖1

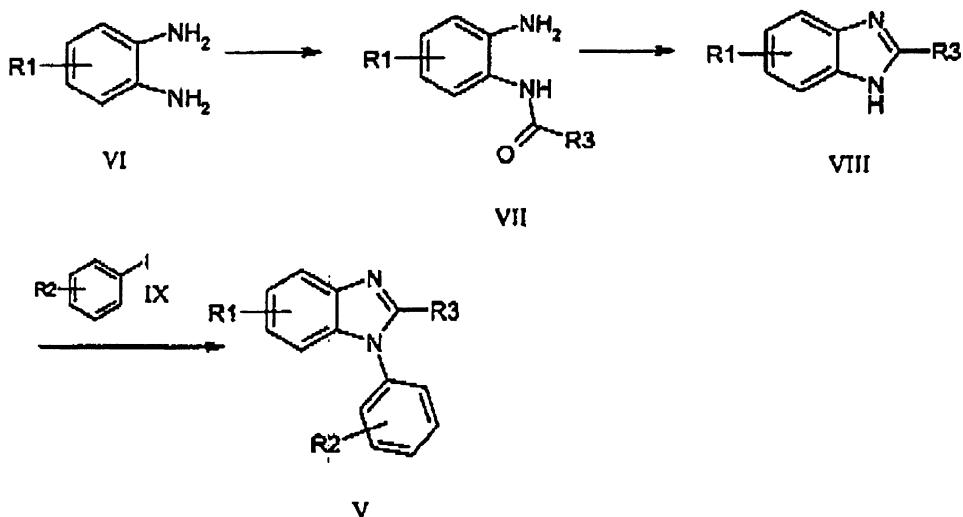


流程圖1中，可自硝基苯(I, X=F、OMS、OTs)與經取代之苯胺(II)的縮合物來製備二芳胺(III)。亦可藉由利用Pd(0)介導之布赫沃-哈特維格(Buchwald-Hartwig)型條件(諸如彼等*J. Organic Chem.*, (1996), 61(21), 7240中所描述之條件)或以Cu(I)觸媒及鹼(例如K₂CO₃)來達成苯胺(II)之偶合，其中X=I、Br、Cl、OTf。可使用(例如)氫在合適過渡金屬觸媒(鈀、鉑、釤、鎳)、鐵、鋅、錫存在下於酸性條件下以亞硫酸鈉或以二水合氯化錫(II)來達成III之還原以得到苯二胺(IV)。IV環化成苯并咪唑(V)可藉由與相應羧酸、醯基鹵、酸酐或原甲酸酯(例如(MeO)₃CH)及諸如甲酸或對甲苯磺酸之酸相反應來達成。在用於還原III之特定條件(例如鐵粉於甲酸中)下，可於一罐中達成向苯并咪唑V之轉化。亦藉由將原甲酸三甲酯包括至含III之氣化混合物允許向V直接轉化。

以下流程圖2顯示N-芳基苯并咪唑(V)之形成亦可經由略述方法來完成，其中可於*J. Amer. Chem. Soc*, (2000), 122, 7600中揭示之Pd(0)介導條件下芳化N¹H苯并咪唑(VIII)。可藉由大量熟習此項技術者已知之包括(但不限於)層析法之方法、或經由自適當溶劑結晶來達成所得幾何異構物之分離。可以酸環化苯胺(VII)來生成苯并咪唑(VIII)，該等酸諸如(但不限於)：乙酸、對甲苯磺酸、鹽酸、硫酸或磷酸。依次可藉由使鄰仲苯基二胺與醯基鹵或酸酐或者與羧酸在熟習此項技術者已知之合適偶合劑存在下相反應來製備苯胺(VII)，該等偶合劑諸如(但不限於)：EDC、DCC、HOAt、

HOBt、HATU、TBTU、或CDI，包括該等溶液相試劑之固體支撑形式。當R₃=H時，諸如VII之化合物可藉由以甲酸烷酯(例如甲酸甲酯)甲醯化VI來製備。在所述製程中，VI向VII之轉化亦可導致部分或完全轉化為VIII。

流程圖2



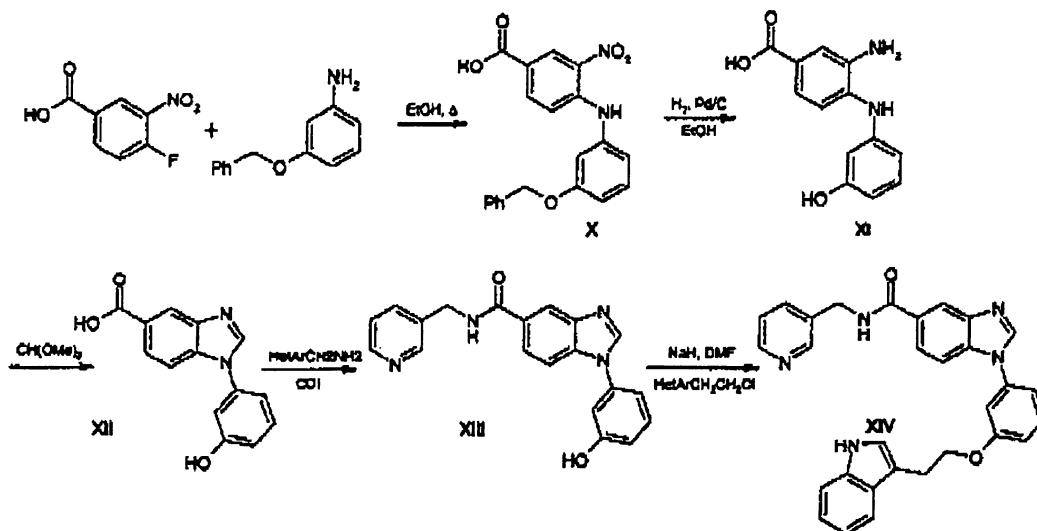
經由適當選擇起始物質(例如I、II、VI及IX型)可將官能基R₁及R₂併入至目標分子中。當以此製程未能直接得到最終官能基時，或該官能基在隨後建構最終分子之化學反應中受損時，則可使用替代官能基，並隨後以熟習此項技術者很容易決定之方法及依序於位置處將其轉換為最終所要官能基。

例如，該等轉換之非完整清單包括下列轉化：OMe→OH (BBr₃)、NH₂→Cl (NaNO₂、CuCl)、Br→CN(Pd₂(dba)₃、Zn(CN)₂、DPPF)、Me→CO₂H (KMnO₄)、CO₂H→CO₂Me (MeOH、H₂SO₄)、OH→O烷基(鹵代烷基、鹼)、CO₂H→CONR'R"(EDC、HOAt、DIPEA、HKR'R")、Br→CO₂Me (Pd₂(dba)₃、DPPF、CO(g)、MeOH)、Br→CO₂H(第三丁基

鋰、CO₂)、Ar-H→Ar-Br (NBS)、CN→CO₂H(濃H₂SO₄)、Br→NR'R"(Pd₂(dba)₃、DPPF、HNR'R")。

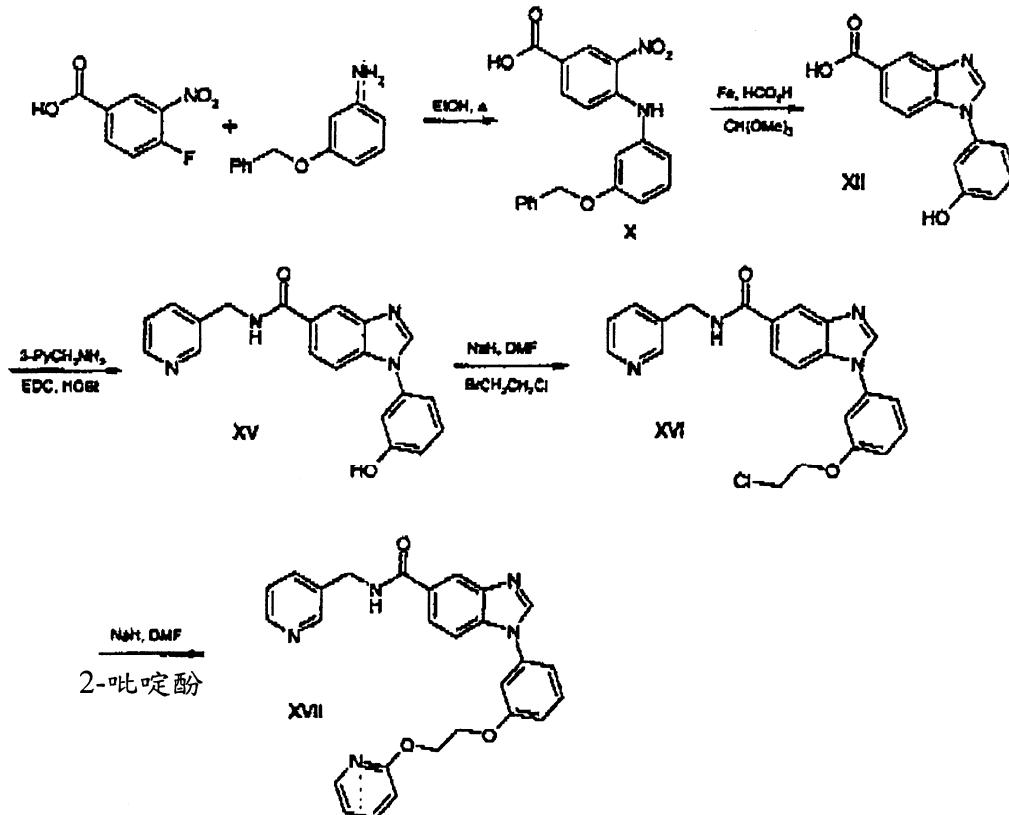
將該官能基併入目標分子之代表性實例顯示於以下流程圖3-5中。

流程圖3



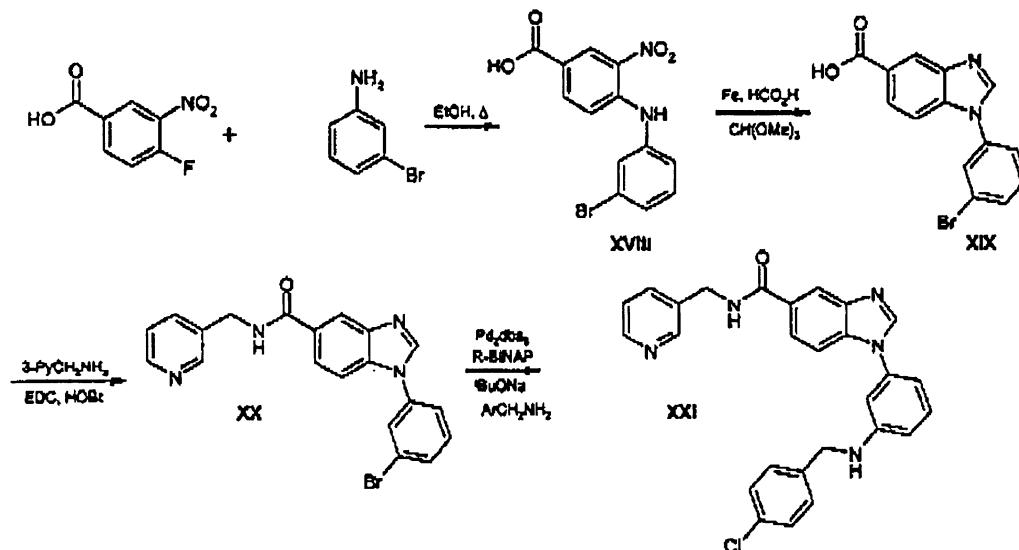
藉由於乙醇中進行加熱發生3-苄氧基苯胺與4-氟-3-硝基苯甲酸之縮合以得到X，X可經乙醇中之10%Pd/C經由催化加氫來還原以得到苯二胺(XI)。可藉由與過量原甲酸三甲酯一起加熱來環化XI至苯并咪唑(XII)。與3-吡啶基甲胺進行之經1,1'-羰基二咪唑介導的偶合產生醯胺XIII，其可以3-(2-氯乙基)吲哚在氫化鈉存在下加以烷基化。

