

發明專利說明書 200524911

(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：9317524⁰

※ 申請日期：93. 8. 20

※IPC 分類：C67D 40³/₁₂, 231¹/₄₀
A61K 31¹/₄₁₈₄,
A61P 35¹/₀₀**一、發明名稱：**(中文/英文)

N-取代吡唑基-醯胺基-苯并咪唑基C-KIT抑制劑

N-SUBSTITUTED PYRAZOLYL-AMIDYL-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7 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. 瑞德斯洛 洛菲
LAUFER, RADOSLAW
5. 李安虎
LI, AN-HU
6. 柯林 彼得 珊布魯克 史密斯
SAMBROOK SMITH, COLIN PETER
7. 孫滢川
SUN, YINGCHUAN

國 籍：(中文/英文)

- 1.美國 U.S.A.
- 2.4.均加拿大 CANADA
- 3.6.均英國 UNITED KINGDOM
- 5.7.均中國大陸 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；60/496,766

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】

本發明係針對於N-取代吡唑基-醯胺基-苯并咪唑基化合物。詳言之，本發明係針對於作為c-Kit原癌基因(亦稱為KIT、CD-117、幹細胞因子受體、柱狀細胞生長因子受體)之抑制劑之N-取代吡唑基-醯胺基-苯并咪唑基化合物。

【先前技術】

據信，c-Kit原癌基因於胚胎發生、黑素生成、血細胞生成、及肥大細胞病、腸胃腫瘤及其它實性腫瘤以及特定白血病(包括AML)之發病機理中起重要作用。因此，需要發展作為c-Kit受體之抑制劑的新穎化合物。

超增生性病徵(癌症)之諸多當前治療方法利用抑制DNA合成之化合物。此等化合物之操作機制係對細胞有毒，尤其對快速分裂之腫瘤細胞。因此，其廣泛之毒性對受檢患者而言係一問題。然而，吾人已探測其它作為除DNA合成抑制之外之抗癌試劑之方法，以嘗試增強抗癌作用之選擇性且因此減少有害副作用。

已知細胞可由於使其DNA之一部分轉化為致癌基因(意即，在活化時導致惡性腫瘤細胞之形成之基因)而成為癌細胞。諸多致癌基因對能導致細胞轉化之異常蛋白質酪胺酸激酶之蛋白質進行編碼。藉由不同路徑，正常原癌基因酪胺酸激酶之過度表現亦可導致增生性病徵，有時導致惡性表型。或者，受體酪胺酸激酶及相同細胞類型內之其同類配位基之共表現亦可導致惡性轉化。

受體酪胺酸激酶係橫越細胞膜之較大酶且具有：i)一用於例如KIT配位基(亦稱為幹細胞因子(SCF)、Steel因子(SLF)或柱狀細胞生長因子(MGF))之生長因子的細胞外結合區域，ii)一橫跨膜區域，及iii)一起到使蛋白質中特定酪胺酸殘基磷酸化之激酶功能之細胞內部分。KIT配位基至KIT酪胺酸激酶之結合導致受體均二聚、KIT酪胺酸激酶活性之活化、及各種蛋白質基質之隨後磷酸化，其中之諸多者為細胞內信號轉導之效應子。藉由一些受體激酶，亦可發生受體異二聚。

已知此等激酶頻繁地異常表現於常見人類癌症中，例如乳腺癌、頭及頸癌、腸胃癌(例如結腸癌、直腸癌或胃癌)、白血病、及卵巢癌、支氣管癌、肺癌或胰腺癌。KIT激酶表現已被歸檔於多種人類惡性腫瘤中，例如肥大細胞病/柱狀細胞白血病、腸胃基質腫瘤(GIST)、小細胞肺癌症(SCLC)、鼻竇天然殺手細胞/T-細胞淋巴瘤、睪丸癌(精原細胞瘤)、甲狀腺癌症、惡性黑素瘤、卵巢癌症、腺樣囊性癌症、急性骨髓性白血病(AML)、乳腺癌症、兒科T-細胞急性成淋細胞白血病、血管肉瘤、未分化大細胞淋巴瘤、子宮內膜癌症、及前列腺癌症。KIT之激酶活性牽涉數種此等-及額外腫瘤-(包括乳腺癌症、SCLC、GIST、生殖細胞腫瘤、柱狀細胞白血病、成神經細胞瘤、AML、黑素瘤及卵巢癌症)之病理生理學中。

已報導腫瘤細胞中KIT活化之數種機制，包括活化突變、藉由其配位基之受體激酶之自分泌及副分泌活化、蛋白質-

酪胺酸磷酸酯酶活性之丟失、及藉由其它激酶之交叉活化。吾人認為藉由活化突變引發之轉化機制包括二聚物形成及激酶區域增加之固有活性，其兩者均導致構成性配位基-獨立之激酶活化，及可能改變之基質特性。Kit蛋白質之超過三十種活化突變已與人類之高惡性腫瘤相關聯。

因此，已公認受體酪胺酸激酶之抑制劑可有效作為哺乳動物癌細胞生長之選擇性抑制劑。例如，Gleevec™(亦稱為甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate)、或STI571)，一種抑制BCR-ABL融合基因產物之激酶活性的2-苯基嘧啶酪胺酸激酶抑制劑，最近已經美國食品及藥物管理部門批准用於CML之治療。除了抑制BCR-ABL激酶外，Gleevec™亦抑制KIT激酶及PDGF受體激酶，儘管其並非對KIT激酶之所有突變異型均有效。MO7e人類白血病細胞之Kit配位基-激勵之生長藉由Gleevec™抑制，其亦誘導於此等條件下之細胞凋亡。相反，MO7e人類白血病細胞之GM-CSF激勵之生長不受Gleevec™之影響。此外，於最近使用Gleevec™治療患有GIST(一種其中細胞之轉化涉及KIT激酶的疾病)之患者的臨床研究中，諸多患者展示顯著之改良。

此等研究證明KIT激酶抑制劑如何可治療依賴於KIT激酶活性而生長之腫瘤。其它激酶抑制劑展示更大之激酶選擇性。例如，儘管4-苯胺基喹唑啉化合物Tarceva™可抑制其它受體激酶之信號轉導，但其僅高效力地抑制EGF受體激酶，此可能係由於此等受體與EGF受體雜二聚之事實。

儘管抗-癌化合物(例如上文所描述之化合物)於此項技術

中取得重大貢獻，但持續需要改良之抗-癌醫藥品，且需要發展具有更佳選擇性或效力、或具有降低之毒性或副作用的新穎化合物。

美國專利第5,990,146號及第6,218,388號描述了用於抑制由蛋白質酪胺酸激酶調節之細胞增生之苯并咪唑。美國專利第6,348,032號描述了以苯并咪唑化合物衍生物抑制贅生性細胞之方法。國際專利公開案WO 01/21634描述了苯并咪唑衍生物及其組合庫。國際專利公開案WO 01/57020描述了因子Xa之吡啶及苯并咪唑抑制劑。國際專利公開案WO 00/15222描述了cGMP磷酸二酯酶之經融合之吡啶抑制劑。國際專利公開案WO 01/12600描述了因子Xa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。

