

發明專利說明書

(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：Pb113731

※ 申請日期：Pb-4.1P

※IPC 分類：

C07D 413/12

C07D 413/14

C07D 405/12

A61K 31/4178

A61K 31/4427

一、發明名稱：(中文/英文)

C-FMS 激酶之抑制劑(四)

INHIBITORS OF C-FMS KINASE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/Belgium

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 吉卡爾/ILLIG, CARL R

2. 陳錦生/CHEN, JINSHENG

3. 德斯加/DESJARLAIS, RENEE LOUISE

4. 威爾遜/WILSON, KENNETH

國 籍：(中文/英文)

1.、3.及 4.均為美國/U.S.A.

2.為中國大陸/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：

美國；西元 2006 年 4 月 20 日；60/793,667

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

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：

本申請案主張優先 2006 年 4 月 20 日申請之美國臨時申請案序號 60/ 793,667 之權益，其揭示內容已以引用方式併入本文中。

5

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種具有蛋白質酪胺酸激酶抑制劑功能之新穎化合物。更特定言之，本發明係有關具有 c-fms 激酶抑制劑功能之新穎化合物。

10

【先前技術】

蛋白質激酶為藉由催化腺苷 5'-三磷酸(ATP)之末端磷酸根轉移至蛋白質之酪胺酸、絲胺酸與蘇胺酸殘基之羥基之訊號轉導途徑之重要成份。因此，蛋白質激酶抑制劑與受質即為分析蛋白質激酶活化作用之生理結果之有利工具。已證實哺乳動物中正常或突變蛋白質激酶之過度表現或不當表現在許多種疾病(包括癌症與糖尿病)之發展中扮演重要角色。

15

蛋白質激酶可分成兩類：彼等優先磷酸化酪胺酸殘基者(蛋白質酪胺酸激酶)與彼等優先磷酸化絲胺酸與/或蘇胺酸殘基者(蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶)。蛋白質酪胺酸激酶執行多種不同功能，包括刺激細胞生長與分化至遏止細胞增生等範圍。其可分成受體蛋白質酪胺酸激酶或細胞內蛋白質酪胺酸激酶。具有細胞外配位體結合性功能部位及本

20

身即具有酪胺酸激酶活性之細胞內催化功能部位之受體蛋白質酪胺酸激酶分佈在 20 種子群中。

5 屬於表皮生長因子("EGF")家族之受體酪胺酸激酶包括 HER-1、HER-2/neu 與 HER-3 受體，其包含細胞外結合性功能部位、穿膜功能部位與細胞內細胞質催化功能部位。受體結合性會啟動多重依賴細胞內酪胺酸激酶之磷酸化過程，最後造成致癌基因轉錄。乳癌、結腸直腸癌與攝護腺癌均與此受體家族有關。

10 胰島素受體("IR")與似胰島素生長因子 I 受體("IGF-1R")在結構上與功能上相關，但具有不同生物效應。IGF-1R 過度表現則與乳癌有關。

15 血小板衍生之生長因子("PDGF")受體所媒介細胞反應包括增生、移動與存活，包括 PDGFR、幹細胞因子受體(c-kit)與 c-fms。此等受體均與如：動脈粥樣硬化、纖維變性與增生性視網膜病變有關。

纖維母細胞生長因子("FGR")受體係由四種受體組成，其負責形成血管、肢體生長與多種細胞型態之生長與分化。

20 血管內皮生長因子("VEGF")為內皮細胞之一種強力促有絲分裂劑，由許多種腫瘤(包括卵巢癌)大量產生。

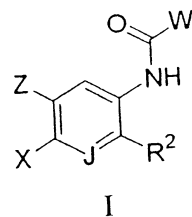
VEGF 之已知受體稱為 VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(Flt-4)。已在血管內皮及造血細胞中判別出一群相關受體：tie-1 與 tie-2 激酶。VEGF 受體與血管新生及血管分佈形成作用有關。

亦已知細胞內蛋白質酪胺酸激酶為非受體蛋白質酪胺酸激酶。已知有超過 24 種此等激酶，且分成 11 個子群。絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶如同細胞蛋白質酪胺酸激酶，主要存在於細胞內。

5 糖尿病、血管分佈形成作用、乾癬、術後再狹窄、眼睛疾病、精神分裂症、類風濕關節炎、心血管疾病與癌症為與蛋白質酪胺酸激酶活性異常有關之病症實例。因此，需要一種選擇性且強力之小分子蛋白質酪胺酸激酶抑制劑。美國專利案編號 6,383,790；6,346,625；6,235,746；
10 6,100,254 與 PCT 國際申請案 WO 01/47897、WO 00/27820 與 WO 02/068406 近來均試圖合成此等抑制劑。

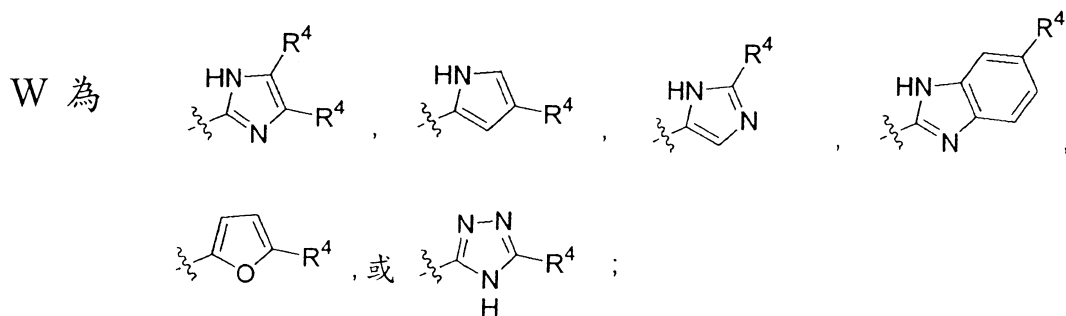
【發明內容】

15 本發明提出 c-fms 激酶之強力抑制劑來說明目前對選擇性且強力與蛋白質酪胺酸激酶抑制劑之需要。本發明係有關一種新穎之式 I 化合物：



20

或其溶劑合物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：



5

其中各 R^4 分別獨立為 H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 $SOC_{(1-4)}$ 烷基、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 CO_2R^d 、 $CONR^eR^f$ 、 $C\equiv CR^g$ 或 CN；