流程圖 4



在流程圖 4 中，於一罐中使用原甲酸三甲酯在鐵與甲酸還原混合物存在下還原及環化苯胺 X。此實例中利用 EDC 及 HOBr 使酸 XII 與 3-胺甲基吡啶偶合以產生醯胺 XV，其以 1-溴-2-氯乙烷及氫化鈉加以烷基化。再次使用氫化鈉作為鹼將所得鹵烷基衍生物 XVI 用於烷基化 2-吡啶酚以產生物質分子 XVII。

流程圖 5



可如流程圖5製備XXI型胺基衍生物，其中在流程圖4採用之條件下形成合適之溴苯并咪唑(XX)且經受經Pd(0)介導之胺化條件以引入(在此狀況下)經取代之苄胺基。

定義：EDC=乙基二甲基胺基丙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，HOAt=1-羥基氮雜苯并三唑，HOBt=1-羥基苯并三唑，CDI=1,1'-羰基二咪唑，TBTU=四氟硼酸O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基鎘，HATU=六氟磷酸氮雜苯并三唑基-N,N,N',N'-四甲基鎘，DIPEA=二異丙基乙胺，TEA=三乙胺，DMF=N,N-二甲基甲醯胺，NMP=N-甲基吡咯啶酮，DCM=二氯甲烷，DMAP=4-二甲基胺基吡啶，TFA=三氟乙酸，Boc=第三丁氧基羰基，Fmoc=芴基甲基氧羰基，DMSO=二甲亞砜，OMs=OSO₂Me，OTs=OSO₂-(4-Me)Ph，OTf=OSO₂CF₃，DPPF=Pd₂(dba)₃，NBS=N-溴代琥珀醯亞胺，HCl(aq)=鹽酸水溶液，DMA=N,N-二甲基乙醯胺，MeOH=甲醇，EtOH=乙醇，EtOAc=乙酸乙酯，DCM=二氯甲烷，THF=四氫呋喃，HOAc=乙酸，DMF=N,N-二甲基甲醯胺，HPLC=高效液體層析法。

製備N-取代苯并咪唑之一般程序：

a)於氮氣下，迴流攪拌溶於15毫升乙醇中之3-氟-2-硝基苯甲酸(21.6毫莫耳)及苯胺(43.2毫莫耳)5小時，結果生成橙色沈澱。12小時後，將該非均質性反應混合物傾入至50毫升1N HCl(aq)中，並以100毫升水稀釋。攪拌該溶液20分鐘，接著過濾沈澱可得到4-苯胺基-3-硝基苯甲酸：例如4-{[3-(苄氨基)苯基]胺基}-3-硝基苯甲酸。

b) 將 10% Pd/C(500 毫克)注入至 4-苯胺基-3-硝基苯甲酸(20.1 毫莫耳)之 THF(100 毫升)溶液中，且將該反應燒瓶抽真空，並隨後注入 H₂(g)三次。劇烈攪拌該混合物 12 小時，其後以矽藻土過濾該混合物，且真空下濃縮該濾液，可得到所要 3-胺基-4-苯胺基苯甲酸：例如 3-胺基-4-[³-羥苯基]胺基]苯甲酸。

c) 將原甲酸三甲酯(2.4 毫升，22.0 毫莫耳)注入至 3-胺基-4-苯胺基苯甲酸(20.1 毫莫耳)之甲酸(40 毫升)溶液中，且將其迴流加熱 3 小時，其後使該混合物冷卻至室溫，且攪拌 12 小時。接著將該反應混合物傾入至 150 毫升 H₂O 中，且攪拌 20 分鐘產生沈澱物，以過濾分離過濾物可得到 1-芳基-1H-苯并咪唑-5-羧酸：例如 1-(³-羥苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸。

d) 以 CDI(95 毫克，0.58 毫莫耳)處理 1-芳基-1H-苯并咪唑-5-羧酸之 DMF(5 毫升)溶液，且攪拌 15 分鐘形成白色沈澱。接著添加一級胺或二級胺(0.78 毫莫耳)，且將該混合物在傾入至 75 毫升 H₂O 中之前先隔夜攪拌，隨後形成任何固體，其以過濾分離可產生 1-芳基-N-(經取代之)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。當所要產物沒有自該反應溶液或在處理期間沈澱時，可添加水、萃取至有機溶劑(通常 EtOAc)中、乾燥且濃縮該等萃取物來進行分離，且接著以製備型 HPLC 或以經矽膠之標準相層析法來純化該殘餘物。

e) 另一選擇為：

以 EDC(227 毫克，1.18 毫莫耳)及 DMAP(9 毫克，0.07 毫莫耳)處理 1-芳基-1H-苯并咪唑-5-羧酸之 DMF(4 毫升)溶液，且

在添加一級胺或二級胺(1.68毫莫耳)之前攪拌該混合物10分鐘。隔夜攪拌該混合物，其後以過濾法分離產物，且以甲醇(3×5 毫升)洗滌該濾餅，以得到所要1-芳基-N-(經取代之)- $1H$ -苯并咪唑-5-羧醯胺。

再者當所要產物沒有自該反應溶液或在處理期間沈澱時，藉由添加水、萃取至有機溶劑(通常為EtOAc)中、乾燥且濃縮萃取物來將其分離，接著藉由製備型HPLC或藉由經矽膠之標準相層析法來純化該殘餘物。

[1]用於烷基化N-(羥苯基)苯并咪唑衍生物之一般程序：

f)以烷基溴(0.22毫莫耳)處理1-(3-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基- $1H$ -苯并咪唑-5-羧醯胺(如上述製備，75毫克，0.22毫莫耳)與乙腈(4毫升)、DMF(1毫升)、及蒸餾水(0.5毫升)中之碳酸鉀(33毫克，0.24毫莫耳)的混合物且於 60°C 在 N_2 下加熱該反應混合物16小時。接著真空濃縮該反應混合物且該殘餘物經受逆相製備型HPLC純化以得到1-(3-烷氧基苯基)-N-吡啶-3-基甲基- $1H$ -苯并咪唑-5-羧醯胺。

根據上述程序使用經適當取代之苯酚及烷基化劑分別置換1-(3-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基- $1H$ -苯并咪唑-5-羧醯胺及"烷基"溴來製備下列化合物。

實例1

1-{3-[2-(苯硫基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基- $1H$ -苯并咪唑-5-羧醯胺；(DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 3.41 (t, 2H, J=6.4 Hz), 4.29 (t, 2H, J=6.4 Hz), 4.54 (d, 2H, J=6.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J=8.2, 2.4 Hz), 7.18-7.34(m, 5H), 7.37(dd, 2H,

$J=8.0, 4.8 \text{ Hz}$, 7.42 (d, 1H, $J=8.0 \text{ Hz}$), 7.53 (dd, 1H, $J=8.0, 8.0 \text{ Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=8.4 \text{ Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=7.6 \text{ Hz}$), 7.91 (dd, 1H, $J=8.8, 1.6 \text{ Hz}$), 8.36 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=3.6 \text{ Hz}$), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.15 (t, 1H, $J=6.0$) ; MS (ES+) : m/z 481 [MH⁺]。

實例 2

1-[3-(3-苯基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 463 [MH⁺]。

實例 3

1-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 479 [MH⁺]。

實例 4

1-{3-[(4-氟苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 460 [MH⁺]。

實例 5

5-[(3-{5-[(吡啶-3-基甲基胺基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]-2-糠酸乙酯。MS(ES+) : m/z 497 [MH⁺]。

實例 6

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 519 [MH⁺]。

實例 7

乙酸 3-{5-[(吡啶-3-基甲基胺基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)戊酯。MS(ES+) : m/z 473 [MH⁺]。

實例 8

1-[3-(2-萘基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 485 [MH⁺]。

實例 9

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 503 [MH⁺]。

實例 10

4-{3-[5-(吡啶-3-基甲基氨基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}己酸乙酯。MS(ES⁺)：m/z 487 [MH⁺]。

實例 11

1-[3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 458 [MH⁺]。

實例 12

1-{4-[(4-氟苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 452 [MH⁺]。

實例 13

1-{4-[2-(苯硫基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 481 [MH⁺]。

實例 14

4-{(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基}苯甲酸甲酯。MS(ES⁺)：m/z 493 [MH⁺]。

實例 15

5-{(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基}-2-糠酸乙酯。MS(ES⁺)：m/z 497 [MH⁺]。

實例 16

1-{3-[¹(4-甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 449 [MH⁺]。

實例 17

1-{3-[¹(4-硝基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 480 [MH⁺]。

實例 18

1-{4-[¹(4-甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 449 [MH⁺]。

實例 19

1-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 479 [MH⁺]。

實例 20

乙酸 5-(4-{5-[¹(吡啶-3-基甲基胺基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)戊酯。MS(ES⁺)：m/z 473 [MH⁺]。

實例 21

4-[¹(3-{5-[¹(吡啶-3-基甲基胺基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯。MS(ES⁺)：m/z 493 [MH⁺]。

實例 22

1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 449 [MH⁺]。

實例 23

4-{4-[5-(吡啶-3-基甲基胺基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}己酸乙酯。MS(ES⁺)：m/z 487 [MH⁺]。

實例 24

1-[4-[(4-三氟甲基苄基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 503 [MH⁺]。

實例 25

1-[4-(2-萘基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 485 [MH⁺]。

實例 26

1-[4-(1,1'-聯苯基-2-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 511 [MH⁺]。

實例 27

1-{4-[(4-硝基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 480 [MH⁺]。

實例 28

1-[4-(環己基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 441 [MH⁺]。

實例 29

1-[4-(1-苯乙基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 449 [MH⁺]。

實例 30

1-[3-(1-苯乙基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 449 [MH⁺]。

實例 31

1-[3-(2-苯基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 449 [MH⁺]。

實例 32

1-[4-(1,1'-聯苯基-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 511 [MH⁺]。

實例 33

1-[4-(1H-吲哚-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 488 [MH⁺]。

實例 34

1-[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 458 [MH⁺]。

實例 35

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 519 [MH⁺]。

實例 36

1-[4-(2-苯氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 465 [MH⁺]。

實例 37

1-[3-(2-苯氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 465 [MH⁺]。

實例 38

1-[3-(1H-吲哚-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 488 [MH⁺]。

實例 39

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 497 [MH⁺]。

實例 40

1-[3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 497 [MH⁺]。

實例 41

1-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 544 [MH⁺]。

實例 42

1-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并
咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 403 [MH⁺]。

實例 43

1-[4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲
基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 447 [MH⁺]。

實例 44

1-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并
咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 403 [MH⁺]。

實例 45

1-[3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲
基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 447 [MH⁺]。

實例 46

1-[4-(2-乙氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并
咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 417 [MH⁺]。

實例 47

1-[3-(2-乙氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并
咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 417 [MH⁺]。

實例 48

1-[3-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 543 [Br⁷⁹MH⁺], 545 [Br⁸¹MH⁺]。

實例 49

1-[4-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 543 [Br⁷⁹MH⁺], 545 [Br⁸¹MH⁺]。

實例 50

1-{4-[(2-甲基噻唑-4-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 456 [MH⁺]。

實例 51

1-{3-[(2-甲基噻唑-4-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 456 [MH⁺]。

實例 52

1-{3-[(喹啉-2-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 486 [MH⁺]。

實例 53

1-{4-[(喹啉-2-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 486 [MH⁺]。

實例 54

1-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 499 [MH⁺]。

實例 55

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{3-[(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧

基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

將 1-[4-(2-氯丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(如上述使用 1-(4-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺作酚及 1-溴-3-氯丙烷作烷基化劑來製備)(100毫克，0.24毫莫耳)、3-三氟甲氧基苯酚(42毫克，31微升0.24毫莫耳)及碳酸鉀(36毫克，0.26毫莫耳)懸浮於乙腈(2毫升)、DMF(1毫升)、及水(0.5毫升)中，且於60°C下攪拌該混合物18小時。接著將該反應混合物真空濃縮且藉由逆相製備型HPLC進行純化得到 N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8-4, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J=8.0, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 6.90-6.78 (m, 3H), 4.75 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.35 (quin, $J=6.0$ Hz, 2H); MS(ES+): m/z 563 [MH $^+$]。

根據類似於上述程序之程序製備下列化合物。

實例 56

1-{4-[3-(3-甲氧基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 509 [MH $^+$]。