美國專利案第6,316,474號描述了2-苄基及2-雜芳基苯并咪唑NMDA/NR2b拮抗劑。美國專利第6,479,508號描述了病毒聚合酶抑制劑。美國專利第6,444,617號描述了融合-雜環二羧酸二鹽胺衍生物或其鹽、除莠劑及其用法。美國專利第6,087,380、6,414,008及6,469,039號描述了二取代二環狀雜環。美國專利案第5,118,688號描述四氫吡啶酮基喹諾酮衍生物。美國專利第4,975,435號描述了可有效用於治療焦慮之1H-吡咯[3,4-b]喹啉-1-酮-9-胺基-2,3-二氫衍生物。美國專利第6,548,524號描述了鄰-亞磺醯胺基二環狀雜芳基氧肟酸。美國專利第6,348,474號描述了磺醯胺化合物。

美國專利第5,972,980號及第6,001,866號描述了治療及預

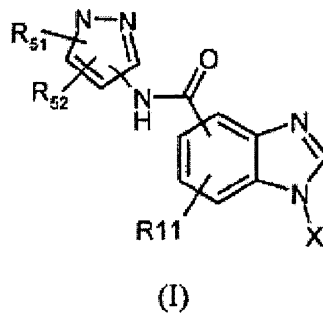
防炎症及動脈粥樣硬化之方法。美國專利第5,814,651號描述了作為選擇性PDEIV抑制劑之鄰苯二酚二醚。美國專利第6,329,383號描述了2-胺基-5-嘧啶乙酸化合物。美國專利第5,688,809號描述了5-雜芳基吡啶衍生物。歐洲專利申請案EP 0 846 689描述了苯并咪唑化合物。國際專利公開案WO 00/59888描述了N-苯并咪唑基甲基-及N-吡啶基甲基-苯甲醯胺及其作為CRF調節劑之用途。國際專利公開案WO 02/069965描述了作為治療劑之苯并咪唑衍生物。國際專利公開案WO 02/30886描述了雜環狀血管生成抑制劑。美國專利第6,162,804號描述了酪胺酸激酶抑制劑。美國專利第6,465,484號描述了血管生成抑制劑。國際專利公開案WO 00/12089描述了新穎血管生成抑制劑。

德國專利公開案DE 2244908描述了選擇性可滲透聚合膜。歐洲專利申請案EP 0 706 795描述了作為TNF釋放之抑制劑之鄰苯二酚二醚化合物。國際專利公開案WO 02/076960描述了經過渡金屬調節之方法。國際專利公開案WO 02/059118描述了羧醯胺之N-(烷氧基化)方法。國際專利公開案WO 02/04425描述了病毒聚合酶抑制劑。國際專利公開案WO 02/083143描述了CXCR3拮抗劑。國際專利公開案WO 01/57019描述了因子Xa之吡啶酮及苯并咪唑酮抑制劑。歐洲專利申請案EP 1 085 372描述了具有經改良之色彩再現之照相材料。國際專利公開案WO 01/14342描述了經胺基羰基-取代之苯并咪唑衍生物。國際專利公開案WO 00/76501描述了IL-8受體拮抗劑。

因此，吾人需要發展展現Kit抑制性之化合物以治療腫瘤。此外，此等化合物可在其它激酶(例如，舉例而言，GIST、FLT3、生血R-PTKs、PDGFR- β 或KDR)中起作用以於柱狀細胞白血病、小細胞肺癌(SCLC)、肥大細胞病、白血病、脊髓發育不良病症、或依賴血管生成之疾病中增加效力。

【發明內容】

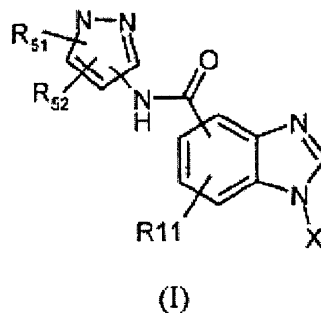
由式(I)代表之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，係有效用於癌症之治療。

【實施方式】

本發明係針對於式(I)所代表之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，其中

R11係F、Cl、C₀₋₈烷基、C₀₋₈烷氧基、或-N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈

烷基)；

R51係苯基、視情況經1-5個獨立之鹵素、 $-\text{NR}_{34}\text{R}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{34}\text{COR}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{34}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{34}\text{SO}_2\text{R}_{35}$ 、 $-\text{OR}_{34}$ 、 $-\text{SR}_{34}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{34}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{34}\text{R}_{35}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{34}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONR}_{34}\text{R}_{35}$ 、 C_{0-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、氧基、環基或雜環基取代基所取代；

R52係鹵素、 CF_3 、 $-\text{CN}$ 、 C_{0-8} 烷基、 C_{0-8} 烷氧基、 $-\text{COOH}$ 、或 $-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ ；

X係環基或雜環基，視情況經1-4個獨立之F、Cl、 CF_3 、 $-\text{CN}$ 、 C_{0-8} 烷基、 C_{0-8} 烷氧基、 $-\text{COOH}$ 、或 $-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 取代基所取代；

R_{34} 及 R_{35} 獨立地係： C_{0-8} 烷基，其視情況經雜環基或OH取代基取代； $-\text{C}_{0-8}\text{烷基}-\text{C}_{3-8}\text{環烷基}$ 、 CF_3 、 $-\text{C}_{0-8}\text{烷基}-\text{O}-\text{C}_{0-8}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{烷基}-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{烷基}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{0-8}\text{烷基}$ ；或雜環基，其視情況經 C_{0-8} 烷基、環基或經取代之環基取代基所取代。

在一態樣中，本發明係針對於式(I)所代表之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，其中X係視情況經取代之環基，且其它變量如上文對式(I)所定義。

在該態樣之一實施例中，本發明係針對於式(I)所代表之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，其中X係視情況經取代之苯基，且其它變量如上文對式(I)所定義。

在第二態樣中，本發明係針對於式(I)所代表之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，其中X係視情況經取代

之雜環基，且其它變量如上文對式(I)所定義。

如本文所使用，除非另外說明，否則"烷基"以及其它具有字首"烷"之基團(例如，舉例而言，烷氧基、鏈烷基(alkanyl)、烯基、炔基、及其類似基團)意為碳鏈，其可為直鏈或支鏈或其組合。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-及第三-丁基、戊基、己基、庚基及其類似基。"烯基"、"炔基"及其它類似術語包括具有至少一不飽和碳-碳鍵之碳鏈。

如本文所使用，"C₀₋₄烷基"用於意指於直鏈或支鏈組態中具有0-4(即0、1、2、3或4個碳原子)個碳原子之烷基。當烷基為末端基時，不具有碳之烷基為氫。當烷基為橋(連接)基時，不具有碳之烷基為一直接鍵。

術語"環烷基"、"碳環"、"環狀"、或"環基"意為3-10員單或多環狀芳基，尤其為不具有雜原子之芳基或非芳環碳環，且包括單-、二-及三環狀飽和碳環，以及稠合及橋接系統。此等稠環系統可包括部分或完全不飽和之一環，例如苯環，以形成稠環系統，例如苯并稠合碳環。環烷基包括此等稠環系統，如螺旋稠環系統。環烷基及碳環之實例包括C₃₋₈環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及十氫化萘、金剛烷、茛滿基、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。