其中 R^d 為 H 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；

10

R^e 為 H 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；

R^f 為 H 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；及

R^g 為 H、 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2OH$ ；

R^2 為環烷基、經螺環取代之環烯基、雜環基、經螺環取代之哌啶基、硫苯基、二氫亞硫羧基吡喃基、苯基、呋喃基、四氫吡啶基或二氫吡喃基，其中任一者均可分別獨立經 1 或 2 個下列各基團取代：氯、氟、羥基、 $C_{(1-3)}$ 烷基與 $C_{(1-4)}$ 烷基；

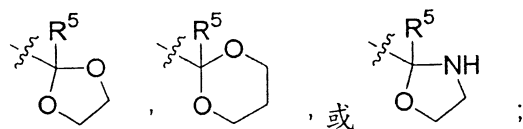
15

Z 為 H、F 或 CH_3 ；

J 為 CH 或 N；

20

X 為



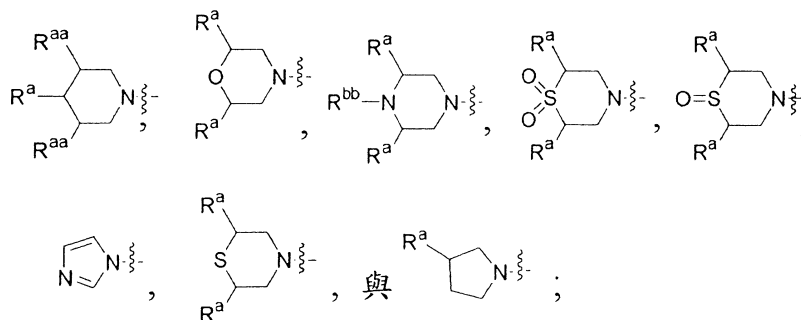
R^5 為 H、 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-OC_{(1-4)}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NA^3A^4$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $-CH_2-NA^3A^4$ 、

-CH₂CH₂NA³A⁴、-CONA³A⁴、-CH₂OC₍₁₋₄₎ 烷基、
 -OC₍₁₋₄₎ 烷基 OR^a、-NHCH₂CH₂CO₂C₍₁₋₄₎ 烷基、
 -NHCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎ 烷基、-N(C₍₁₋₄₎ 烷基)
 基)CH₂CH₂NA³A⁴、-OC₍₁₋₄₎ 烷基 NA³A⁴、
 5 -OCH₂CO₂C₍₁₋₄₎ 烷基、-CH₂CO₂C₍₁₋₄₎ 烷基、
 -CH₂CH₂SO₂C₍₁₋₄₎ 烷基、-SO₂CH₂CH₂NA³A⁴、
 -SOCH₂CH₂NA³A⁴、-SCH₂CH₂NA³A⁴、
 -NH₂SO₂CH₂CH₂NA³A⁴、苯基、咪唑基、噻唑基、
 4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮基、4H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、
 10 吡啶基、[1,3,4]噁二唑基、4H-[1,2,4]三唑基、四唑
 基、吡唑基、[1,3,5]三吡基與[1,3,4]噻二唑基；

A³ 為 -C₍₁₋₄₎ 烷基或 CH₂CH₂OR^a；

A⁴ 為 -C₍₁₋₄₎ 烷基、COR^a、CH₂CON(CH₃)₂、-CH₂CH₂OR^a、
 -CH₂CH₂SC₍₁₋₄₎ 烷基、-CH₂CH₂SOC₍₁₋₄₎ 烷基或
 15 -CH₂CH₂SO₂C₍₁₋₄₎ 烷基；

或者，A³ 與 A⁴ 可共同形成選自下列之含氮雜環：



其中 R^a 為 H 或 C₍₁₋₄₎ 烷基；

R^{aa} 為 H 或 C₍₁₋₄₎ 烷基；及

R^{bb} 為 H、-C₍₁₋₄₎ 烷基、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、

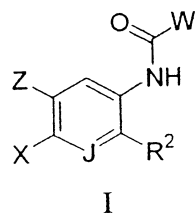
$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；或 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基。