實例 57

1-{4-[3-(3-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-

1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 513 [MH⁺]，515 [MH⁺]。

實例 58

1-{4-[3-(4-氟基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 504 [MH⁺]。

實例 59

1-{4-[3-(4-甲氧基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 509 [MH⁺]。

實例 60

1-{4-[3-(3-甲基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 493 [MH⁺]。

實例 61

1-{4-[3-(3-乙炔基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 503 [MH⁺]。

實例 62

1-{3-[3-(4-甲基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 493 [MH⁺]。

實例 63

1-{3-[3-(4-氟基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 504 [MH⁺]。

實例 64

1-(3-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 563 [MH⁺]。

實例 65

1-{3-[3-(3-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-

1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 513 [MH⁺]。

實例 66

1-{3-[3-(4-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 513 [MH⁺], 515 [MH⁺]。

實例 67

1-{3-[3-(4-溴苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 557 [MH⁺], 559 [MH⁺]。

實例 68

1-(3-{3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 563 [MH⁺]。

實例 69

1-{3-[3-(3,4-二氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 547 [MH⁺], 548 [MH⁺]。

實例 70

1-{3-[3-(4-咪唑-1-基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 545 [MH⁺]。

實例 71

1-(3-{3-[4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+)：m/z 546 [MH⁴]。

實例 72

1-(3-{3-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 550 [MH⁺]。

實例 73

4-(3-{3-[5-(N-吡啶-3-基甲基)氨基羰基]-1H-苯并咪唑-1-基苯氧基}丙氧基)苯甲酸甲酯。MS(ES⁺)：m/z 537 [MH⁺]。

實例 74

1-{4-[3-(4-溴苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 557 [Br⁷⁹MH⁺]，559 [Br⁸¹MH⁺]。

實例 75

1-{3-[2-(4-甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

將 1-(3-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(5.0公克，14.5毫莫耳)、碘化四丁基銨(536毫克，1.5毫莫耳)及氫氧化鈉(9.8公克，41.7毫莫耳)溶解於無水乙醇中且將其加熱至迴流，歷經15分鐘。接著添加甲苯磺酸2-氯乙酯(581毫克，41.67毫莫耳，7.6毫升)且使該混合物於80°C下攪拌18小時。其後，真空濃縮該反應混合物且藉由層析法經矽膠以50%乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯中10%甲醇沖堤來純化粗產物得到1-[3-(2-氯乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

使用前述程序使該物質與4-甲基苯酚反應以得到該標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.29 (s, 3H), 4.35 (dd, 2H, J=5.6, 2.8 Hz), 4.39 (dd, 2H, J=5.2, 3.2 Hz), 4.74

(d, 2H, J=5.6 Hz), 6.64 (dd, 1H, J=7.2, 7.2 Hz), 6.85 (ddd, 2H, J=9.6, 3.2, 3.2 Hz), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.30 (dd, 1H, J=7.6, 4.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, J=7.6, 7.6 Hz), 7.61 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=6.4, 1.6 Hz), 7.88 (dd, 1H, J=8.8, 2.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H, J=4.8, 1.6 Hz), 8.66 (d, 1H, J=2.0 Hz); MS(ES+): m/z 479 [MH⁺]。

根據前述程序製備下列化合物，適當時以 1-(4-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺取代 1-(3-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺，且以經適當取代之苯酚取代 4-甲基苯酚。

實例 76

1-{4-[2-(3-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 499 [MH⁺], 501 [MH⁺]。

實例 77

1-{4-[2-(3-乙炔基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 499 [MH⁺]。

實例 78

1-{4-[2-(3-溴苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 543 [Br⁷⁹MH⁺], 545 [Br⁸¹MH⁺]。

實例 79

1-{4-[2-(4-氰基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-

1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 490 [MH⁺]。

實例 80

1-{4-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 499 [Cl³⁵MH⁺], 501 [Cl³⁷MH⁺]。

實例 81

1-{4-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 495 [MH⁺]。

實例 82

1-{4-[2-(3-甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 479 [MH⁺]。

實例 83

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{2-[(3-三氟甲氧基)苯氧基]乙氧基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 549 [MH⁺]。

實例 84

1-{4-[2-(4-甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 479 [MH⁺]。

實例 85

1-{4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 495 [MH⁺]。

實例 86

1-{3-[2-(3-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 499 [Cl³⁵MH⁺], 501 [Cl³⁷MH⁺]。

$[\text{Cl}^{37}\text{MH}^+]$ 。

實例 F1

1-[4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

以 DIAD(偶氮二羧酸二異丙酯)(66毫克，0.33毫莫耳，64微升)於 N_2 下逐滴處理 1-(4-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(75毫克，0.22毫莫耳)、PS-三苯基膦樹脂(327毫克，0.33毫莫耳)及 3-吡啶甲醇(35毫克，32微升，0.33毫莫耳)在無水 DMF(或 THF)(2毫升)中之混合物。將該混合物於 40°C 下加熱且於氮氣下劇烈攪拌 18 小時，其後將其真空濃縮且藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘物得到呈不透明玻璃狀固體之標題化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.74 (dd, $J=2.4, 0.4$ Hz, 1H), 8.67-8.62 (m, 2H), 8.53 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.84 (ddd, $J=8.0, 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J=8.4, 1.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.4, 0.4$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.74 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); MS(ES+): m/z 436 (100) [MH^+], 437 (30) [MH^+2]。

根據前述程序製備下列化合物，分別將 1-(4-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及 3-吡啶甲醇置換為經適當取代之苯酚及第一醇。

實例 F2

1-[3-(1,1'-聯苯基-2-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-

1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 511 [MH⁺]。

實例 F3

1-[3-[(3,4-二甲氧基苄基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 495 [MH⁺]。

實例 F4

1-[3-(環丁基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 413 [MH⁺]。

實例 F5

1-[3-[(4-甲氧基苄基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 465 [MH⁺]。

實例 F6

1-[3-[(2-甲氧基苄基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 465 [MH⁺]。

實例 F7

1-[3-[(4-苄氧基-3-甲氧基苄基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 571 [MH⁺]。

實例 F8

1-[3-[(4-{第三丁基}苄基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 491 [MH⁺]。

實例 F9

1-[3-[(4-苯基丁基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 477 [MH⁺]。

實例 F10

1-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并

咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 436 [MH⁺]。

實例 F11

1-[3-(3-吡啶-4-基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 464 [MH⁺]。

實例 F12

1-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 436 [MH⁺]。

實例 F13

1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 436 [MH⁺]。

實例 F14

1-[4-(3-吡啶-4-基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 464 [MH⁺]。

實例 F15

1-{4-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 470 [MH⁺]。

實例 F16

1-{[3-(呋喃-3-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 425 [MH⁺]。

實例 F17

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[(2-噻吩-2-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 455 [MH⁺]。

實例 F18

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-噻吩-2-基乙基)氧]苯基}-1H-

苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 455 [MH⁺]。

實例 F19

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[(2-噻吩-3-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 455 [MH⁺]。

實例 F20

1-(3- {[1-(4-氯苯基)環丙基]甲氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 509 [C₁³⁵MH⁺], 511 [C₁³⁷MH⁺]。

實例 F21

1-(4- {[1-(4-氯苯基)環丙基]甲氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 509 [C₁³⁵MH⁺], 511 [C₁³⁷MH⁺]。

實例 F22

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-噻吩-3-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 455 [MH⁺]。

實例 G1

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-(4- {[4-(三氟甲氧基)苯基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 541 [MH⁺]。

a) 以 12 M HCl(15毫升，177毫莫耳)處理 1-(4-羥苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(4.5公克，17.7毫莫耳)之 0.02 M 甲醇溶液，且迴流(90°C)加熱所得混合物2天。反應完成時，真空濃縮該混合物以產生 1-(4-羥苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯，其使用不經進一步純化。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.89 (s, 3H), 7.01 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.8 Hz),

7.59 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.94 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 1.2 Hz), 8.34 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.34 (s, 1h), 10.02 (s, 1H) ; MS (ES+) : m/z 269 (MH⁺)。

b) 以 NaI(9.8 毫莫耳, 1.47 公克) 及對-(三氟甲氧基)苄基溴化物(1.88 毫升, 11.2 毫莫耳)進行處理前, 於室溫下攪拌 1-(4-羥苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯(3.0 公克, 9.8 毫莫耳)之 0.2 M DMF 溶液與第三丁氧基鉀(2.2 公克, 19.6 毫莫耳)20 分鐘。於 60°C 下加熱該混合物 24 小時, 其後真空濃縮該混合物, 且藉由層析法經矽膠以 1:1 之 EtOAc : 己烷沖提來純化該殘餘物以獲得 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.89 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.43 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.61-7.65 (m, 5H), 7.86 (dd, 1H, J=8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.35 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.65 (s, 1H) ; MS (ES+) : m/z 443 (MH⁺)。

c) 以 10 M NaOH(8.4 毫升, 84 毫莫耳) 及足量甲醇處理 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯(3.7 公克, 8.4 毫莫耳)之 0.5 M THF 溶液以使該混合物均勻。接著於 70°C 下加熱該反應混合物 24 小時, 其後將其真空濃縮, 吸收至水中且以 2 M HCl(aq) 酸化至 pH 值為 4。將所得沈澱過濾且以水洗滌得到 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.26 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.43 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.63-7.66 (m, 4H), 7.94 (dd; 1H,

$J=8.8$ Hz, 1.6 Hz), 8.33 (d, 1H, $J=0.8$ Hz), 8.62 (s, 1H); MS (ES⁺): m/z 429 (MH^+)。

d) 於 60°C 下攪拌 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(100毫克, 0.23毫莫耳)與 CDI(76毫克, 0.46毫莫耳)之 0.3 M THF 溶液 4 小時, 其後以一級胺或二級胺(0.35毫莫耳)處理該混合物且繼續加熱另外 16 小時。之後, 真空濃縮該混合物且藉由層析法經矽膠純化所得殘餘物。經沖提之產物再結晶獲得。

根據上述實例 G1之程序利用合適之鹵代烷基及胺製備下列化合物。

實例 G2

N-(3-二甲基胺基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES⁺): m/z 513 [MH^+]。

實例 G3

N-(2-二甲基胺基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES⁺): m/z 499 [MH^+]。

實例 G4

N-(3-甲氧基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES⁺): m/z 500 [MH^+]。

實例 G5

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES⁺): m/z 486 [MH^+]。

實例 G6

N-(2-六氫吡啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}

苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+) : m/z 539 [MH⁺]。

實例 G7

2-(4-{[1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇。MS (ES+) : m/z 541 [MH⁺]。

實例 G8

N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+) : m/z 568 [MH⁺]。

實例 G9

N-(3-吗啉-4-基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+) : m/z 555 [MH⁺]。

實例 G10

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+) : m/z 532 [MH⁺]。

實例 G11

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+) : m/z 505 [MH⁺]。

實例 G12

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-[2-(N,N-二甲基胺基)乙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+) : m/z 463 [MH⁺]。

實例 G13

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-[3-(N,N-二甲基胺基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+) : m/z 477 [MH⁺]。

實例 G14

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 464 [MH⁺]。

實例 G15

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 450 [MH⁺]。

實例 G16

2-{1-[(1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]六氢吡啶-4-基}乙醇。MS(ES⁺)：m/z 504 [MH⁺]。

實例 G17

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-六氢吡啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 503 [MH⁺]。

實例 G18

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 519 [MH⁺]。

實例 G19

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-乙基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 420 [MH⁺]。

實例 G20

2-{1-[(1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]哌嗪-4-基}乙醇。MS(ES⁺)：m/z 505 [MH⁺]。

實例 G21

N-[(1-氧化吡啶-3-基)甲基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

將 N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯

基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(實例35，31毫克，0.060毫莫耳)溶解於DCM(3毫升)中且以間氯過氧苯甲酸(18毫克，0.72毫莫耳)處理且在室溫下攪拌該混合物4小時。其後將其真空濃縮且藉由製備型HPLC純化粗產物產生該標題化合物。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 4.63 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.24 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.51-7.60 (m, 6H), 7.66 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.90 (dd, 1H, J=8.8, 1.6 Hz), 8.25 (d, 1H, J=6.0 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)。MS (ES+): m/z 535 (100)[MH⁺], 536(25)[MH⁺²]。