除非另為特定描述，否則術語"胺甲醯基"意為-C(O)-NH-或-NH-C(O)-。

術語"芳基"為化學師所熟知。較佳之芳基為苯基及萘基。

術語"雜芳基"為化學師所熟知。該術語包括包含選自氧、硫及氮中之1-4個雜原子的5-或6-員雜芳基環，其中氧及硫不彼此相鄰。此等雜芳基環之實例為呋喃基、噻吩基、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、噻吡基、嘧啶基、吡嗪基、及三吡基。術語"雜芳基"包括具有部分或完全不飽和之稠合碳環系統例如苯環之雜芳基環，以形成苯并稠合雜芳基。例如，苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、喹啉、異喹啉、喹噁啉、及其類似物。

除非另有說明，術語"雜環狀環"、"雜環"、"雜環狀"、"雜環基"係等價物，且其被定義為環狀但亦包含獨立地選自N、O、及S之一或多個原子，及其氧化物，限制條件為此等衍生物展現適當及穩定價數且不包括含O-O, $S(O)_n-S(O)_n$, $S(O)_n-O$ 鍵之部分，其中 $n=0-2$ 。該術語包括含選自氧、硫及氮之一或二個雜環子之4-8員飽和環。雜環狀環之實例包括吡丁啶、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜環庚烷、氧雜環辛烷、硫雜環丁烷、噻唑烷、噁唑烷、噁吡丁啶、吡唑烷、異噁唑烷、異噻唑烷、四氫噻吩、四氫噻喃、硫雜環庚烷、硫雜環辛烷、吡丁啶、吡咯烷、哌啶、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。雜環狀環之其它實例包括含硫環之氧化形態。因此，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-1,1-二氧化物亦被認為係雜環狀環。術語"雜環狀"亦包括稠環系統且可包括部分或完全不飽和之碳環，例如苯環，以形成苯并稠合雜環。例如，3,4-二氫-1,4-苯并二氮雜環己烯、四氫喹啉、四氫異喹啉及其類似物。

本文所述之化合物可包含一或多個不對稱中心且因此可導致非對映異構體及光學異構體。本發明包括所有此等可能非對映異構體以及其外消旋混合物、其大體上純淨的經溶解之對映異構體、所有可能之幾何異構體、及其醫藥上可接受之鹽。上式I未以於某些位置上確定之立體化學而展示。本發明包括式I之所有立體異構體及其醫藥上可接受之鹽。此外，亦包括立體異構體之混合物以及經分離之特定空間異構體。於所用製備此等化合物之合成程序之過程中，或於使用熟習此項技術者所熟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。

本發明亦包括醫藥組合物，其包含式I之化合物與醫藥上可接受之載劑之組合。

該組合物較佳包含醫藥上可接受之載劑及非毒性治療有效量之如前述式I之化合物(或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物)。

而且，於此較佳實施例中，本發明包含用於藉由抑制c-Kit激酶來治療疾病的醫藥組合物，c-Kit激酶可係野生型蛋白質或蛋白質之突變形態，該組合物包含醫藥上可接受之載

劑及非毒性治療有效量之如前述式I之化合物(或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物)。

本發明之化合物及組合物可有效用於治療哺乳動物(例如，舉例而言，人類)。

術語"醫藥上可接受之鹽"係指自醫藥上可接受之非毒性鹼或酸製備之鹽。當本發明之化合物係酸性時，其對應鹽可自醫藥上可接受之非毒性鹼(包括無機及有機鹼)便利地製備。自該等無機鹼衍生之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅(高價銅及亞銅)鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳(高價錳及亞錳)鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。尤其較佳係銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。自醫藥上可接受之有機非毒性鹼衍生之鹽包括第一、第二、及第三胺以及環狀胺及經取代之胺(例如天然存在及經合成之經取代之胺)的鹽。自其可形成鹽之其它醫藥上可接受之有機非毒性鹼包括離子交換樹脂，例如，舉例而言，精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N',N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海巴青黴素(hydrabamine)、異丙胺、賴胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌啶、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺基丁三醇及其類似物。

當本發明之化合物係鹼性時，其對應鹽可自醫藥上可接受之非毒性酸(包括無機及有機酸)便利地製備。此等酸包括，例如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、

乙磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、穀胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、順丁烯二酸、羥基丁二酸、苯基乙醇酸、甲磺酸、半乳糖二酸、硝酸、雙羥萘甲酸(pamoic acid)、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及其類似酸。尤其較佳為檸檬酸、氫氯酸、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為活性成份的由式I代表之化合物(或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物)、醫藥上可接受之載劑及視情況之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、肌肉內、及靜脈內)投藥之組合物，儘管於任何給定狀況下最適宜之途徑將視特定主體、及活性成份所投藥之疾病的性質及嚴重性而定。可使該等醫藥組合物便利呈現為單位劑型且藉由任何藥劑技術中所熟知之方法製備。

於實踐中，根據習知醫藥複合技術，本發明之由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物可作為活性成份與醫藥上載劑組合於緊密摻和物中。視為投藥(舉例而言，口服或腸胃外(包括靜脈內)投藥)而設計之製備形態而定，該載劑可具有多種形態。因此，本發明之醫藥組合物可呈現為適合口服投藥之離散單位，例如各自包含預定量之活性成份之膠囊、扁囊劑或錠劑。此外，該等組合物可呈現為散劑、顆粒、溶液、水性液體中之懸浮液、非水性液體、水中油之乳液、或油中水之液體乳液。除上述常見劑型外，由式I代表之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或N-

氧化物，亦可藉由經控制之釋放方法及/或傳送裝置來投藥。可藉由任何藥劑學方法來製備該等組合物。一般而言，此等方法包括使該活性組分與載劑聯合之步驟，該載劑由一或多種必要之成份組成。一般而言，藉由將活性成份與液體載劑或精細分離之固體載劑或兩者均勻且緊密摻和來製備該等組合物。隨後可便利地使該產物成形為所需外觀。

因此，本發明之醫藥組合物可包括醫藥上可接受之載劑及式I之化合物或醫藥上可接受之鹽或N-氧化物。式I之化合物、或醫藥上可接受之鹽或其N-氧化物，亦可與一或多種其它醫藥活性化合物組合而包括於醫藥組合物中。

本發明之醫藥組合物包括醫藥上可接受之脂質體調配物，該調配物包含式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物。

採用之醫藥載劑可為，例如，固體、液體、或氣體。固體載劑之實例包括乳糖、白土、蔗糖、滑石、白明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、及硬脂酸。液體載劑之實例為糖漿、花生油、橄欖油、及水。氣態載劑之實例包括二氧化碳及氮氣。

於製備用於口服劑型之組合物中，可採用任何習知醫藥媒體。例如，水、二醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑、著色劑、及其類似物可用於形成口服液體製劑，例如懸浮液、酒劑及溶液；而例如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏結劑、崩解劑及其類似物之載劑可用於形成口服固體製劑，例如散劑、膠囊及錠劑。因為其投

藥之簡易性，所以錠劑及膠囊為較佳口服劑量單元，藉以採用固體醫藥載劑。視情況而定，可藉由標準水性或非水性技術來塗覆錠劑。

可藉由壓縮或模製來製備含本發明之組合物之錠劑，視情況可包含一或多種附加之成份或佐劑。可於適當機器中藉由壓縮自由流動形態(例如散劑或顆粒)之活性成份來製備經壓縮之錠劑，視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、界面活性劑或分散劑或其它該賦形劑混合。此等賦形劑可為，例如：惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、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、或海藻酸；黏合劑，例如，澱粉、白明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經塗覆或其可藉由已知技術塗覆以延遲於胃腸道中之崩解及吸收，且藉此於一較長時間內提供持續作用。例如，可使用時間延遲材料，例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