本文及本申請案全文中，不論代號(例如： R^a)是否在式 I 之具體實施例中出現一次以上，此等各取代基之定義分別獨立。

5 本文及本申請案全文中，名詞"Me"、"Et"、"Pr"與"Bu"分別指甲基、乙基、丙基與丁基。

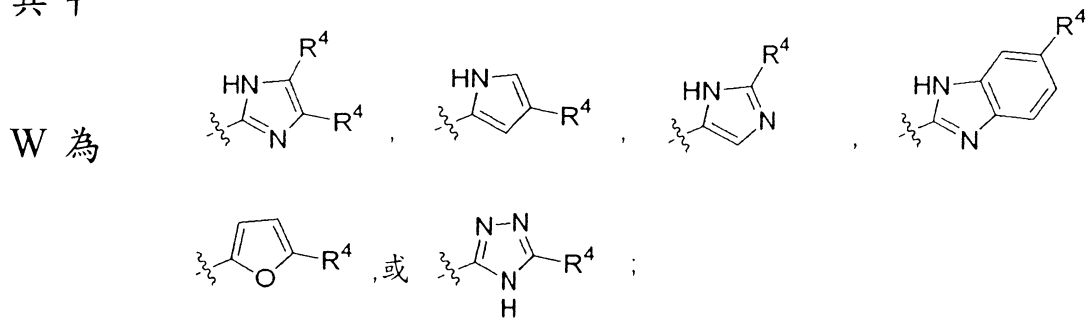
本發明係有關新穎之式 I 化合物：

10



或其溶劑合物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

15



20

其中各 R^4 分別獨立為 H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{SOC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $-\text{C}_{(1-3)}$ 烷基、 CO_2R^d 、 CONR^eR^f 、 $\text{C}\equiv\text{CR}^g$ 或 CN；
其中 R^d 為 H 或 $-\text{C}_{(1-3)}$ 烷基；

R^e 為 H 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；

R^f 為 H 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；及

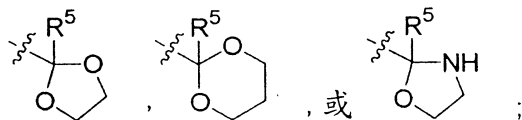
R^g 為 H、 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2OH$ ；

R^2 為環烷基(包括環己烯基與環庚烯基)、經螺環取代之環
 5 烯基(包括螺環[2.5]辛-5-烯基、螺環[3.5]壬-6-烯基、螺
 環[4.5]癸-7-烯基與螺環[5.5]十一碳-2-烯基)、雜環基
 (包括哌啶基)、經螺環取代之哌啶基(包括 3-氮雜-螺環
 [5.5]十一碳烷基與 8-氮雜-螺環[4.5]癸烷基)、硫苯基、
 二氫亞硫羧基吡喃基、苯基、呋喃基、四氫吡啶基或二
 10 氫吡喃基、其中任一者均可分別獨立經 1 或 2 個下列各
 基團取代：氯、氟、羥基、 $C_{(1-3)}$ 烷基與 $C_{(1-4)}$ 烷基(該經
 取代之環烷基包括 4,4-二甲基環己烯基、4,4-二乙基環
 己烯基、4-甲基環己烯基、4-乙基環己烯基、4-正丙基
 環己烯基、4-異丙基環己烯基與 4-第三丁基環己烯基；
 15 該經取代之哌啶基包括 4-甲基哌啶基、4-乙基哌啶基、
 4-(1'-羥基乙-2'-基)哌啶基與 4,4 二甲基哌啶基)；

Z 為 H、F 或 CH_3 ；

J 為 CH 或 N；

X 為



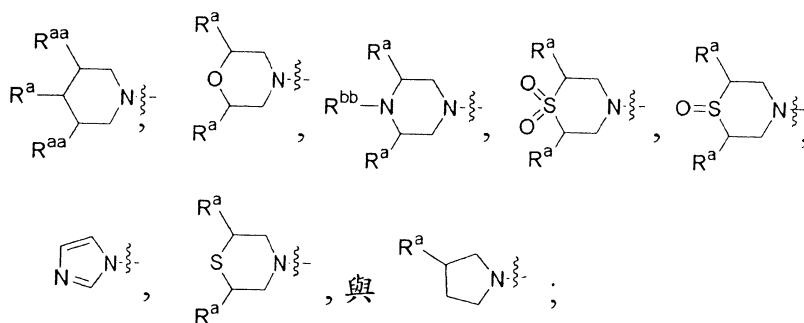
R^5 為 H、 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-OC_{(1-4)}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NA^3A^4$ 、
 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $-CH_2-NA^3A^4$ 、
 $-CH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-CONA^3A^4$ 、 $-CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基、

$-\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{(1-4)}$ 烷基)
 基) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、 $-\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基 NA^3A^4 、
 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、
 $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、
 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 、苯基、咪唑基、噻唑基、
 $4\text{H}-[1,2,4]$ 噁二唑-5-酮基、 4H -吡咯并[2,3-*b*]吡啶
 基、吡啶基、[1,3,4]噁二唑基、 4H -[1,2,4]三唑基、
 四唑基、吡唑基、[1,3,5]三吡基與[1,3,4]噻二唑基；

A^3 為 $-\text{C}_{(1-4)}$ 烷基或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ ；

A^4 為 $-\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 COR^a 、 $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ (包
 括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基 (包括
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_{(1-4)}$ 烷基 (包括
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3$) 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 (包括
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$)；