實例 G22

N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

將1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(25毫克，0.058毫莫耳)、PS-TFP(37毫克，0.053毫莫耳)及DMAP(4毫克，0.032毫莫耳)添加至24毫升閃爍管中。添加CH₂Cl₂(1毫升)及DMF(0.25毫升)且搖動該管5分鐘。接著添加DIC(33毫克，0.263毫莫耳)且搖動該管3小時。過濾該樹脂且以DMF(3×1毫升)、CH₂Cl₂(3×1毫升)、DMF(3×1毫升)及THF(3×1毫升)洗滌。將該樹脂重新懸浮於DMF(1毫升)中且接著添加DIEA(10微升，0.058毫莫耳)及2-吡咯啶-1-基乙胺(7毫克，0.058毫莫耳)。搖動48小時後過濾該反應物且以CH₂Cl₂洗滌該樹脂。真空濃縮該濾液。使用沃特斯(Waters)質量定向HPLC純化系統純化所得粗製白色固體，得到呈白色固體之N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄

基] 氧 } 苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS (ES+): m/z 526(100) [MH⁺]。

實例 G23

N-異丙基-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 452 [MH⁺]。

實例 G24

N-(1-四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 508 [MH^{*}]。

實例 G25

N-異丙基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 454 [MH⁺]。

實例 G26

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 477 [MH⁺]。

實例 G27

(4-{[1-([2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇；MS(ES+): m/z 505.1 [MH⁺]。

實例 G28

N-乙基-1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 420 [MH⁺]。

實例 G29

N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 509 [MH⁺]。

實例 G30

N-(2-羥乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 456 [MH⁺]。

實例 G31

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 499 [MH⁺]。

實例 G32

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 478 [MH⁺]。

實例 G33

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 464 [MH⁺]。

實例 G34

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-嗎啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 533 [MH⁺]。

實例 G35

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 519 [MH⁺]。

實例 G36

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 477 [MH⁺]。

實例 G37

N-(2-甲氧基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 486 [MH⁺]。

實例 G38

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 499 [MH⁺]。

實例 G39

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 541 [MH⁺]。

實例 G40

N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 568 [MH⁺]。

實例 G41

N-甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+) m/z 442 [MH⁺]。¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 2.82 (d, J=4.5 Hz, 3H) 5.28 (s, 2H), 7.17 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.85 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.67 (s, 1H)。

實例 G42

N-(1-四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 526 [MH⁺]。

實例 G43

N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]

氣}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 522 [MH⁺]。

實例 G44

N-(2-羥乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 472 [MH⁺]。

實例 G45

N-(3-羥丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 486 [MH⁺]。

實例 G46

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 450 [MH⁺]。

實例 G47

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-六氫吡啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 517 [MH⁺]。

實例 G48

N-(3-嗎啉-4-基丙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 555 [MH⁺]。

實例 G49

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 513 [MH⁺]。

實例 G50

N-(3-甲氧基丙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 500 [MH⁺]。

實例 G51

5-(嗎啉-4-基羰基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑；MS(ES⁺)：m/z 498 [MH⁺]。

實例 G52

(4-{[1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇；MS(ES⁺)：m/z 541 [MH⁺]。

實例 G53

(1-{[1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-4-基)乙醇；MS(ES⁺)：m/z 540 [MH⁺]。

實例 G54

N-(2-六氫吡啶-1-基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 539 [MH⁺]。

實例 G55

5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基羰基]-1-[3-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯基]-1H-苯并咪唑；MS(ES⁺)：m/z 555 [MH⁺]。

實例 G56

N-乙基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 456 [MH⁺]。

實例 G57

1-{3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 532 [MH⁺]。

實例 G58

1-{3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-嗎啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 519 [MH⁺]。

實例 G59

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 463 [MH⁺]。

實例 G60

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 477 [MH⁺]。

實例 G61

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 450 [MH⁺]。

實例 G62

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-四氢-2H-哌喃-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 476 [MH⁺]。

實例 G63

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 490 [MH⁺]。

實例 G64

N-四氢-2H-哌喃-4-基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 513 [MH⁺]。

實例 G65

N-環丁基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 482 [MH⁺]。

實例 G66

N-異丙基-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫基]苄基}氧)苯基]-1H-

苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 486 (100) [MH⁺]。

實例 G67

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-[4-(4-[(三氟甲基)硫基]苄基)氧]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+):m/z 558 (100) [MH⁺]。

實例 G68

N-甲基-1-[4-(4-[(三氟甲基)硫基]苄基)氧]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 458(100)[MH⁺]。

實例 G69

N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-[4-(4-[(三氟甲基)硫基]苄基)氧]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 542 (100) [MH^{*}]。

實例 G70

N-(2-羟乙基)-1-[4-(4-[(三氟甲基)硫基]苄基)氧]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 488(100)[MH⁺]。

實例 G71

N-(1-四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1-[4-(4-[(三氟甲基)硫基]苄基)氧]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 528 (100)[MH⁺]。

實例 G72

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 470 [MH⁺]。

實例 G73

1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯

胺；MS(ES+)：m/z 412 [MH⁺]。

實例 G74

N-甲基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 426 [MH⁺]。

實例 G75

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 525 [MH⁺]。

實例 G76

N-(1-四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 510 [MH⁺]。

實例 G77

N-乙基-1-[4-(4-[(三氟甲基)硫基]苄基)氧]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 559(100)[MH⁺]。

實例 G78

1-[4-(4-[(三氟甲基)硫基]苄基)氧]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 444(100)[MH⁺]。

實例 G79

1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 410 [MH⁺]。

實例 G80

N-甲基-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 424 [MH⁺]。

實例 G81

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 523 [MH⁺]。

實例 G82

N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 507 [MH⁺]。

實例 G83

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 468 [MH⁺]。

實例 H1及 H2

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及1-{4-[3-(2-氧化吡啶-1(2H)-基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

將1-[4-(3-氯丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(185毫克，0.44毫莫耳)、2-吡啶酚(42毫克，0.44毫莫耳)、碳酸銫(156毫克，0.48毫莫耳)及碘化鈉(72毫克，0.48毫莫耳)溶解於DMF(4毫升)中且於80°C及N₂下加熱該混合物16小時。其後真空濃縮該反應混合物且使其經受逆相製備型HPLC純化以產生下列兩種物質之分離：N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 480 [MH⁺]及1-{4-[3-(2-氧化吡啶-1(2H)-基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS (ES+)：m/z 480 [MH⁺]。

根據上文實例 H1 及 H2 中所描述之程序利用合適之烷基

鹵代物及吡啶酚分別代替 1-[4-(3-氯丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及 2-吡啶酚來製備下列實例。

實例 H3

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 480 [MH⁺]。

實例 H4 及 H5

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 466 [MH⁺]及 1-{4-[2-(2-氧化吡啶-1(2H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 466 [MH⁺]。

實例 H6

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(吡啶-3-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 466 [MH⁺]。

實例 H7

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[3-(吡啶-3-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 480 [MH⁺]。

實例 H8

1-{4-[2-(4-氧化吡啶-1(4H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 466 [MH⁺]。

實例 H9

1-(4-{2-[2-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基]乙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 534 [MH⁺]。

實例 H10 及 H11

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(5-氯吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 500 [MH⁺] 及 1-{4-[2-(5-氯-2-氧基吡啶-1(2H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+)：m/z 500 [MH⁺]。

實例 H12

5-(2-{4-[5-(吡啶-3-基甲胺基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}乙氧基)煙酸；

將氫氧化鈉(0.107毫莫耳，43微升，100毫克/毫升)水溶液添加至甲醇中之5-(2-{4-[5-(吡啶-3-基甲胺基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}乙氧基)煙酸甲酯(根據上述程序利用5-羥基煙酸甲酯代替3-羥基吡啶製得，37毫克，0.07毫莫耳)，且迴流加熱該混合物18小時。接著真空濃縮該混合物且藉由製備型HPLC加以純化以得到該標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 9.15 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 2H), 8.40-8.39 (m, 2H), 8.38 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=12.4, 8.8 Hz, 3H), 7.35 (dd, J=7.6, 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.50-4.4 (m, 4H)；MS (ES+)：m/z 510 [MH⁺], 511 [MH⁺2]。

化合物 H13

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧)

乙 氧 基] 芳 基 } - 1 H - 苯 并 咪 啡 - 5 - 羧 醤 肼 ; MS (ES+) : m/z 568 [MH⁺] , 570 [MH⁺²] 。 該 化 合 物 顯 示 大 於 上 文 檢 定 中 10 μM 之 結 果 。

實 例 I1

1 - { 3 - [(4 - 氯 苄 基) 肽 基] 芳 基 } - N - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 - 1 H - 苯 并 咪 啡 - 5 - 羧 醤 肼 。

a) 在 N₂ 下 , 隔 夜 迴 流 加 热 溶 於 無 水 EtOH(160 毫 升) 中 之 4 - 氯 - 3 - 硝 基 苯 甲 酸 (5)(10.2 公 克 , 54.9 毫 莫 尔) 、 N - (3 - 肽 基 苄 基) 乙 醤 肼 (9.21 公 克 , 66.6 毫 莫 尔) 及 Et₃N(1.4 毫 升 , 10.1 毫 莫 尔) 之 混 合 物 。 接 著 冷 却 並 過 濾 該 反 應 混 合 物 , 且 以 過 濾 法 收 集 橙 色 固 體 。 接 著 將 其 以 2 M HCl(aq) 洗 滌 , 且 經 真 空 乾 燥 可 得 到 4 - { [3 - (乙 醤 肼 基) 苄 基] 肽 基 } - 3 - 硝 基 苯 甲 酸 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.03(s, 3H), 7.02(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.93(dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 9.76(s, 1H), 10.08(s, 1H), 13.02(br, 1H); MS (ES+): m/z 316 [MH⁺] 。

b) 於 N₂ 下 , 在 室 溫 下 攪 拌 溶 於 HCO₂H(30 毫 升) 及 HC(OMe)₃(20 毫 升) 中 之 4 - { [3 - (乙 醤 肼 基) 苄 基] 肽 基 } - 3 - 硝 基 苯 甲 酸 (1.27 公 克 , 4.04 毫 莫 尔) 、 Fe(1.77 公 克 , 31.6 毫 莫 尔 , 粉 末) 之 懸 浮 液 18 小 時 。 其 後 , 以 砂 藻 土 (Celite) 過 濾 反 應 混 合 物 , 以 EtOH 洗 滌 濾 餅 , 且 真 空 下 濃 縮 該 濾 液 。 以 管 柱 層 析 法 經 砂 膠 以 DCM 中 之 10%MeOH 沖 堤 來 純 化 所 得 粗 產 物 , 以 獲 得 1 - [3 - (乙 醤 肘 基) 苄 基] - 1 H - 苯 并 咪 啡 - 5 - 羧

酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.07 (s, 3H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.3 (s, 1H); MS (ES+): m/z 296 [MH⁺]。

c) 在室溫下，將 DIPEA(0.75 毫升，4.31 毫莫耳) 添加至溶於無水 DMA (10 毫升) 中之 1-[3-(乙醯胺基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酸 (0.83 公克，2.8 毫莫耳) EDC(0.81 公克，4.22 毫莫耳)、HOBr(0.57 公克，4.22 毫莫耳) 之混合物中。在逐滴添加 3-胺甲基吡啶 (0.57 毫升，5.62 毫莫耳) 之前攪拌該反應混合物 30 分鐘。另外攪拌 25 小時後，真空去除溶劑，且以管柱層析法經矽膠以溶於 DCM 中之 5-15%MeOH 沖堤純化該粗產物。藉由自丙酮再結晶進一步純化產物獲得 1-[3-(乙醯胺基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.09 (3H, s), 4.54 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.35-7.4 (m, 2H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (1H, J=1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.21 (t, J=5.6 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H); MS (ES+): m/z 386 [MH⁺]。

d) 回流加熱 1-[3-(乙醯胺基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺 (0.47 公克) 於 2 M HCl(aq)(5 毫升) 中之溶液直至藉由 LC-MS 判斷起始物質完全消耗 (大約 40