於硬白明膠膠囊中，活性成份與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合。於軟白明膠膠囊中，活性成份與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。可藉由於適當機器內模製以惰性液體稀釋劑濕潤之經粉化之化合物而製得模製錠劑。每一錠劑較佳含自約0.05 mg至約5 g活性成份且每一扁囊劑(cachet)或膠囊較佳含自約0.05 mg至約5 g活性成份。

例如，意欲用於人類口服投藥之調配物可含自約0.5 mg至5 g活性成份，複合有適當且便利量之載劑材料，其可自

總組合物之約百分之5至約百分之95變化。單位劑型通常包含自約1 mg至約2 g之間之活性成份，通常為25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg或1000 mg。

製備可將適用於腸胃外投藥之本發明之醫藥組合物製備成活性化合物於水中之溶液或懸浮液。可包括適當之界面活性劑，例如，舉例而言，羥丙基纖維素。亦可於油中之丙三醇、液體聚乙二醇及其混合物中製備分撒液。此外，亦可包括防腐劑以防止微生物之有害生長。

適用於注射使用之本發明之醫藥組合物包括無菌水性溶液或分散液。而且，組合物可為用於該等無菌可注射溶液或分散液之臨時製劑的無菌散劑形態。所有狀況下，最終之可注射形態必須為無菌且必須為易於注射之有效流體。醫藥組合物於製造及貯存條件下必須為安定；因此，較佳須保護其不受微生物(例如細菌及真菌)之污染。該載劑可為包含(例如)水、乙醇、多元醇(舉例而言，丙三醇、丙二醇及液體聚乙二醇)、植物油、及其適當混合物之溶劑或分散液介質。

本發明之醫藥組合物可為適合於局部使用之形態，例如，舉例而言，氣霧劑、膏狀物、藥膏、洗劑、粉劑或其類似物。此外，該等組合物可為適合於經皮膚裝置中使用之形態。此等調配物可利用本發明之由式I所代表之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，藉由習知處理方法來製備。作為一實例，藉由將親水材料與水連同約5 wt%

至約10 wt%之化合物混和來製備膏狀物或藥膏，以製造具有所需之稠度的膏狀物或藥膏。

本發明之醫藥組合物可為適用於直腸投藥之形態，其中該載劑為固體。該混合物較佳形成單位劑型栓劑。適當之載劑包括可可油及常用於此項技術中之其它材料。該等栓劑可藉由首先將組合物與經軟化或熔化之載劑混和、接著於模具中冷卻及成形而便利地形成。

除上文提及之載劑成份之外，前述醫藥調配物可適當包括一或多種額外之載劑成份，例如稀釋劑、緩衝劑、調味劑、黏合劑、介面-活性劑、增稠劑、潤滑劑、防腐劑(包括抗-氧化劑)及其類似物。而且，可包括其它佐劑以致使該調配物與吾人所欲之接受者之血液等滲。包含由式I所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物之組合物亦可製備成散劑或液體濃縮物形態。

通常，大約為自約0.01 mg至約150 mg每千克體重每天或者約0.5 mg至約10 g每患者每天之劑量水平適用於上文所示疾病之治療。例如，可藉由自約0.01至100 mg化合物每千克體重每天或者約0.5 mg至約7 g每患者每天之投藥來有效治療乳腺癌、頭及頸癌、及腸胃癌(例如結腸癌、直腸癌或胃癌)。

相似地，可藉由投藥自約0.01至100 mg該化合物每公斤體重每天或者約0.5 mg至約7 g每患者每天來有效地治療白血病、卵巢癌、支氣管癌、肺癌、及胰腺癌。

可藉由投藥自約0.01至100 mg該化合物每公斤體重每天

或者約 0.5 mg 至約 7 g 每患者每天來有效治療肥大細胞病 / 柱狀細胞白血病、腸胃基質腫瘤 (GIST)、小細胞肺癌症 (SCLC)、鼻竇天然殺手細胞 / 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、腺樣囊性癌、急性骨髓性白血病 (AML)、乳腺癌、兒科 T-細胞急性成淋巴細胞白血病、血管肉瘤、未分化大細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、及前列腺癌。

然而，當然，對任何特定患者之具體劑量水平將依賴於多種因子，包括年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄率、藥物組合及所治療之特定疾病之嚴重性。

本發明之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或 N-氧化物，亦可與其它癌症治療化合物聯合投藥。例如，細胞毒素劑及血管生成抑制劑可為本發明之化合物之有利活性助劑 (co-agent)。因此，本發明包括包含由式 I 所代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽或 N-氧化物、及細胞毒素劑或血管生成-抑制劑之組合物。各自之量可為單獨治療有效—於此種狀況下，添加劑效應可克服癌症對單一療法治療之阻抗。任何試劑之量亦可為低於治療劑量—以最小化反效應，尤其敏感患者中之反效應。

當然，癌症之治療取決於癌症之類型。例如，肺癌之治療與結腸癌或乳腺癌治療採用之第一線療法不同。即使於肺癌中，例如，第一線療法與第二線療法不同，而第二線療法又與第三線療法不同。可以含順鉑之服法治療最新診

斷之患者。若其失敗，其移向第二線療法，例如紫杉醇(taxane)。最後，若此失敗，則其可接受酪胺酸激酶EGFR抑制劑作為第三線療法。此外，制度批准方法在國與國之間不同。因此，接受之治療服法可在國與國之間不同。然而，本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，可與其它此等癌症治療化合物聯合或組合而有利地共同投藥。此等其它化合物包括，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；及不同的其它形態之療法，包括激酶抑制劑，例如 Tarceva、單克隆抗體、及癌症疫苗。可與本發明之化合物有利地共同投藥之其它此等化合物包括阿黴素、長春新鹼、順鉑、卡波鉑、健澤(gemcitabine)、及紫杉醇。因此，本發明之組合物包括根據式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物、及抗贅生物劑、抗腫瘤劑、抗血管生成劑、或化學治療劑。

本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，亦可與除癌症療法之外之其它治療化合物聯合而有效地投藥。例如，有效用於改善不良副作用之治療劑可為本發明之化合物之有利活性助劑。

I. 於完整細胞中c-Kit抑制之檢定

使用H526細胞系(ATCC # CRL-5811)於細胞基ELISA檢定中測定化合物抑制c-Kit之酪胺酸激酶活性之能力，該細胞系最初自人類小細胞肺癌衍生。該檢定測定化合物阻斷於H526細胞中內生表現之野生型c-Kit受體蛋白質經配位

基激勵之酪胺酸磷酸化之能力。在加入幹細胞因子(SCF)(c-Kit受體酪胺酸激酶之配位基)之前，以不同濃度之化合物預培養細胞。隨後製備細胞溶菌液，且將c-Kit蛋白質捕獲於經c-Kit抗體塗覆之96-孔ELISA板上。隨後藉由定量僅識別經捕獲之蛋白質內的磷酸化酪胺酸殘基之抗體的黏合程度來監控受體蛋白質之磷酸酪胺酸含量。所使用之抗體具有共價連接之報告酶(reporter enzyme)(舉例而言，辣根過氧化酶，HRP)，從而可藉由適當HPR基質之培養來定量地測定抗體至經磷酸化c-Kit之黏合。