或者， A^3 與 A^4 可共同形成選自下列之含氮雜環：



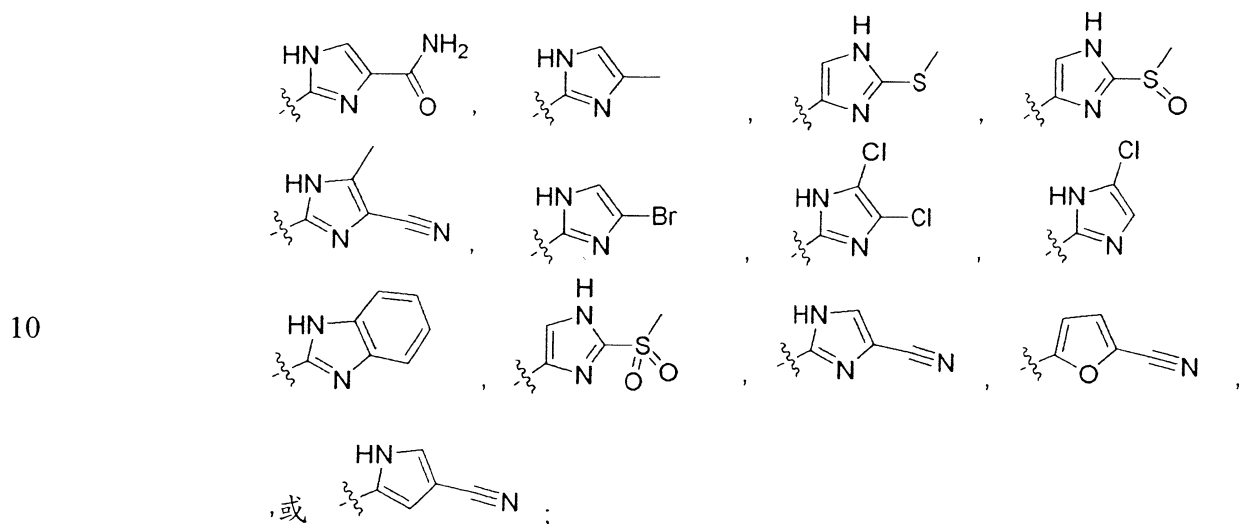
其中 R^a 為 H 或 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；

R^{aa} 為 H 或 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；及

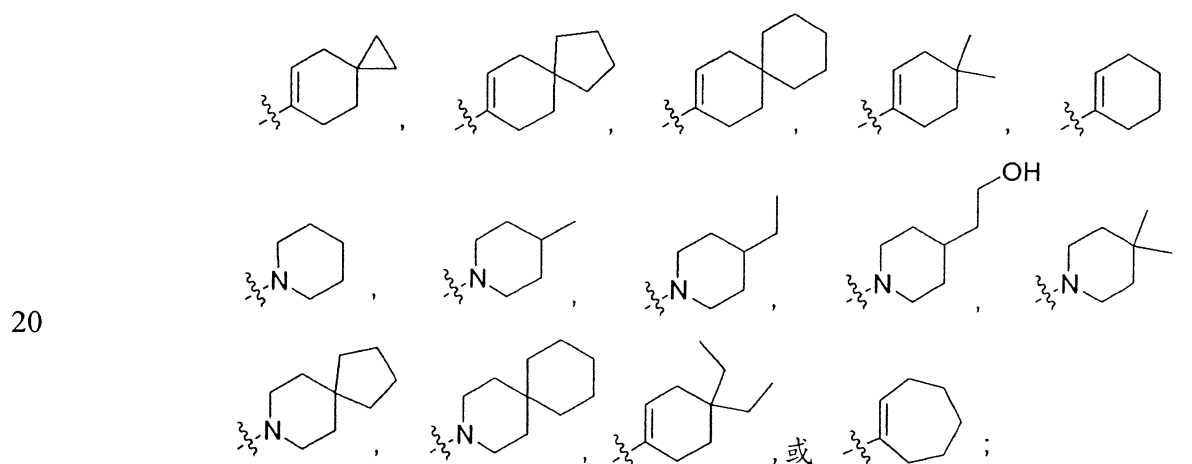
R^{bb} 為 H、 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；或 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；
 及其溶合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

本發明較佳具體實施例中，

5 W 為



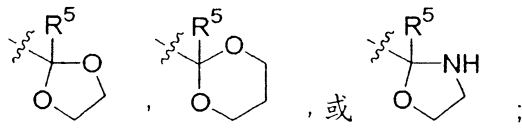
15 R^2 為



Z 為 H；

J 為 CH 或 N；

X 為

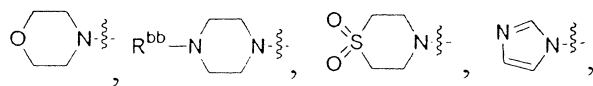


R⁵ 為 H、-C₍₁₋₆₎ 烷基、苯基、-CH₂CH₂NA³A⁴、
 5 -CH₂CH₂SO₂CH₃、吡啶基、咪唑基、-CH₂NA³A⁴
 或 -CH₂OR^a；