分鐘)。真空濃縮該粗反應混合物且真空乾燥該殘餘物以獲得 1-(3-胺基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺，其使用不經進一步純化。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.5-5.5 (br), 4.72 (d, J=5.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.10-8.50(m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.85 (1H, J=5.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.64 (t, J =5.6 Hz, 1H)。MS (ES+): m/z 344 [MH⁺]。

e) 在添加(聚苯乙烯基甲基)三甲基銨氯基硼氫化物(3.5-5.0毫莫耳/g, 2.5當量)之前在室溫下攪拌1-(3-胺基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(1.0當量)及4-氯苯甲醛(1.0當量)於MeOH: HOAc(10:1 v/v, 0.017 M)中之混合物15分鐘。在室溫下隔夜搖晃一封口小瓶中之反應混合物且接著經由一塊棉絮將其過濾。以MeOH洗滌該樹脂且減壓濃縮該經組合之濾液及MeOH洗滌液且藉由矽膠層析法以DCM中之5%MeOH沖提來純化以得到1-{3-[(4-氯苄基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD, 400 MHz): δ 4.38 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.76 (dd, J=2.0 Hz, 7.0 Hz, 2H), 7.20-7.45 (m, 7H), 7.81 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.45 (d, J=4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H)。MS(ES+): m/z 469 [MH⁺]。

根據上述實例I1之程序利用合適醛代替4-氯苯甲醛來製備下列化合物。

實例 I2

1-{3-[(4-溴苄基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 513 [MH⁺]。

實例 I3

1-{3-[(3-甲氧基苄基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 464 [MH⁺]。

實例 I4

1-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺)：m/z 435 [MH⁺]。

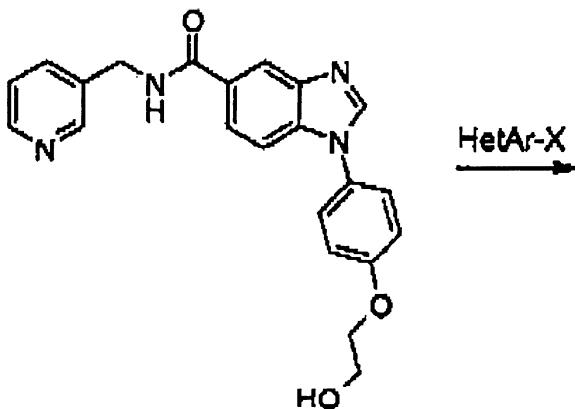
實例 I5

1-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

在 N₂氣下以 TFA(1毫升)處理 1-(3-氨基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(在用於合成實例 I1之程序的(a)-(d)步驟中製備，70.2毫克，0.205毫莫耳)及煙鹼醛(20微升，0.21毫莫耳)之DCM(1毫升)中溶液且5分鐘後將其迴流加熱2小時。接著以 Et₃SiH(70微升，0.44毫莫耳)處理經冷卻之反應混合物且再次迴流加熱該混合物19小時。其後藉由真空濃縮移除溶劑及過量試劑且藉由管柱層析法經矽膠以0.7-15%之MeOH/DCM沖提來純化該粗殘餘物以提供該標題化合物；MS(ES⁺)：m/z 435 [MH⁺]。

實例 M1

1-{4-[2-(吡嗪-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。



a) 將 1-(3-羥苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(實例B25, 2公克, 5.81毫莫耳)、碳酸鉀(4.41公克, 31.94毫莫耳)及碘化鈉(1.92公克, 12.77毫莫耳)溶解於DMF(100毫升)中。逐滴添加2-溴乙醇(3.63公克, 17.42毫莫耳)且於80°C及N₂氣氛下加熱該反應16小時。真空濃縮該反應混合物並藉由矽膠層析法(1:1之乙酸乙酯/己烷至1:9之甲醇/乙酸乙酯)純化粗反應混合物以獲得呈黏性古銅色固體之1-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺與1-{4-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺二烷基化副產物之混合物。將該混合物帶入下一步驟而不經進一步純化。MS(ES+): m/z 389.27(100)[MH⁺]。

b) 於N₂氣氛下將1-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(100毫克, 0.26毫莫耳)及氯化鈉(6毫克, 0.26毫莫耳)溶解於無水DMF(2毫升)中。將該反應混合物加熱至60°C直至停止生成氫氣。接著逐滴添加2-氯吡嗪(35毫克, 0.31毫莫耳, 28微升)且將該反應加熱至100°C。18小時後，真空濃縮該反應混合物且藉由質量定向純化來純化以提供呈白色粉末之1-{4-[2-(吡嗪-2-基)乙

氧基]苯基}-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺
(OSIP484814AA)。¹H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 9.17 (brt, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=5.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.90 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.37 (ddd, $J=8.0, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J=9.2, 2.2, 2.2$ Hz, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.54 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.47 (m, 2H)。MS(ES+): m/z 467 (100) [MH⁺]。

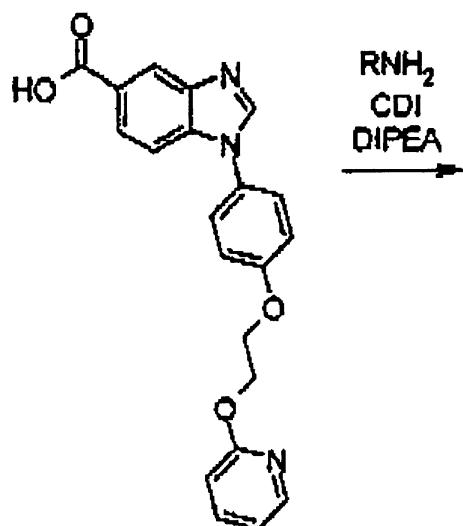
根據上述實例M1之程序利用2-氯嘧啶代替2-氯吡嗪來製備下列化合物。

實例 M2

1-{4-[2-(嘧啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 467 [MH⁺]。

實例 N1

N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。



a) 於 N_2 氣氛下將乙二醇(30.1公克，484毫莫耳)、2-氯吡啶(10.0公克，88毫莫耳)、粉末狀氫氧化鉀(9.9公克，176.13毫莫耳)及18-冠-6醚(9.3公克，35毫莫耳)溶解於無水甲苯(500毫升)中。劇烈攪拌該反應混合物且將其加熱至迴流。48小時後，反應達到50%轉化率。真空濃縮該反應混合物至體積為約100毫升接著以水(100毫升)稀釋。攪拌0.5小時後，分離有機層且以 CH_2Cl_2 萃取含水層。將該等有機萃取物組合、經無水 Na_2SO_4 乾燥且進行真空濃縮。藉由瓊斯(Jones)管柱層析法純化粗產物(100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷)以產生暗棕色油狀2-(吡啶-2-基氧)乙醇，其含有15%重量/重量之18-冠-6醚。 1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 8.14 (ddd, $J=5.0, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J=9.4, 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J=8.0, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J=8.4, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.70 (dt, $J=10.4, 5.2$ Hz, 2H)。

b) 於 N_2 氣氛下向氫化鈉(21.6毫克，0.90毫莫耳)之無水DMF(0.5毫升)懸浮液逐滴添加DMF(1.5毫升)中之2-(吡啶-2-基氧)乙醇(100毫克，0.72毫莫耳)。一旦停止生成氫氣，將4-硝基氟苯(102毫克，0.72毫莫耳，76微升)逐滴添加至該黃色懸浮液中。使所得紅橙色溶液於室溫下攪拌18小時。完成後，添加蒸餾水(2毫升)且過濾該亮黃色固體沈澱、以蒸餾水洗滌、且進行真空乾燥以得到呈淺黃色固體之2-[2-(4-硝基苯氧基)乙氧基]吡啶。 1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 8.21 (ddd, $J=5.6, 3.6, 3.6$ Hz, 2H), 7.72 (ddd,

$J=9.2, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=5.6, 3.6, 3.6$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J=7.0, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J=8.4, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.49 (m, 2H)。MS(ES⁺) : m/z 261 [MH⁺]。

c) 將 2-[2-(4-硝基苯氧基)乙氧基]吡啶(100毫克, 0.38毫莫耳)及二水合氯化錫(II)(433毫克, 1.92毫莫耳)溶解於乙醇(1.5毫升)中且於 N_2 下迴流18小時。以3M氫氧化鈉水溶液鹼化該反應混合物至pH值為12。攪拌該反應混合物1小時且接著經由矽藻土過濾。真空濃縮該反應混合物且分離含水層並以 CH_2Cl_2 (5×)萃取。真空濃縮該等經組合之有機萃取物以產生呈紫色玻璃狀固體之4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯胺。¹H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 8.16 (ddd, $J=5.2, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J=9.2, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J=7.2, 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=8.4, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J=5.6, 3.6, 3.6$ Hz, 2H), 6.50 (ddd, $J=5.6, 3.6, 3.6$ Hz, 2H), 4.62 (brs, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.15 (m, 2H)。

d) 將 4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯胺(4.50公克, 19.50毫莫耳)及4-氟代-3-硝基苯甲酸(3.60公克, 19.50毫莫耳)溶解於乙醇(100毫升)中且於 N_2 氣下迴流18小時。將該反應混合物過濾且以冷乙醇(×2)洗滌以產生呈微紅之橙色固體的3-硝基-4-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}胺基)苯甲酸。¹H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 9.77 (brs, 1H), 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.18 (ddd, $J=5.2, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=9.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J=8.8, 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J=6.4, 3.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J=5.6, 3.2, 3.2$ Hz, 1H)。

Hz, 1H), 7.01(ddd, J=7.4, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.87(ddd, J=8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.15 (m, 2H)。MS(ES⁺)：m/z 396.45 (100) [MH⁺]。

e) 將 3-硝基-4-(4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基)胺基)苯甲酸(6.00公克，15.20毫莫耳)、鐵粉(8.49公克，152.00毫莫耳)及甲酸(68毫升)溶解於無水原甲酸三甲基酯(175毫升)中。使該反應於室溫下攪拌。18小時後，以CH₂Cl₂稀釋該反應混合物且經由矽藻土過濾產生亮橙色固體。自甲醇再結晶該粗製混合物產生呈黃褐色粉末之1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸。¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz): δ 8.61(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.32(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.19(ddd, J=5.2, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.93(dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.73(ddd, J=8.8, 6.8, 1.8, Hz, 1H), 7.61(ddd, J=4.8, 2.8, 2.8 Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.24(ddd, J=5.2, 3.2, 3.2 Hz, 2H), 7.01(ddd, J=6.8, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.64(t, J=4.2 Hz, 2H), 4.43(t, J=4.6 Hz, 2H)。MS(ES⁺)：m/z 376.47 (10) [MH⁺]。

f) 於N₂氣氛下將1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸(100毫克，0.266毫莫耳)及1,1'-羰基二咪唑(86毫克，0.53毫莫耳)溶解於乾燥THF(2毫升)中。將該反應混合物於60°C下加熱1小時且接著冷卻至室溫。添加鹽酸甲胺(27毫克，0.40毫莫耳)及N,N'-二異丙基乙胺(52毫克，0.40毫莫耳，70微升)且使該反應於室溫下攪拌。18小時後，將該反應混合物真空濃縮、以CH₂Cl₂(2毫升)稀釋、且以蒸餾

水(1毫升)洗滌。以 CH_2Cl_2 (2毫升×5)反萃取水相且真空濃縮經組合之有機萃取物。使用沃特斯質量定向HPLC 純化系統來純化所得黃色固體以產生呈白色粉末之N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (brq, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J=5.2, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J=8.8, 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J=5.2, 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=5.8, 3.6, 3.6$ Hz, 2H), 7.01 (ddd, $J=7.2, 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J=8.4, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 2.82 (d, $J=4.8$ Hz, 3H)。MS(ES+): m/z 389 [MH $^+$]。

根據上述實例N1之程序利用合適胺代替鹽酸甲胺來製備下列化合物。

實例N2

N-乙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 403 [MH $^+$]。

實例N3

N-(2-甲氧基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 433 [MH $^+$]。

實例N4

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 488 [MH $^+$]。

實例N5

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(1-四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 473 [MH⁺]。

實例 N6

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-四氫-2H-哌喃-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 459 [MH⁺]。