所用之原料試劑如下：

細胞溶菌緩衝液：

50 mM Tris-HCl, pH 7.4

150 mM NaCl

10%丙三醇

1% Triton(三硝基甲苯)X-100

0.5 mM EDTA

1 μ g/mL亮肽素

1 μ g/mL抑肽酶

1 mM原鈳酸鈉

抗c-Kit抗體：

於50 mM碳酸氫鈉中之0.5 μ g/mL抗c-Kit Ab-3(Lab Vision，目錄號#MS289P1)，pH 9。

ELISA檢定板：

藉由將100 μ L抗c-Kit抗體添加至96孔微晶-2板(Dynex，

目錄號# 7417)之每一孔、繼而於37°C下培養2小時來製備ELISA檢定板。隨後以300 μ L洗滌緩衝液將該等孔洗滌兩次。

板洗滌緩衝液：

含0.5% Tween-20之PBS(PBST)

細胞檢定培養基：

含0.1%BSA之RPMI

pY20-HRP：

PBS中之25 ng/mL pY20-HRP(Calbiochem，目錄號# 525320)，含0.5% Tween-20、5% BSA、1 mM原鈳酸鈉

HRP基質：

化學發光偵測試劑(Pierce，目錄號# 37075)

檢定協議：

藉由離心收集於含10%胎牛血清之RPMI中生長之H526細胞培養物，以PBS洗滌兩次，且使其懸浮於細胞檢定培養基中。隨後於100 μ L細胞檢定培養基中以 7.5×10^4 個細胞每孔將細胞分佈至V-底96-孔板內。

自10 mM DMSO原料藉由於細胞檢定培養基中稀釋來製備化合物稀釋液，檢定中之DMSO之最終濃度係0.1%。將50 μ L測試化合物加入化合物培養孔(於0.1 nM及100 μ M之間之濃度下檢定化合物)；將50 μ L含0.1% DMSO之細胞檢定培養基加入正及負對照孔(control well)中。隨後於37°C以化合物培養該等細胞3小時。隨後加入SCF(R&D系統，目錄號#255-SC-010)以激勵Kit受體且誘導其酪胺酸磷酸化。接

著，將10 μL 1.6 $\mu\text{g/mL}$ 之SCF於細胞檢定介質中之溶液加入除負對照孔之的外所有孔中，且於37°C培養該等細胞額外15分鐘。在加入冰冷PBS後，以1000 rpm離心該板5分鐘，藉由抽吸移除培養基，且藉由於每孔中加入120 μL 冰冷細胞溶菌緩衝液溶解細胞小球。將該板保持於冰上20分鐘且隨後自每一孔將100 μL 細胞溶菌液轉移至ELISA檢定板之孔中，且於4°C培養16小時。

於ELISA板中培養細胞溶菌液之後，以300 μL 洗滌緩衝液洗滌該等孔4次，隨後將100 μL 磷酸酪胺酸偵測抗體pY20-HRP添加至每一孔中且於室溫下培養該板2小時。隨後以300 μL 洗滌緩衝液洗滌該等孔4次。隨後，將50 μL 化學發光HRP基質添加至每一孔中以對共軛黏結至該板之抗磷酸酪胺酸-HRP進行光度定量。

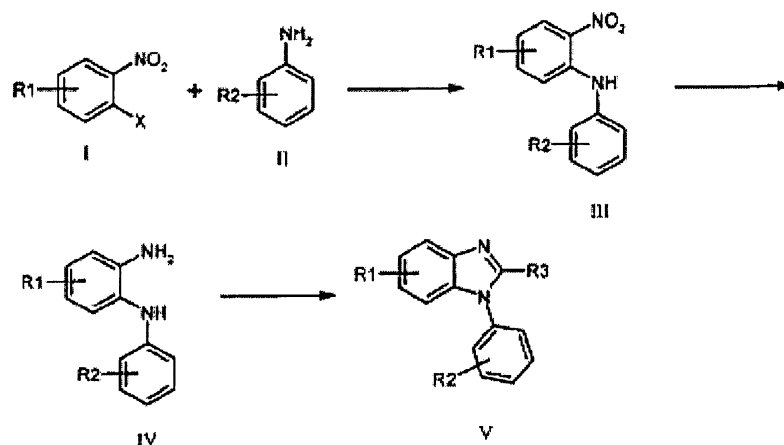
於化合物之存在下所獲得之檢定信號與正及負對照(於SCF之存在或不存在下、不添加化合物時培養之細胞)之信號之對比，使得可在一定範圍之化合物濃度下對c-Kit受體酪胺酸磷酸化之抑制程度進行測定。將此等抑制值擬合至S形劑量-回應抑制曲線以測定 IC_{50} 值(意即，50%地抑制c-Kit蛋白質之SCF-誘導酪胺酸磷酸化的化合物濃度)。

本發明之實例降低於完整H526細胞中Kit之SCF-誘導酪胺酸磷酸化之程度，如於前述檢定中測定之 IC_{50} 值低於15 μM 。 IC_{50} 值較佳低於1 μM 。 IC_{50} 值更佳低於100 nM之，甚至更佳為低於30 nM。

實驗

根據下列程序藉由於下列流程中所說明之方法來製備本發明之實例。一般熟習此項技術者可易於選擇適當的溶劑、溫度、壓力及其它反應條件。相似地，合適的起始材料可經購得或藉由熟習此項技術者而容易地製備。

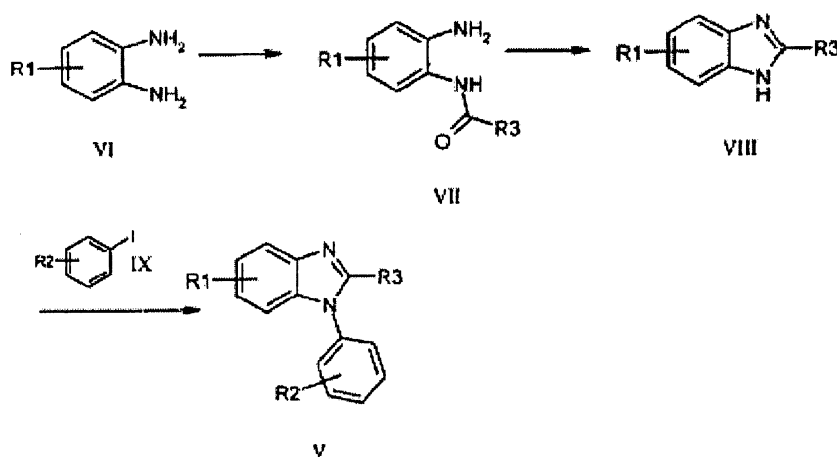
流程 1



在流程 1 中，二芳基胺(III)可自硝基苯(I, X=F, OMS, OTs)與經取代之苯胺(II)之縮合而製得。亦可藉由利用 Pd(0)調節之 Buchwald-Hartwig-型條件或以 Cu(I)催化劑及鹼(例如， K_2CO_3)來達成苯胺(II)之偶合，其中 X=I, Br, Cl, OTf。可於酸性條件下使用(例如)在合適的過渡金屬觸媒(鈀、鉑、鈦、鎳)之存在下之氫、鐵、鋅或錫，藉由亞硫酸氫鈉或以氯化錫(II)二水合物來達成 III 之還原以得到苯二胺(IV)。IV 至苯并咪唑(V)之環化可藉由與相應羧酸、酸性鹵化物、酸酐或原甲酸酯(例如， $(MeO)_3CH$)及酸(例如甲酸或對甲苯磺酸)之反應來達成。於用於還原 III 之特定條件下(例如，甲酸中之鐵粉末)，可於一坩堝中達成至苯并咪唑 V 之轉化。亦可藉由將原甲酸三甲酯包含入含 III 之氫化混合物中實現直接至 V 之轉化。