其中：

A³ 為 -CH₃；A⁴ 為 -COCH₃ 或 -CH₃；

10 或者，A³ 與 A⁴ 可共同形成選自下列之含氮雜環：



與 ；

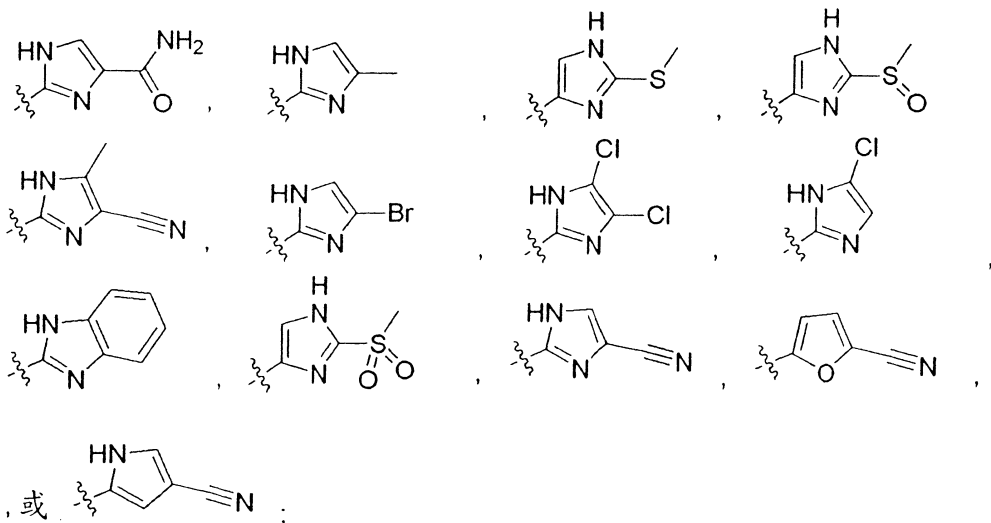
R^a 為 H 或 -C₍₁₋₄₎ 烷基；

15 R^{bb} 為 -C₍₁₋₄₎ 烷基或 -COCH₃；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

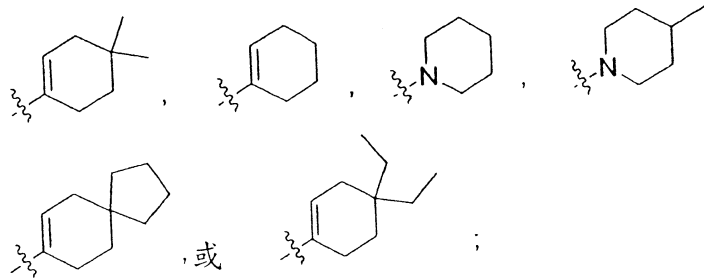
本發明另一項具體實施例中，

W 為



20

R² 為

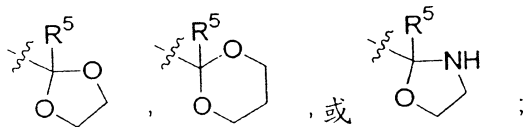


5

Z 為 H ;

J 為 CH 或 N ;

X 為



10

R⁵ 為 -C₍₁₋₃₎烷基、-CH₂NA³A⁴ 或 -CH₂OR^a ;

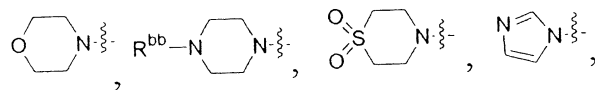
其中 :

A³ 為 -CH₃ ;

A⁴ 為 -COCH₃ 或 -CH₃ ;

15

或者，A³ 與 A⁴ 可共同形成選自下列之含氮雜環 :



與 吡咯 ;

R^a 為 H 或 -C₍₁₋₄₎烷基 ;

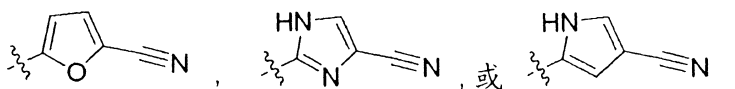
20

R^{bb} 為 -C₍₁₋₄₎烷基 或 -COCH₃ ;

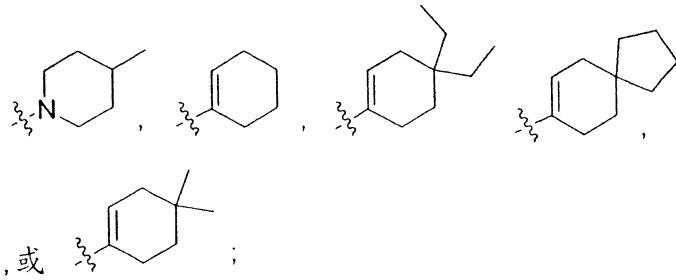
及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

本發明另一項具體實施例中，

W 為



R² 為

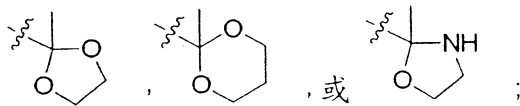


5

Z 為 H ;

J 為 CH 或 N ;

X 為

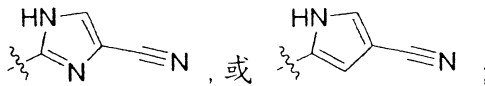


10

及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

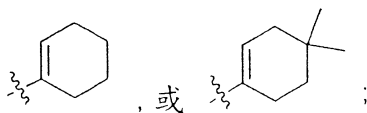
本發明另一項具體實施例中，

W 為



15

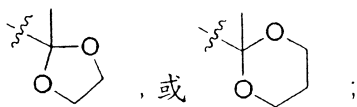
R² 為



Z 為 H ;

J 為 CH 或 N ;