實例 N7

N-環丁基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 430 [MH⁺]。

實例 N8

N-(2-羥乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

向一20毫升Bohdan MiniBlock 12-管玻璃反應管中添加1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸(100毫克，0.27毫莫耳)、PS-HOBt(HL；269毫克，0.24毫莫耳)、DMAP(18毫克，0.15毫莫耳)、CH₂Cl₂(1毫升)及DMF(0.25毫升)。搖晃該反應混合物5分鐘。將1,3-二異丙基碳化二醯亞胺(138毫克，1.09毫莫耳)添加至該反應混合物中且搖晃4小時。過濾該溶液且以CH₂Cl₂(3×3毫升)、DMF(3×3毫升)、及THF(3×3毫升)洗滌該樹脂。將該樹脂重新懸浮於DMF(1毫升)中且添加2-氨基乙醇(15毫克，0.24毫莫耳)及DIEA(31毫克，0.24毫莫耳)。使該反應混合物搖晃隔夜。接著過濾該反應混合物，且以CH₂Cl₂(3×3毫升)、DMF(3×3毫升)及THF(3×3毫升)洗滌。將該濾液及洗滌液組

合及真空濃縮。藉由使用沃特斯質量定向HPLC純化系統來純化該粗產物以得到呈黃白色粉末之N-(2-羥乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。 ^1H NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.19 (ddd, $J=5.2, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J=9.2, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J=5.6, 3.6, 3.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=6.0, 3.6, 3.6$ Hz, 2H), 7.01 (ddd, $J=7.2, 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J=8.4, 0.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 2.82 (d, $J=4.8$ Hz, 3H)。MS(ES+): m/z 419 (60) [MH^+]。

根據上述實例N8之程序利用合適胺代替2-胺基乙醇來製備下列化合物。

實例N9

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 472 [MH^+]。

實例N10

第三丁基-4-{{[(1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羧基]胺基}乙基}哌嗪-1-羧酸酯；MS(ES+): m/z 587 [MH^+]。

實例N11

N-異丙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 417 [MH^+]。

實例N12

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧
醯胺；MS(ES+)：m/z 375 [MH⁺]。

根據上述實例N8之程序利用合適二醇及胺分別代替乙二
醇及2-氨基乙醇來製備下列化合物。

實例 N13

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-嗎啉-
4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及N-(2-嗎啉-4-基乙
基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧
醯胺(幾何異構物之1:1混合物)；MS(ES+)：m/z 503 [MH⁺]。

實例 N14

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧
基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 517
[MH⁺]。

實例 N15

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪
唑-5-羧醯胺及1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺(幾何異構物之1:1混合)；MS(ES+)：m/z
389 [MH⁺]。

實例 N16

N-異丙基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯
基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及N-異丙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基
氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(幾何異構物之1:1
混合物)；MS(ES+)：m/z 431 [MH⁺]。

實例 N17

N-(2-羥乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及N-(2-羥乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(幾何異構物之1:1混合物); MS(ES⁺): m/z 533 [MH⁺]。

實例 N18

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(幾何異構物之1:1混合物)MS(ES⁺): m/z 487 [MH⁺]。

實例 N19

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(1-四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(1-四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(幾何異構物之1:1混合物); MS(ES⁺): m/z 474 [MH⁺]。

實例 N20

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-[3-(甲硫基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及N-[3-(甲硫基)丙基]-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(幾何異構物之1:1混合物); MS(ES⁺): m/z 478 [MH⁺]。

實例 N21

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺; MS(ES⁺): m/z 403 [MH⁺]。

實例 N22

N-異丙基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 446 [MH⁺]。

實例 N23

N-(2-羥基乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 447 [MH⁺]。

實例 N24

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 501 [MH⁺]。

實例 N25

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(1-四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 488 [MH⁺]。

實例 N26

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-[3-(甲硫基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 492 [MH⁺]。

實例 N27

N-甲基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺及N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(幾何異構物之1:1混合物)；MS(ES⁺)：m/z 403 [MH⁺]。

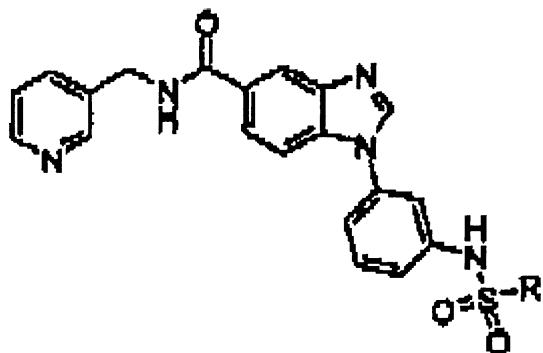
實例 N28

N-甲基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-

苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+)：m/z 417 [MH⁺]。

實例 O1

1-(4-{[3-(2-吡啶基甲基)环丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。



a) 將 3-羥基環丁基羧酸甲酯(671毫克，5.16毫莫耳)溶解於 CH₂Cl₂(20毫升)中。接著添加吡啶(0.63毫升，7.73毫莫耳)隨後添加對甲苯磺酸酐(1.85公克，5.67毫莫耳)，且於室溫下攪拌該反應14小時。將該反應真空濃縮、溶解於乙醚、且以 H₂O、2 M HC1、2 M NaHCO₃、鹽水洗滌，且經 MgSO₄ 乾燥。接著將該溶液過濾、且進行真空濃縮得到呈無色油之3-{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧}環丁烷羧酸甲酯，其作為粗產物採用。於一50毫升圓底燒瓶中將1-(4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(0.88公克，2.56毫莫耳)、18-冠-6(1.36公克，5.13毫莫耳)及K₂CO₃(0.71公克，5.13毫莫耳)溶解於DMF(26毫升)中。於N₂氣氛下將該反應加熱至80°C，此時逐滴添加3-{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧}環丁烷羧酸甲酯。於80°C下加熱48小時後，將該反應物冷卻至室溫、真空濃縮、且使用矽膠層析法(5% 甲醇：CH₂Cl₂)進行純化。為移除殘餘之對甲苯磺酸及18-冠-6，以乙酸乙

酯洗滌泡沫狀白色固體。接著以水洗滌經組合之有機洗滌液且經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、且真空濃縮以提供呈白色泡沫狀固體之 3-(4-{5-[(吡啶-3-基甲基胺基)羧基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(3:1之反式異構體：順式異構體)。MS(ES+): m/z 457 (100) [MH⁺]。

b) 將 3-(4-{5-[(吡啶-3-基甲基胺基)羧基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)環丁烷羧酸甲酯(150毫克，0.33毫莫耳)及硼氫化鈉(25毫克，0.66毫莫耳)溶解於 THF(3毫升)中，置於 N_2 氣氛下，且加熱至 60°C。接著添加甲醇(13微升，0.33毫莫耳)且於 60°C 下攪拌該反應物 48 小時。將該反應物冷卻至室溫且真空濃縮。接著添加甲醇(2毫升)，隨後添加氫氧化鈉(3 M, 5毫升)，且於真空下移除甲醇。以乙酸乙酯(3×)萃取所得水溶液，將其經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾且真空濃縮。使用沃特斯質量定向 HPLC 純化系統來純化該粗製固體以提供呈白色固體之 1-(4-{[3-(羥甲基)環丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 429 (90) [MH⁺]。

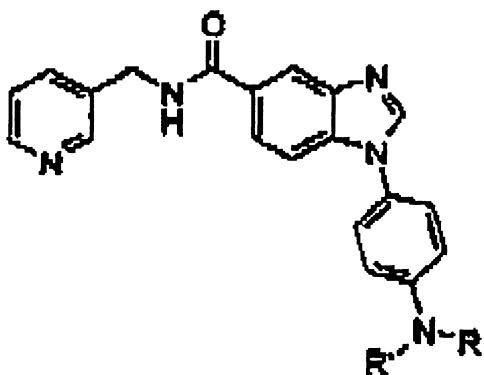
c) 將 1-(4-{[3-(羥甲基)環丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(33毫克，0.08毫莫耳)溶解於 DMF 中，且使其處於 N_2 氣氛下。添加氫化鈉(2毫克，0.08毫莫耳)且將該反應加熱至 60°C。接著添加 2-氟吡啶且接著將該反應物加熱至 80°C，歷時 14 小時。冷卻該反應至室溫且進行真空濃縮。使用沃特斯質量定向 HPLC 純化系統來純化該粗製固體以提供呈米色固體之 1-(4-{[3-(2-吡啶氧基甲基)環

丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

MS(ES+) : m/z 507(10)[MH⁺]。

實例 P1

1-{4-[(3-苯氧基丙基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。



將一含有 1-(4-溴苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(實例 C2, 100 毫克, 0.25 毫莫耳)及 3-苯氧基丙胺鹽酸鹽(54 毫克, 0.29 毫莫耳)之燒瓶抽空且以 N₂(2×)重新充滿。向其以一份添加作為混合物之 BINAP(112 毫克, 0.18 毫莫耳)、Pd₂dba₃(55 毫克, 0.06 毫莫耳)及第三丁氧基鈉(68 毫克, 0.71 毫莫耳)，其最小程度暴露於空氣中。再次抽空該燒瓶且以 N₂(3×)重新充滿。經由注射器添加經脫氣、無水之二噁烷且於室溫及 N₂ 下攪拌該溶液 10 分鐘且接著於 80°C 下攪拌 18 小時。隨後將該反應冷卻至室溫、經由矽藻土(使用 MeOH 及 CH₂Cl₂漂洗矽藻土)過濾、減壓濃縮且使用沃特斯質量定向 HPLC 純化系統進行純化以提供呈白色固體之 1-{4-[(3-苯氧基丙基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES+) : m/z 478 (100)[MH⁺]。

根據上述實例 P1 之程序利用合適胺代替 3-苯氧基丙胺及

1-(3-溴苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺或
1-(4-溴苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺兩者
中之任一者來製備下列化合物。

實例 P2

1-{4-[4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-基]苯基}-N-3-吡啶-3-基
甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS (ES⁺)：m/z 506 (100)
[MH⁺]。

實例 P3

1-{4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]苯基}-N-3-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 507(100) [MH⁺]。

實例 P4

1-{3-[4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-基]苯基}-N-3-吡啶-3-基
甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS (ES⁺)：m/z 506 (100)
[MH⁺]。

實例 P5

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-塞噁-3-基乙基)胺基]苯基}-1H-苯并咪
唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 454(100) [MH⁺]。

實例 P6

1-[3-(環己基甲胺基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪
唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 440(100)[MH⁺]。

實例 P7

1-{4-[(2-苯氧基乙基)胺基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-
苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 464(100)[MH⁺]。

實例 P8

1-(3-{[1-(4-氯苯基)乙基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 482 (100) [MH⁺]。

實例 P9

1-(3-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 452 [MH⁺]。

實例 P10

N-吡啶-3-基甲基-1-[3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 491 [MH⁺]。

實例 P11

1-(3-[1,4']二六氫吡啶基-1'-基-苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 495 [MH⁺]。

實例 P12

1-{3-[苄基(甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS (ES⁺)；m/z 448 [MH⁺]。

實例 P13

N-異丙基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 469(100)[MH⁺]。

實例 P14

N-甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 441(100)[MH⁺]。

實例 P15

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 540 (100)[MH⁺]。

實例 P16

N-四氫-2H-哌喃-4-基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 511 (100)[MH⁺]。

實例 P17

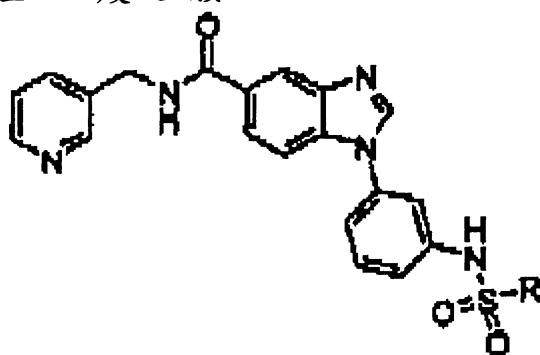
N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 518 (100)[MH⁺]。

實例 P18

1-{3-[(4-三氟甲基苯基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES⁺)：m/z 489(100)[MH⁺]。