下文**流程 2**展示 N-芳基苯并咪唑(V)之形成亦可藉由略述之方法來完成，藉此可於如 *J. Am. Chem. Soc.*, (2000), 122, 7600 中所揭示之經 Pd(0)調節條件下將 N¹H 苯并咪唑(VIII)芳基化。可自醯基苯胺(VII)與酸(例如但不限於：乙酸、對甲苯磺酸、氫氯酸、硫酸或磷酸)之環化來製得苯并咪唑(VIII)。而可於熟習此項技術者已知之偶合劑(例如但不限於 EDC、DCC、HOAt、HOBt、HATU、TBTU、或 CDI，包括此等溶液相試劑之固體負載型式)之存在下藉由鄰苯二胺與酸性鹵化物或酸酐或與羧酸之反應製備苯胺(VII)。其中 R³=H，可藉由 VI 與甲酸烷基酯(舉例而言，甲酸甲酯)之甲醯化來製備例如 VII 之化合物。於所述之方法中，VI 至 VII 之轉化亦可導致部分或完全轉化至 VIII。

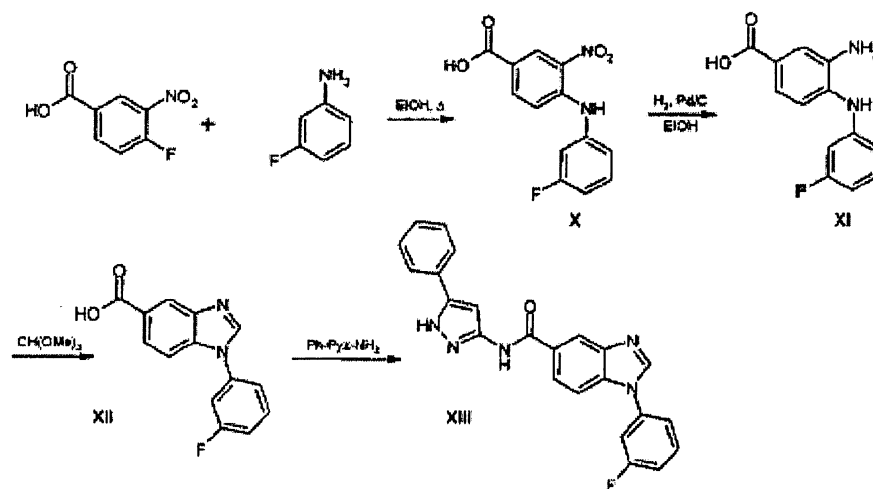
流程 2



官能度 R¹及 R²，可藉由起始材料之適當選擇(舉例而言，類型 I、II、VI 及 IX)而包括入目標分子。當最終官能度非直接藉由此方法獲得，或當於隨後化學反應中犧牲該官能度以建立最終分子時，可使用替代官能度，且藉由熟習此項技術者易於確定之方法且於熟習此項技術者易於確定之

序列中之點處隨後將其轉變為最終所需官能度。例如，該等轉變之非窮舉性清單包括以下轉化： $\text{OMe} \rightarrow \text{OH}(\text{BBr}_3)$ 、 $\text{NH}_2 \rightarrow \text{Cl}(\text{NaNO}_2, \text{CuCl})$ 、 $\text{Br} \rightarrow \text{CN}(\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{Zn}(\text{CN})_2, \text{DPPF})$ 、 $\text{Me} \rightarrow \text{CO}_2\text{H}(\text{KMnO}_4)$ 、 $\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CO}_2\text{Me}(\text{MeOH}, \text{H}_2\text{SO}_4)$ 、 $\text{OH} \rightarrow \text{O}$ 烷基 (烷基鹵化物、鹼)、 $\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CONR}'\text{R}''(\text{EDC}, \text{HOAt}, \text{DIPEA}, \text{HNR}'\text{R}'')$ 、 $\text{Br} \rightarrow \text{CO}_2\text{Me}(\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{DPPF}, \text{CO}(\text{g}), \text{MeOH})$ 、 $\text{Br} \rightarrow \text{CO}_2\text{H}(\text{tBuLi}, \text{CO}_2)$ 、 $\text{Ar-H} \rightarrow \text{Ar-Br}(\text{NBS})$ 、 $\text{CN} \rightarrow \text{CO}_2\text{H}(\text{濃} \text{H}_2\text{SO}_4)$ 、 $\text{Br} \rightarrow \text{NR}'\text{R}''(\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{DPPF}, \text{HNR}'\text{R}'')$ 。該官能度併入至目標分子之代表性實例展示於下列流程3及4。

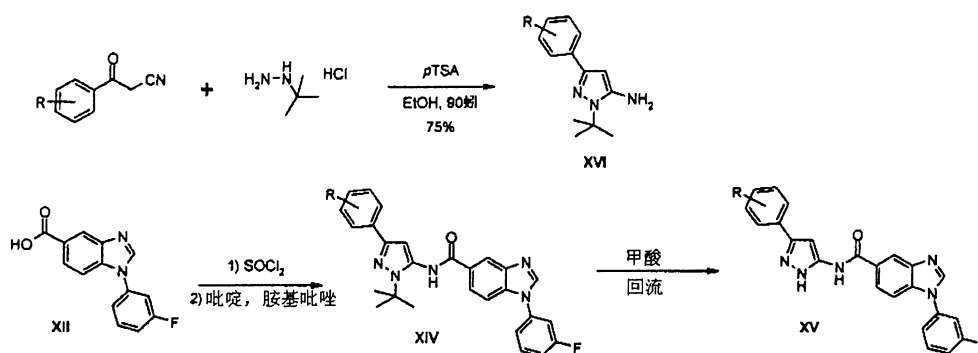
流程3



3-氟苯胺與4-氟-3-硝基苯甲酸之縮合藉由於乙醇中加熱而發生以得到X，其可藉由在乙醇中於10% Pd/C上催化氫化而還原以得到苯二胺(XI)。藉由與過量三甲基原甲酸酯加熱達成XI至苯并咪唑(XII)之環化。經EDC/DMAP調節之與3-氨基-5-苯基吡唑之偶合得到目標醯胺XIII。或者，苯并咪唑羧酸(XII)可藉由於亞硫醯二氯中加熱且隨後於吡啶中

使經分離之物質與吡唑胺反應而轉化至其酸性氯化物。

流程 4



當胺基吡唑非為可購得時，其可藉由多種途徑(例如，於前述流程4中所示)而容易地製備。於酸中使經取代之苯甲醯乙腈與第三丁基鹽酸肼環化以得到良好產率之1-第三丁基-3-芳基-5-胺基吡唑(XVI)。隨後此等可與自如上述XII衍生之苯并咪唑羧酸氯化物偶合以提供醯胺XIV。隨後於處於回流之甲酸中執行第三丁基之分解以得吡唑醯胺XV。