X 為

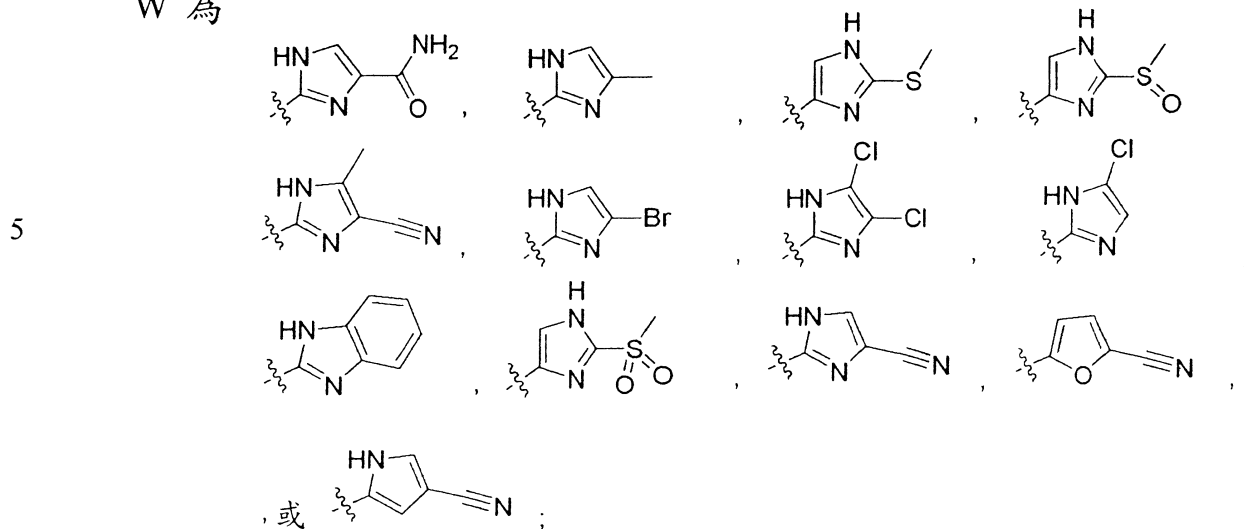


20

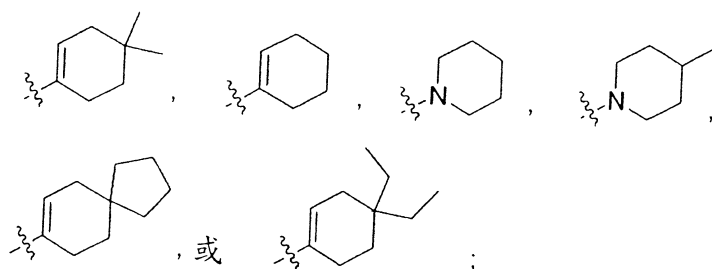
及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

本發明另一項具體實施例中，

W 為

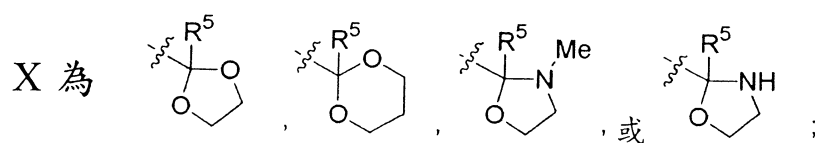


10 R² 為



Z 為 H ;

J 為 CH 或 N ;



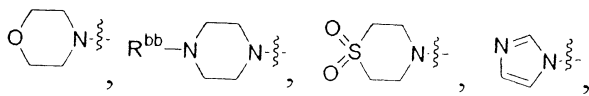
R⁵ 為 -C₍₁₋₃₎烷基、-CH₂NA³A⁴ 或 -CH₂OR^a ;

其中：

A³ 為 -CH₃ ;

A⁴ 為 -COCH₃ 或 -CH₃ ;

或者，A³ 與 A⁴ 可共同形成選自下列之含氮雜環：



與 ;

R^a 為 H 或 $-C_{(1-4)}$ 烷基；

5 R^{bb} 為 $-C_{(1-4)}$ 烷基或 $-\text{COCH}_3$ ；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

本發明另一項具體實施例包括實例編號 1、2、3、4、5 及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽，與其任何組合。

10 本發明亦有關於抑制哺乳動物之蛋白質酪胺酸激酶活性之方法，其係投與醫療有效量之至少一種式 I 化合物。較佳酪胺酸激酶為 c-fms。

15 本發明應包括所有式 I 化合物之對映異構型、非對映異構型及互變異構型及其消旋混合物。此外，有些由式 I 代表之化合物可能為前藥，亦即為具有優越傳送能力且醫療價值相當於作用藥物之作用藥物之衍生物。前藥可經活體內酵素或化學過程轉化成活性藥物。

I. 定義

20 名詞"烷基"係指至多 12 個碳原子(較佳為至多 6 個碳原子)之直鏈或分支鏈基團，除非另有說明，且包括(但不限於)：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、庚基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一碳烷基與十二碳

烷基。

名詞"環烷基"係指由 3 至 8 個碳原子組成之飽和或部份不飽和環。環上可視需要出現至多 4 個烷基取代基。其實例包括環丙基、1,1-二甲基環丁基、1,2,3-三甲基環戊基、
5 環己基、環戊烯基、環己烯基與 4,4-二甲基環己烯基。

名詞"烷基胺基"係指具有一個烷基取代基之胺基，其中胺基為與其餘分子之附接點。

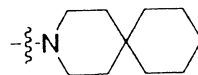
名詞"烷氧基"係指與氧原子鍵結之至多 12 個碳原子之直鏈或分支鏈基團，除非另有說明。其實例包括甲氧基、
10 乙氧基、丙氧基、異丙氧基與丁氧基。

名詞"經螺環取代之環烯基"係指一對環烷基環共用一個碳原子且其中至少一個環為部份不飽和，例如：



15

名詞"經螺環取代之雜環基"係指共用一個碳原子之雜環基與環烷基環，例如：



20

II. 醫療用途

式 I 化合物代表蛋白質酪胺酸激酶(如:c-fms)之新穎強力抑制劑，適用於預防與治療因此等激酶之作用所引起之

疾病。

本發明亦提供一種抑制蛋白質酪胺酸激酶之方法，其包括由蛋白質酪胺酸激酶與有效抑制量之至少一種式 I 化合物接觸。較佳酪胺酸激酶為 c-fms。本發明化合物亦為 FLT3 酪胺酸激酶活性之抑制劑。抑制蛋白質酪胺酸激酶一項具體實施例中，係組合至少一種式 I 化合物與已知之酪胺酸激酶抑制劑。

本發明多種不同具體實施例中，受式 I 化合物抑制之蛋白質酪胺酸激酶位於細胞中、哺乳動物中或試管內。若為哺乳動物(包括人類)時，係投與醫療有效量之至少一種式 I 化合物之醫藥上可接受之型式。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物(包括人類)之癌症之方法，其係投與醫療有效量之至少一種式 I 化合物之醫藥上可接受之組合物。癌症實例包括(但不限於)：急性骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病、卵巢癌、子宮癌、攝護腺癌、肺癌、乳癌、結腸癌、胃癌及毛狀細胞白血病。本發明亦提供治療某些癌變前損傷之方法，包括脊椎纖維變性。本發明一項具體實施例中，可組合投與有效量之至少一種式 I 化合物與有效量之化療劑。