實例 Q1

1-(3-{[(4-甲基苯基)磺醯基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。



a) 於 N₂氣氛下迴流加熱 4-氟-3-硝基苯甲酸 (10.2 公克，54.9 毫莫耳)、N-(3-氨基苯基)-乙醯胺 (9.21 公克，66.6 毫莫耳) 及 Et₃N(1.4 毫升，10.1 毫莫耳) 於無水 EtOH(160 毫升) 中之混合物。16 小時後，冷卻該反應混合物且過濾所得沈澱。以 2 M HCl 水溶液洗滌該橙色固體且乾燥得到 4-{[3-(乙醯胺基)苯基]氨基}-3-硝基苯甲酸。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 2.03 (s, 3H), 7.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.93 (dd, J=9.0, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.02 (brs, 1H)。MS(ES+): m/z 316 [MH⁺]。

b) 於室溫及N₂氣氛下攪拌4-{[3-(乙醯胺基)苯基]胺基}-3-硝基苯甲酸(1.27公克, 4.04毫莫耳)及鐵粉(1.77公克, 31.6毫莫耳)於HCO₂H(30毫升)及HC(OMe)₃(20毫升)中之懸浮液。18小時後, 經由矽藻土過濾該反應混合物且以EtOH洗滌該矽藻土襯墊。真空下移除溶劑。藉由矽膠層析法(CH₂Cl₂中之10%MeOH)純化所得粗產物以獲得呈淡黃色固體之1-[3-(乙醯胺基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酸。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.07 (s, 3H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56(t,J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.3 (s, 1H)。MS (ES+): m/z 296 [MH⁺]。

c) 於室溫向1-[3-(乙醯胺基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酸(0.83公克, 2.8毫莫耳)、EDCI(0.81公克, 4.22毫莫耳)、HOBT(0.57公克, 4.22毫莫耳)於無水DMA(10毫升)中之經攪拌的混合物添加DIPEA(0.75毫升, 4.31毫莫耳)。攪拌該反應混合物0.5小時且接著逐滴添加(3-胺甲基)吡啶(0.57毫升, 5.62毫莫耳)。繼續攪拌額外25小時。真空蒸發溶劑且藉由矽膠層析法(CH₂Cl₂中之5%-15% MeOH)純化該粗物質且接著自丙酮再結晶以獲得呈淡黃色固體之1-[3-(乙醯

胺基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.09 (3H, s), 4.54 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (1H, J=1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.21 (t, J=5.6 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)。MS (ES+): m/z 386 [MH⁺]。

d)迴流加熱 1-[3-(乙醯胺基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(0.47公克)之HCl水(2 M, 5毫升)溶液。40分鐘後，在室溫下減壓蒸發該粗反應混合物且將其真空乾燥以獲得呈紫色固體之1-(3-胺基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺二鹽酸鹽。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.00 (brs, 2H), 4.72 (d, J=5.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.10-8.50 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.85 (1H, J=5.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.64 (t, J=5.6 Hz, 1H)。MS (ES+): m/z 344 [MH⁺]。

e)於0°C下將1-(3-胺基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺二鹽酸鹽(47毫克, 0.14毫莫耳)與TsCl(27毫克, 0.14毫莫耳)之混合物溶解於無水THF(3毫升)中且以Et₃N(95微升, 0.68毫莫耳)處理。將該反應混合物攪拌72小時且接著進行過濾。以THF洗涤固體殘餘物且真空濃縮該

等經組合之洗滌液及濾液。藉由矽膠層析法(CH_2Cl_2 中之0-7% MeOH)純化所得殘餘物。藉由以MeOH濕磨來進行進一步純化以獲得呈白色固體之1-(3-{[(4-甲基苯基)磺醯基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 2.35 (s, 3H), 4.54 (d, J=5.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.68-7.81 (m, 3H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.47 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.19 (brs, 1H)。
MS (ES+): m/z 498 [MH⁺]。

根據上述實例Q1之程序利用合適之磺醯氯代替TsCl來製備下列化合物。

實例Q2

1-(3-{[(4-氯苯基)磺醯基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS (ES+): m/z 518 (100) [M], 519 (30) [MH⁺]。

實例Q3

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(塞噁-2-基磺醯基)氨基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。

於0°C下將1-(3-氨基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺二鹽酸鹽(60毫克，0.17毫莫耳)溶解於2毫升吡啶中且以一份添加作為混合物之2-塞吩磺醯氯(31毫克，0.17毫莫耳)，且在室溫下攪拌該反應。16小時後，真空濃縮該反應混合物。使用沃特斯質量定向HPLC純化系統純化該殘餘物以得到呈白色固體之N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(塞

噁-2-基磺醯基)胺基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, J=12.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.37 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J=5.4 Hz, 2H)。MS (ES+): m/z 490 [MH⁺]。

根據上述實例Q3之程序利用合適磺醯氯代替噻吩磺醯氯來製備下列化合物。

實例Q4

N-吡啶-3-基甲基-1-[3-({[4-(三氟甲氧基)苯基] 磺醯基} 胺基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 490 [MH⁺]。

實例Q5

1-(3-{[(3-氯苯基)磺醯基]胺基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 519 [MH⁺]。該化合物顯示出大於上文檢定中 10 μM 之結果。

實例Q6

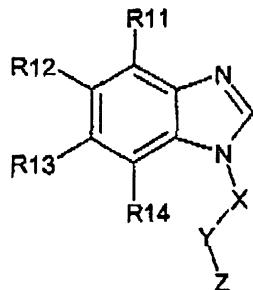
1-(3-{[(2,4-二氯苯基)磺醯基]胺基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 520 [MH⁺]。

實例Q7

1-(3-{[(3,4-二氯苯基)磺醯基]胺基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；MS(ES+): m/z 553 [MH⁺]。

五、中文發明摘要：

本發明揭示式(I)化合物：

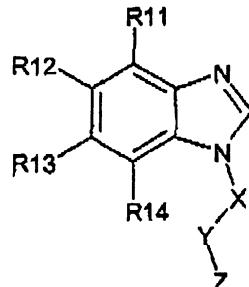


或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其可用於治療癌症。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種以式(I)代表之化合物：



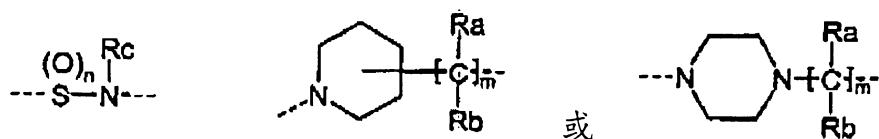
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中：

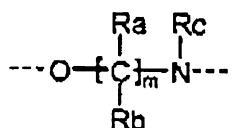
R11、R12、R13及R14其中之一為-NR₃COR₃₁、-NR₃CONR₃R₃₁、-NR₃SO₂R₃₁、-CO₂R₃、-CO₂H、-C₀₋₈烷基NR₃R₃₁或-CONR₃R₃₁；其它基團各為獨立F、Cl、C₀₋₃烷基、C₀₋₈烷氧基或-N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)；

X為環基或雜環基，其視情況經1-4個鹵素、-NR₃₂R₃₃、-NR₃₂COR₃₃、-NR₃₂CO₂R₃₃、-NR₃₂SO₂R₃₃、-OR₃₂、-SR₃₂、-SO₂R₃₂、-SO₂NR₃₂R₃₃、-CO₂R₃₂、-CO₂H、-CONR₃₂R₃₃、-C₀₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、-CN、CF₃、OCF₃、NO₂、氨基、環基或雜環基取代基取代；

Y不存在或為下列基團：



或



其中附著至X之點可如圖示來自左方或來自右方；

R_a及R_b係各為獨立C₀₋₈烷基或C₃₋₈環烷基；

或R_a及R_b連同其所連接之C形成飽和或部分不飽和之3-10員環，其視情況在環節點處含有0-4個N、O、S、SO或SO₂，其限制條件是沒有N、O或S原子位於環節點處彼此相鄰處；

R_c為C₀₋₈烷基；

或R_c連帶R_a或R_b兩者中任一者形成3-7員飽和或部分不飽和環；

m為0、1、2、3、4或5；其限制條件為當m為0或1時，在N-X-Y-Z連接橋中沒有N、O或S原子彼此相鄰；

n為1、2、3、4或5；其限制條件為當n為1時，在N-X-Y-Z連接橋中沒有N、O或S原子彼此相鄰；

Z為環基或雜環基，其視情況經1-5個獨立鹵素、-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄COR₃₅、-NR₃₄C(O)OR₃₅、-NR₃₄SO₂R₃₅、-OR₃₄、-SR₃₄、-SO₂R₃₄、-SO₂NR₃₄R₃₅、-C(O)OR₃₄、-CO₂H、-CONR₃₄R₃₅、C₀₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-OC₀₋₈烷基、-SC₀₋₈烷基、-SO₂C₀₋₈烷基、-SO₂N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)、-C(O)OC₀₋₈烷基、CN、CF₃、NO₂、氨基、環基或雜環基取代基取代；或者，當Y存在時，Z可進一步為：C₀₋₈烷基-O-C₀₋₈烷基、C₀₋₈烷基-O-C(O)-C₀₋₈烷基、或C₀₋₈烷基-C(O)-O-C₀₋₈烷基；

其限制條件為當Y為-OCH₂-時，Z必須經1-5個-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄COR₃₅、-NR₃₄C(O)OR₃₅、-NR₃₄SO₂R₃₅、

-OR₃₄、-SR₃₄、-SO₂R₃₄、-SO₂NR₃₄R₃₅、-CO₂R₃₄、-CO₂H、CONR₃₄R₃₅、C₀₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、CF₃、NO₂、氨基、環基或雜環基取代基取代；

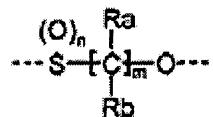
其限制條件為當Y為NHCH₂時，Z必須經1-5個鹵素、-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄COR₃₅、-NR₃₄C(O)OR₃₅、-NR₃₄SO₂R₃₅、-OR₃₄、-SR₃₄、-SO₂R₃₄、-SO₂NR₃₄R₃₅、-CO₂R₃₄、-CO₂H、CONR₃₄R₃₅、C₀₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、CF₃、NO₂、氨基、環基或雜環基取代基取代；

其限制條件為當Y不存在時，X及Z不能含有N；

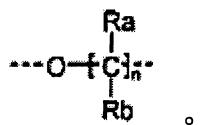
R₃、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄及R₃₅係獨立為：經雜環基或OH取代基取代之C₀₋₈烷基；CF₃、CHF₂、-C₀₋₈烷基-O-C₀₋₈烷基、-C₀₋₈烷基-N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)、-C₀₋₈烷基-S(O)₀₋₂-C₀₋₈烷基或-C₀₋₈烷基-S(O)₂N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R₁₂為-NR₃COR₃₁、-NR₃CONR₃R₃₁、-NR₃SO₂R₃₁、-CO₂R₃、-CO₂H、-C₀₋₈烷基NR₃R₃₁或-CONR₃R₃₁。
3. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中R₁₂為-CONR₃R₃₁。
4. 如請求項3之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中X為環基。
5. 如請求項4之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中Y不存在。
6. 如請求項4之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化

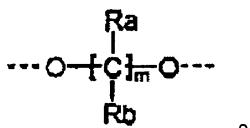
物，其中Y為



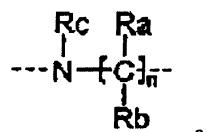
7. 如請求項4之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中Y為



8. 如請求項4之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中Y為



9. 如請求項4之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，其中Y為



10. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，及醫藥學上可接受之載劑。

11. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，及

抗贅生物、抗腫瘤、抗血管生成或化學治療藥劑。

12. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，及細胞毒性癌症治療劑。

13. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物，及血管生成抑制癌症治療劑。

14. 一種化合物，其由下列所組成：

1-{3-[2-(苯硫基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(苯硫基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物。

15. 一種化合物，其由下列所組成：

1-[3-(3-苯基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-氟基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

5-[(3-{5-[(吡啶-3-基甲基胺基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]-2-糠酸乙酯；

乙酸3-(3-{5-[(吡啶-3-基甲基胺基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)戊酯；

1-[3-(2-萘基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

4-{3-[5-(吡啶-3-基甲基胺基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}己酸乙酯；

1-[3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(4-氟苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并

咪唑-5-羧醯胺；

4-[(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯；

5-[(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]-2-糠酸乙酯；

1-{3-[(4-甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-硝基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(4-甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

4-[(3-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯；

1-{4-[(4-三氟甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(2-萘基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(4-硝基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(环己基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(1-苯乙基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(1-苯乙基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯

并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(2-苯基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并
咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-
苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯
基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯
基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(2-苯氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(2-苯氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(1H-吲哚-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基
甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基

甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(2-甲基噻唑-4-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(喹啉-2-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(吡啶-3-基甲基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(1,1'-聯苯基-2-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(3,4-二甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(環丁基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(2-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-苄氧基-3-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-{第三-丁基}苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-苯基丁基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯

并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(3-吡啶-4-基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(3-吡啶-4-基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{[3-(呋喃-3-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[(2-噻吩-2-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-噻吩-2-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[(2-噻吩-3-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-{[1-(4-氯苯基)环丙基]甲氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(4-{[1-(4-氯苯基)环丙基]甲氧基}苯基)-N-吡啶-3-基

甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(吡啶-3-基甲基)-1-{3-[2-(噻吩-3-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苯基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(3-二甲基胺基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-二甲基胺基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(3-甲氧基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-六氢吡啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

2-(4-{[1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇；

N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(3-吗啉-4-基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[(1-氧化吡啶-3-基)甲基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[3-(2-氧化吡啶-1(2H)-基)丙氧基]苯基}-*N*-吡啶

-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{4-[2-(4-氧化吡啶-1(4H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶
-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-(4-{2-[2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基]乙氧基}苯基)-N-
吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{4-[2-(5-氯-2-氧化吡啶-1(2H)-基)乙氧基]苯基}-N-
吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物。

16. 一種化合物，其由下列所組成：

1-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；
1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并
咪唑-5-羧醯胺；
1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；
1-[4-(2-乙氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；
1-[3-(2-乙氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；
1-{3-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{4-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基

-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(2-甲基噻唑-4-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(喹啉-2-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{3-[(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(3-甲氧基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(3-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(3-(4-氟基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(3-(4-甲氧基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(3-甲基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[(3-乙炔基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-甲基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-氟基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-{3-[(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶

-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{3-[3-(3-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{3-[3-(4-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{3-[3-(4-溴苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-3-{3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶
-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{3-[3-(3,4-二氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲
基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{3-[3-(4-咪唑-1-基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-
基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-(3-{3-[4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基]丙氧基}苯
基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-(3-{3-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-
基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
4-(3-{3-[5-(N-吡啶-3-基甲基)氨基羰基]-1H-苯并咪唑
-1-基苯氧基}丙氧基)苯甲酸甲酯；
1-{4-[3-(4-溴苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{3-[2-(4-甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲
基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1-{4-[2-(3-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基

-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(3-乙炔基苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(3-溴苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(4-氯基苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(3-甲基苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{2-[3-三氟甲氧基]苯氧基}乙氧基)苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(4-甲基苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-[2-(3-氯苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基]-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基]-N-(2-吗啉-4基乙

基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-[2-(N,N-二甲基胺基)乙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-[3-(N,N-二甲基胺基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

2-{1-[(1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]六氢吡啶-4-基}乙醇；

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-六氢吡啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-乙基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

2-{1-[(1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]哌嗪-4-基}乙醇；

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[3-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯

基 }-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(2-氧化吡啶-1(2H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(吡啶-3-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[3-(吡啶-3-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(5-氯吡啶-3-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

5-(2-{4-[5-(吡啶-3-基甲基氨基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}乙氧基)菸鹼酸；

或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物。

17. 一種化合物，其由下列所組成：

1-{3-[(4-溴苄基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(3-甲氧基苄基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽或N-氧化物。

18. 一種化合物，其由下列所組成：

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
(4- {[1-([2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]羧基} 味嗪-1-基)乙醇；
N-乙基-1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
N-[3-(二甲基胺基)丙基]-1-(4- {[4-(三氟甲氧基)苄基]氧} 苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1- {4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-*N*-(3-甲氧基丙基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1- {4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-*N*-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1- {4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-*N*-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
1- {4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-*N*-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
N-[2-(二甲基胺基)乙基]-1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
N-(2-甲氧基乙基)-1-(3- {[4-(三氟甲氧基)苄基]氧} 苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
N-[2-(二甲基胺基)乙基]-1-(3- {[4-(三氟甲氧基)苄基]氧} 苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；
N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(3- {[4-(三氟甲氧基)苄基]氧} 苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(1-四氢-2*H*-哌喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[2-(1*H*-咪唑-2-基)乙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-羟乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(3-羟丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-*N*-(2-羟乙基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-*N*-(2-六氢吡啶-1-基乙基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(3-吗啉-4-基丙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(3-甲氧基丙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

5-(吗啉-4-基羰基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑；

(4- {[1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇；

(1- {[1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}六氢吡啶-4-基)乙醇；

N-(2-六氢吡啶-1-基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基羰基]-1-[3-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯基]-1H-苯并咪唑；

N-乙基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-四氢-2H-哌喃-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-四氫-2*H*-哌喃-4-基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-異丙基-1-[4-{[4-(三氟甲基)硫基]苄基}氧]苯基]-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-[4-{[4-(三氟甲基)硫基]苄基}氧]苯基]-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-甲基-1-[4-{[4-(三氟甲基)硫基]苄基}氧]苯基]-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-[4-{[4-(三氟甲基)硫基]苄基}氧]苯基]-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-羥乙基)-1-[4-{[4-(三氟甲基)硫基]苄基}氧]苯基]-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(1-四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)-1-[4-{[4-(三氟甲基)硫基]苄基}氧]苯基]-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-甲基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(1-四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-乙基-1-[4-(*{*4-[*(*三氟甲基*)*硫基*]基**{*氧*)*苯基*]*-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[4-(*{*4-[*(*三氟甲基*)*硫基*]基**{*氧*)*苯基*]*-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(4-{[4-(二氟甲氧基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-甲基-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-异丙基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-羟乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-异丙基-1-(4-{[4-(二氟甲基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(1-四氢-2*H*-哌喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(吡嗪-2-基氧)乙氧基]苯基}-*N*-(吡啶-3-基甲基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(嘧啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-*N*-(吡啶-3-基甲基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-乙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-*N*-(1-四氢-2*H*-哌喃-4-基甲基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-*N*-四氢-2*H*-哌喃-4-基-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-环丁基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-羟乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-*N*-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

第三 - 丁 基 -4-{[(1-{4-[2-(吡啶 -2- 基 氧)乙 氧 基]苯基}-1H-苯并咪唑 -5- 基)羧 基]胺 基}乙 基)哌嗪 -1- 羧 酸 酯；
N- 異 丙 基 -1-{4-[2-(吡啶 -2- 基 氧)乙 氧 基]苯 基}-1H-苯
并咪唑 -5- 羧 酸 酯 胺；
1-{4-[2-(吡啶 -2- 基 氧)乙 氧 基]苯 基}-1H-苯并咪唑 -5- 羧
酸 酯 胺；
1-{4-[1-甲 基 -2-(吡啶 -2- 基 氧)乙 氧 基]苯 基}-N-(2-嗎 啉
-4- 基 乙 基)-1H-苯并咪唑 -5- 羧 酸 酯 胺；
N-(2-嗎 啉 -4- 基 乙 基)-1-{4-[2-(吡啶 -2- 基 氧)丙 氧 基]苯
基}-1H-苯并咪唑 -5- 羧 酸 酯 胺；
N-(2-嗎 啉 -4- 基 乙 基)-1-{4-[1-甲 基 -2-(吡啶 -2- 基 氧)丙
氧 基]苯 基}-1H-苯并咪唑 -5- 羧 酸 酯 胺；
1-{4-[1-甲 基 -2-(吡啶 -2- 基 氧)乙 氧 基]苯 基}-1H-苯并咪
唑 -5- 羧 酸 酯 胺；
1-{4-[2-(吡啶 -2- 基 氧)丙 氧 基]苯 基}-1H-苯并咪唑 -5- 羧
酸 酯 胺；
N- 異 丙 基 -1-{4-[1-甲 基 -2-(吡啶 -2- 基 氧)乙 氧 基]苯
基}-1H-苯并咪唑 -5- 羧 酸 酯 胺；
N- 異 丙 基 -1-{4-[2-(吡啶 -2- 基 氧)丙 氧 基]苯 基}-1H-苯
并咪唑 -5- 羧 酸 酯 胺；
N-(2-羥 乙 基)-1-{4-[1-甲 基 -2-(吡啶 -2- 基 氧)乙 氧 基]苯
基}-1H-苯并咪唑 -5- 羧 酸 酯 胺；
N-(2-羥 乙 基)-1-{4-[2-(吡啶 -2- 基 氧)丙 氧 基]苯 基}-1H-
苯并咪唑 -5- 羧 酸 酯 胺；

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-[3-(甲硫基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-[3-(甲硫基)丙基]-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-異丙基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-羥乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-[3-(甲硫基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N- 甲 基 -1-{4-[1- 甲 基 -2-(吡 啶 -2- 基 氧) 乙 氧 基] 苯 基 }-1H- 苯 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

N- 甲 基 -1-{4-[2-(吡 啶 -2- 基 氧) 丙 氧 基] 苯 基 }-1H- 苯 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

N- 甲 基 -1-{4-[1- 甲 基 -2-(吡 啶 -2- 基 氧) 丙 氧 基] 苯 基 }-1H- 苯 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-(4-{[3-(2- 吡 啶 氧 基 甲 基) 環 丁 基] 氧 } 苯 基)-N- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1H- 苯 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-{4-[(3- 苯 氧 基 丙 基) 胺 基] 苯 基 }-N- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1H- 苯 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-{4-[4-(4- 氟 苯 基) 六 氢 吡 啶 -1- 基] 苟 基 }-N-3- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1H- 苯 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-{4-[4-(4- 氟 苟 基) 味 嗽 -1- 基] 苟 基 }-N-3- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1H- 苯 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-{3-[4-(4- 氟 苟 基) 六 氢 吡 啶 -1- 基] 苟 基 }-N-3- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1H- 苯 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

N- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1-{3-[(2- 噻 吩 -3- 基 乙 基) 胺 基] 苟 基 }-1H- 苟 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-[3-(環 己 基 甲 基 胺 基) 苟 基]-N- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1H- 苟 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-{4-[(2- 苟 氧 基 乙 基) 胺 基] 苟 基 }-N- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1H- 苟 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-(3-{[1-(4- 氟 苟 基) 乙 基] 胺 基 } 苟 基)-N- 吡 啶 -3- 基 甲 基 -1H- 苟 并 咪 呋 -5- 羧 酯 胺 ；

1-(3-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基
甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-[3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)苯
基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-[1,4']聯六氫吡啶基-1'-基-苯基)-N-吡啶-3-基甲基
-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[苄基(甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；

N-異丙基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-
苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯
并咪唑-5-羧醯胺；

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}
苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-四氫-2H-哌喃-4-基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}
苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯
基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-{3-[(4-三氟甲基苯基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-
1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-{[(4-甲基苯基)磺醯基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲
基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-{[(4-氯苯基)磺醯基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲
基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[*(*噻吩-2-基磺醯基)胺基]苯基}-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-[3-({[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}胺基)苯基]-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-{{[(2,4-二氟苯基]磺醯基}胺基]苯基)-*N*-吡啶-3-基甲基-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-{{[(3,4-二氯苯基]磺醯基}胺基]苯基)-*N*-吡啶-3-基甲基-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽或*N*-氧化物。

19. 一種治療高增生性病症之方法，其包含投予有效劑量之如請求項1之化合物之步驟。

20. 如請求項19之方法，其進一步包含投予抗贅生物、抗腫瘤、抗血管生成或化學治療藥劑之步驟。

21. 如請求項19之方法，其中該高增生性病症為乳癌、頭部癌或頸癌。

22. 如請求項19之方法，其中該高增生性病症為胃腸癌。

23. 如請求項19之方法，其中該高增生性病症為白血病。

24. 如請求項19之方法，其中該高增生性病症為卵巢癌、支氣管癌、肺癌或胰腺癌。

25. 如請求項19之方法，其中該高增生性病症為小細胞肺癌或結腸癌。

26. 如請求項19之方法，其中該高增生性病症為鼻竇鼻性天然殺手細胞/T-細胞淋巴瘤、睪丸癌(精原細胞瘤)、甲狀腺癌、惡性黑素瘤、卵巢癌、囊性腺樣癌、急性骨髓性

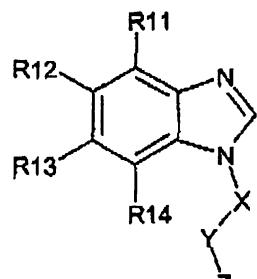
200524905

白血病(AML)、乳癌、兒童T-細胞急性淋巴性白血病、血管肉瘤、退行性大細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、或前列腺癌。

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)