定義：EDC=乙基二甲基胺基丙基碳化二醯亞胺氮氯化物，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=O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸鹽，HATU=氮雜苯并三唑基-N,N,N',N',-四甲基脲六氟磷酸鹽，DIPEA=二異丙基乙胺，TEA=三乙胺，DMF=N,N-二甲基甲醯胺，NMP=N-甲基吡咯烷酮，DCM=二氯甲烷，DMAP=4-二甲基胺基吡啶，TFA=三氟乙酸，Boc=^t丁氧基羰基，Fmoc=苄基甲氧基羰基，DMSO=二甲亞砜，OMs=OSO₂Me，OTs=OSO₂-(4-Me)Ph，OTf=OSO₂CF₃，DPPF=Pd₂(dba)₃，NBS=N-溴琥珀醯亞胺，HCl(aq)=含水氫氯酸，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=高效液相層析，

實例 B1

1-(3-氟苯基)-N-[3(5)-苯基吡唑-5(3)-基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺

a)於氫氣下將15 mL乙醇中之3-氟-2-硝基苯甲酸(4.0 g, 21.6 mmol)與3-氟苯胺(4.8 g, 43.2 mmol)於回流下攪拌5小時，導致橙色沈澱物之形成。12小時後，將異類反應混合物傾瀉入50 mL之1N HCl(水溶液)中且以100 mL水稀釋。攪拌該溶液20分鐘，隨後過濾沈澱物以產生4-(3-氟苯基胺基)-3-硝基苯甲酸：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.90(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.26(d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.04(d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 6.97(d, *J*= 6.0 Hz, 1H), 6.76(s, 2H); MS(ES⁺): *m/z* 289[MH⁺]。

b)向THF(100 mL)中之4-(3-氟苯基胺基)-3-硝基苯甲酸(5.57 g, 20.1 mmol)之溶液中饋入10% Pd/C(500 mg)填充且抽空反應燒瓶且隨後三次饋入H₂(g)。強烈攪拌該混合物12小時，隨後經由矽藻土過濾且於真空中濃縮該濾液以得到作為灰白色固體之3-胺基-4-(3-氟苯基胺基)苯甲酸：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63(s, 1H), 7.34(d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.13(m, 2H), 7.08(d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.70(d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.60(d, *J*= 11.6 Hz, 1H), 6.54(t, *J*= 8.4 Hz, 1H), 5.02(b, 1H); MS (ES⁺): *m/z* 247 [MH⁺]。

c)向甲酸(40 mL)中之3-胺基-4-(3-氟苯基胺基)苯甲酸

(4.96 g, 20.1 mmol)溶液饋入三甲基原甲酸酯(2.4 mL, 22.0 mmol)且於回流下3小時，隨後使混合物冷卻至室溫且攪拌12小時。隨後將反應混合物傾瀉入150 mL H₂O中且攪拌20分鐘得到沉澱物，藉由過濾分離以得到作為灰白色固體之1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75-7.66(m, 3H), 7.59(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38(t, *J* = 8.8 Hz, 1H); MS(ES⁺): *m/z* 257 [MH⁺]。

d) 將DMF(4 mL)中之1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(200 mg, 0.78 mmol)溶液以EDC(227 mg, 1.18 mmol)及DMAP(9 mg, 0.07 mmol)處理且攪拌混合物10分鐘，繼而加入3(5)-胺基-5(3)-苯基吡唑(267 mg, 1.68 mmol)。攪拌混合物隔夜，繼而藉由過濾分離時間產物且以甲醇(3×5 mL)洗滌濾餅以得到標題化合物：¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.08(s, 1 H), 7.48-7.35(m, 4 H), 7.61(d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.78-7.69(m, 5 H), 8.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.53(s, 1H), 8.73(s, 1H), 10.93(s, 1H), 13.21(s, 1H). MS (ES⁺): *m/z* 398(100)[MH⁺]。

根據實例B1之製備中所使用之程序、利用適當地合適之經取代之苯胺置換自部分(a)之3-氟苯胺且以經取代之胺置換如部分(d)中所用之3(5)-胺基-5(3)-苯基吡唑，從而製備下列化合物。

實例B2

1-(3-氟苯基)-*N*-[3(5)-(4-氟苯基)吡唑-5(3)-基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺。MS(ES⁺): *m/z* 432[MH⁺]。

實例 B3

1-(3-氟苯基)-*N*-[3(5)-對甲苯基吡啶-5(3)-基]-1*H*-苯并咪啶-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 412[MH⁺]。

實例 B4

1-(3-氟苯基)-*N*-(1-甲基-3-苯基吡啶-5-基)-1*H*-苯并咪啶-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 412[MH⁺]。

實例 B5

1-(4-甲氧基苯基)-*N*-(3(5)-苯基吡啶-5(3)-基)-1*H*-苯并咪啶-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 409.0[MH⁺]。

實例 B6

1-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-*N*-(3(5)-苯基吡啶-5(3)-基)-1*H*-苯并咪啶-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 478.0 [MH⁺]。

實例 B7

1-(3,5-二甲氧基苯基)-*N*-(3(5)-苯基吡啶-5(3)-基)-1*H*-苯并咪啶-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 440.1[MH⁺]。

實例 B8

1-(3-異丙氧基苯基)-*N*-(3(5)-苯基吡啶-5(3)-基)-1*H*-苯并咪啶-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 437.9[MH⁺]。

實例 B9

1-(4-溴苯基)-*N*-(3(5)-苯基吡啶-5(3)-基)-1*H*-苯并咪啶-5-羧醯胺。MS(ES+): m/z 459.9[MH⁺]。

吡啶形成之通用程序：在密封管中於氫氣下於 90°C 下攪拌 4-甲氧基苯甲醯基乙腈 (500 mg, 2.85 mmol)、第三丁基胍氫氯化物 (391 mg, 3.14 mmol)、及催化性對甲苯磺酸之乙醇

溶液 (3 mL)。濃縮反應且將殘餘物隔離於 EtOAc 及飽和 NaHCO₃ 之間。以鹽水洗滌有機層、以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且於真空中濃縮。於矽膠上以己烷中 10-30% 梯度之 EtOAc 層析殘餘物，產生 2-第三-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡啶-3-基胺：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (s, 9H), 3.58 (br.s, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); MS (ES⁺): *m/z* 246 [MH⁺], *m/z* 190 [M-^{*t*}丁基]。

使用此程序，亦可合成下列之吡啶衍生物。

2-第三-丁基-5-(4-三氟甲基苯基)-2H-吡啶-3-基胺：白色固體；MS (ES⁺): *m/z* 228 [M-^{*t*}丁基]。

2-第三-丁基-5-間甲苯基-2H-吡啶-3-基胺：白色固體；MS (ES⁺): *m/z* 174 [M-^{*t*}丁基]。

2-第三-丁基-5-(3-氟苯基)-2H-吡啶-3-基胺：棕色；MS (ES⁺): *m/z* 177 [M-^{*t*}丁基]。

2-第三-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-2H-吡啶-3-基胺：透明薄片；MS (ES⁺): *m/z* 218 [M-^{*t*}丁基]。