本發明進一步提供一種治療與預防癌症轉移之方法，包括(但不限於)：卵巢癌、子宮癌、攝護腺癌、肺癌、乳癌、結腸癌、胃癌與毛狀細胞白血病。

本發明進一步提供一種治療骨質疏鬆症、帕哲氏症(Paget's disease)與其他由骨再吸收作用所媒介罹患之疾病

之方法，包括類風濕關節炎與其他發炎性關節炎型式、骨關節炎、人工支架衰敗、溶骨性肉瘤、骨髓瘤與經常發生在癌症，包括(但不限於)：乳癌、攝護腺癌與結腸癌之轉移至骨頭之腫瘤。

5 本發明亦進一步提供一種治療疼痛之方法，特定言之因腫瘤轉移或骨關節炎引起之骨骼疼痛及內臟、發炎與神經性疼痛。

10 本發明亦提供一種治療哺乳動物(包括人類)之心血管、發炎與自體免疫疾病之方法，其係投與醫療有效量至少一種式 I 化合物之醫藥上可接受之型式。具有發炎成份之疾病實例包括腎小求腎炎、發炎性腸部疾病、人工支架衰敗、結節病、充血性阻塞性肺病、自發性肺纖維變性、氣喘、胰炎、HIV 感染、乾癬、糖尿病、與腫瘤相關之血管分佈形成作用、與老化相關之黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、術後再狹窄、精神分裂症或阿茲海默氏癡呆症。此
15 等疾病可使用本發明有效治療。其他可有效治療之疾病包括(但不限於)：動脈粥樣硬化與心臟肥大。

20 本發明化合物亦可治療自體免疫疾病，如：全身性紅斑狼瘡、類風濕關節炎、與其他型式之發炎性關節炎、乾癬、索忍氏症候群(Sjogren's syndrome)、多發性硬化、或葡萄膜炎。

 本文所使用名詞"醫療有效量"係指活性化合物或藥劑之用量可在研究者、獸醫、醫師或其他臨床專家所探討之組織系統、動物或人體中誘發生物或醫學反應之用量，該

反應包括減輕、預防、或延緩所處理病症或疾病之症狀發
作或發展。

5 當作為蛋白質酪胺酸激酶抑制劑使用時，本發明化合物
之投藥有效量可在約 0.5 毫克至約 10 克之劑量範圍內，
較佳為約 0.5 毫克至約 5 克之範圍內，呈單一劑量或在一天
內分成小劑量下投與。投藥劑量將受如：投藥途徑、接受
者之健康、體重與年齡、治療頻率及同時進行且不相關之
治療法等因素影響。

10 習此相關技藝之人士亦咸了解，本發明化合物或醫藥
組合物之醫療有效劑量將隨所需效應變化。因此，最適當
投藥劑量很容易由習此相關技藝之人士決定，且將隨所使
用之特定化合物、投藥模式、製劑強度與疾病發展等變化。
此外，與接受治療之特定個體相關之因素(包括個體年齡、
15 體重、飲食與投藥時間)將導致需要調整劑量至適當醫療程
度。因此如上述劑量係平均病例之實例。個別例子當然可
能需要較高或較低範圍才有利且均在本發明範圍內。

20 式 I 化合物可調配成醫藥組合物，其包含任何已知之醫
藥上可接受之載劑。載劑實例包括(但不限於)：任何合適溶
劑、勻散介質、包衣、抗細菌與抗真菌劑與等張性劑。亦
可作為調配物成份之賦形劑實例包括填料、結合劑、崩解
劑與潤滑劑。

式 I 化合物之醫藥上可接受之鹽包括由無機或有機酸
或鹼形成之常見無毒性鹽類或四級銨鹽。此等酸加成鹽類
實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬

酸鹽、樟腦酸鹽、十二烷基硫酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、
乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、特戊酸
鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽與酒石酸鹽。鹼鹽類包括
銨鹽、鹼金屬鹽，如：鈉與鉀鹽類、鹼土金屬鹽類，如：
5 鈣與鎂鹽類，與有機鹼類形成之鹽類，如：二環己基胺基
鹽類，及與胺基酸(如：精胺酸)形成之鹽類。此外，含鹼性
氮基團可經例如：烷基鹵化物四級化。

本發明醫藥組合物可依可達成其所需目的之任何方式
投藥。投藥法實例包括非經腸式、皮下、靜脈內、肌內、
10 腹膜內、穿皮式、頰內或眼睛途徑。或者或同時，可經口
服途徑投藥。適合非經腸式投藥之調配物包括呈水溶性型
式之活性化合物(例如：水溶性鹽類)之水溶液，酸性溶液、
鹼性溶液、右旋糖-水溶液、等張性碳水化合物溶液及環糊
精包埋複合物。

15 本發明亦包括一種製造醫藥組合物之方法，其包括混
合醫藥上可接受之載劑與任何本發明化合物。此外，本發
明包括由醫藥上可接受之載劑與任何本發明化合物混合製
成之醫藥組合物。本文所採用名詞"組合物"包括包含指定含
量之指定成份之產物，及由指定成份依指定含量組合後，
20 直接或間接形成之產物。