2-第三-丁基-5-(3-氯苯基)-2H-吡啶-3-基胺：棕色玻璃狀固體；MS (ES⁺): *m/z* 194 [M-^{*t*}丁基]。

偶合胺基吡啶(前述)至苯并咪唑核之亞硫鹽氣程序：將 1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸 (100 mg, 0.39 mmol) 溶解於亞硫鹽氣 (1.5 mL) 中且於 50°C 下攪拌 1 小時。藉由旋轉蒸發移除亞硫鹽氣且將殘餘物溶解於吡啶 (2 mL)。加入吡啶 (1 mL) 中之 3-胺基-2-第三-丁基-5-(3-氟苯基)吡啶且攪拌反應

隔夜。濃縮反應且將殘餘物隔離於EtOAc及水之間。以水、飽和NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，以Na₂SO₄乾燥，過濾且於真空中乾燥至棕色油。於矽膠上以CHCl₃中之1% MeOH層析殘餘物。組合該等部份、濃縮且自EtOH/己烷中結晶殘餘物，以得到N-[2-第三-丁基-5-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.79(s, 9H), 6.84(s, 1H), 6.97-7.01(m, 1H), 7.25-7.39(m, 4H), 7.57-7.65(m, 3H), 7.72(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08(dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.46(s, 1H); MS(ES⁺): *m/z* 472 [MH⁺], *m/z* 416[M-^t丁基]。

根據上述程序製備下列化合物。

N-[2-第三-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑-3-基]1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：白色固體；MS(ES⁺): *m/z* 484[MH⁺], *m/z* 428[M-^t丁基]。

N-[2-第三-丁基-5-(4-三氟甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：白色固體；MS(ES⁺): *m/z* 522 [MH⁺], *m/z* 566[M-^t丁基]。

N-(2-第三-丁基-5-間甲苯基-2H-吡唑-3-基)1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：白色固體；MS(ES⁺): *m/z* 468 [MH⁺], *m/z* 412 [M-^t丁基]。

N-[2-第三-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-2H-吡唑-3-基]1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：白色固體；MS(ES⁺): *m/z* 512[MH⁺], *m/z* 456[M-^t丁基]。

第三丁基分解之通用程序：將N-(2-第三-丁基-5-間甲基基-2H-吡啶-3-基)1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺(110 mg, 0.235 mmol)溶解於甲酸(3 mL)中，且於回流下攪拌混合物30分鐘。隨後蒸發掉溶劑且以CHCl₃及Et₂O追蹤(chase)且以MeOH研磨殘餘物。濾出所得沈澱物且以MeOH及CHCl₃洗滌以得到N-(5-間甲基基-2H-吡啶-3-基)1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.55(s, 3H), 7.05(br.s, 1H), 7.18(br.d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.43(m, 2H), 7.57(br.d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.62(br.d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.74(m, 2H), 7.78(d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.07(dd, *J*= 8.0 Hz, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.75(s, 1H); MS(ES⁺): *m/z* 412[MH⁺]。

N-[5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡啶-3-基]1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：白色固體；MS(ES⁺): *m/z* 428[MH⁺]。

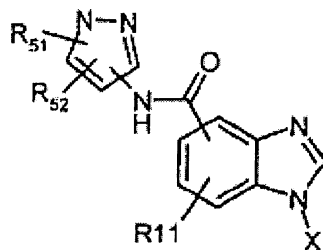
N-[5-(4-三氟甲基苯基)-2H-吡啶-3-基]1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：白色固體；MS(ES⁺): *m/z* 466 [MH⁺]。

N-[5-(3-氟苯基)-2H-吡啶-3-基]1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：白色固體；MS(ES⁺): *m/z* 416 [MH⁺]。

N-[5-(4-異丙氧基苯基)-2H-吡啶-3-基]1-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺：白色固體；MS(ES⁺): *m/z* 456 [MH⁺]。

五、中文發明摘要：

一種由式(I)代表之化合物：



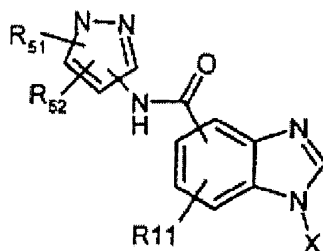
(I)

或其醫藥上可接受之鹽或其N-氧化物，係可用於癌症之治療。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種由式(I)代表之化合物，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，其中

R11為F、Cl、C₀₋₈烷基、C₀₋₈烷氧基、或-N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)；

R51為苯基，視情況經1-5個獨立之鹵素、-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、CN、CF₃、NO₂、氧代基、環基或雜環基取代基所取代；

R52為鹵素、CF₃、-CN、C₀₋₈烷基、C₀₋₈烷氧基、-COOH、或-N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)；

X為環基或雜環基，視情況經1-4個獨立之F、Cl、CF₃、-CN、C₀₋₈烷基、C₀₋₈烷氧基、-COOH、或-N(C₀₋₈烷基)(C₀₋₈烷基)取代基所取代；

R₃₄及R₃₅獨立地為視情況經雜環基或OH取代基所取代之C₀₋₈烷基；-C₀₋₈烷基-C₃₋₈環烷基、CF₃、-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；或視情況經C₀₋₈烷基、環基或經取代之

環基取代基所取代之雜環基。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，其中X為視情況經取代之環基。
3. 如請求項2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物，其中X為視情況經取代之苯基。
4. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物、及一醫藥上可接受之載劑。
5. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物；及
一抗贅生物劑、抗腫瘤劑、抗血管生成劑、或化學治療劑。
6. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物、及一細胞毒素癌症治療劑。
7. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或N-氧化物、及一血管生成抑制癌症治療劑。
8. 一種由下列各物組成之化合物，

1-(3-氟苯基)-N-[3(5)-苯基吡唑-5(3)-基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-氟苯基)-N-[3(5)-(4-氯苯基)吡唑-5(3)-基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-氟苯基)-N-[3(5)-對-甲苯基吡唑-5(3)-基]-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-氟苯基)-N-(1-甲基-3-苯基吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(4-甲氧基苯基)-*N*-(3(5)-苯基吡唑-5(3)-基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-*N*-(3(5)-苯基吡唑-5(3)-基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3,5-二甲氧基苯基)-*N*-(3(5)-苯基吡唑-5(3)-基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(3-異丙氧基苯基)-*N*-(3(5)-苯基吡唑-5(3)-基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

1-(4-溴苯基)-*N*-(3(5)-苯基吡唑-5(3)-基)-1*H*-苯并咪唑-5-羧醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽、或其*N*-氧化物。

9. 一種治療過度增生性病徵之方法，其包含投予一有效量之如請求項1之化合物之步驟。
10. 如請求項9之方法，其進一步包含投予一抗贅生物劑、抗腫瘤劑、抗血管生成劑、或化學治療劑之步驟。
11. 如請求項9之方法，其中該過度增生性病徵為乳腺癌、頭癌、或頸癌。
12. 如請求項9之方法，其中該過度增生性病徵為腸胃癌。
13. 如請求項9之方法，其中該過度增生性病徵係白血病。
14. 如請求項9之方法，其中該過度增生性病徵為卵巢癌、支氣管癌、肺癌或胰腺癌。
15. 如請求項9之方法，其中該過度增生性病徵為小細胞肺癌或結腸癌。
16. 如請求項9之方法，其中該過度增生性病徵為鼻竇天然殺

手細胞/T-細胞淋巴瘤、睪丸癌(精原細胞瘤)、甲狀腺癌
症、惡性黑素瘤、腺樣囊性癌症、血管肉瘤、未分化大
細胞淋巴瘤、子宮內膜癌症、或前列腺癌症。

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：