多晶型與溶劑合物

此外，本發明化合物可具有一種或多種多晶型或非晶
型，因此包括在本發明範圍內。此外，該等化合物可形成

溶劑合物，例如：與水(亦即水合物)或常用之有機溶劑形成溶劑合物。本文所採用名詞"溶合物"指本發明化合物與一個或多個溶劑分子之物理性結合。此物理性結合涉及不同程度之離子與共價鍵結，包括氫鍵。有時候，可單離出溶劑

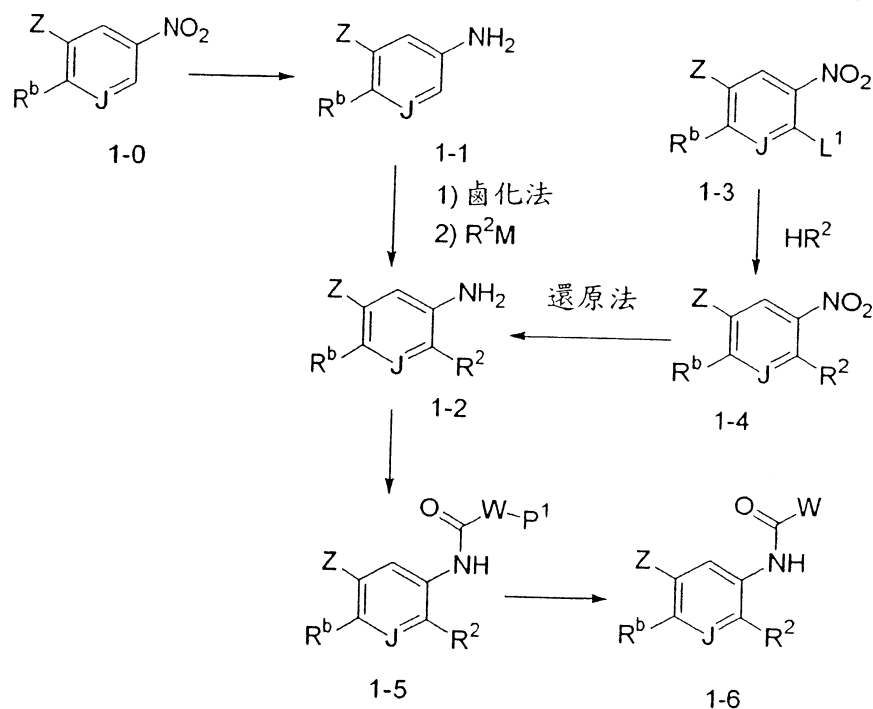
5 合物，例如：當結晶之晶格中包含一個或多個溶劑分子時。名詞"溶劑合物"意指同時包含溶液相與可單離之溶合物。合適溶劑合物之不設限實例包括乙醇化物、甲醇化物，等等。

本發明範圍內包括本發明化合物之溶劑合物。因此，本發明之治療方法中，名詞"投藥"應包括使用本發明化合物或其溶劑合物治療、緩解或預防本文所說明症狀、病變或

10 疾病，雖然本文中未明確說明，但顯然包括在本發明範圍內。

製法

反應圖 1



反應圖 1 說明製備式 I 中 R^b 為 X 之化合物(當 X 來自起始物或依稍後說明之反應圖製備時)或式 1-6 中 R^b 為脫離基(較佳為溴、氯、或氟)之化合物之一般方法，該等化合物適用為稍後說明之反應圖之中間物。為了說明此反應圖之方法，以式中 J 為 CH 之化合物限定試劑及條件。習此相關技藝之人士咸了解，當 J 為 N 時，可能需要稍微修改反應條件及較佳試劑。

式 1-1 胺類可自商品取得，或可由式 1-0 硝基化合物使用標準合成方法還原(參見”有機化學還原法(Reductions in Organic Chemistry), M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984)。較佳條件為使用鈀觸媒，於合適溶劑(如：甲醇或乙醇)中進行之催化性氫化反應。若 R^b 為鹵素且無法取得式 1-1 之胺時，可使用鐵或鋅，於合適溶劑(如：乙酸)中，或使用鐵及氯化銨，於乙醇及水中還原硝基。

式 1-2 中 R^2 為環烷基之化合物可由式 1-1 胺基化合物經鄰位鹵化反應，較佳為溴化反應後，由鹵化中間物與二羥硼酸或二羥硼酸酯(鈴木反應(Suzuki reactions)，其中 R^2M 為 $R^2B(OH)_2$ 或二羥硼酸酯，參見 N. Miyaura 與 A. Suzuki 之 Chem. Rev., 95:2457(1995)；A. Suzuki 之”金屬催化之偶合反應(Metal-Catalyzed Coupling Reactions), F. Deiderich, P. Stang 編輯., Wiley-VCH, Weinheim(1988))或錫試劑(史迪爾反應(Stille reactions)，其中 R^2M 為 $R^2Sn(烷基)_3$ ，參見 J. K. Stille 之 Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25 : 508-524(1986))進行金屬催化之偶合反應。當 R^b 為 Br 時，可引進碘，使其比

溴更優先於金屬催化之偶合反應中反應(當 J 為 CH 時，此反應可自商品取得)。1-1 之溴化反應之較佳條件為使用 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)，於合適溶劑(如：N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)或乙腈)中進行。金屬催化之偶合反應(較佳為鈴木反應)可依據標準方法進行，較佳係在鈀觸媒之存在下，如：肆(三苯基膦)鈀(0)(Pd(PPh₃)₄)之存在下，於鹼水溶液(如：Na₂CO₃ 水溶液)中，於合適溶劑(如：甲苯、乙醇、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷(DME)或 DMF)中進行。

式 1-2 中 R² 為環烷基胺基(例如：哌啶基)之化合物製法可由式 1-3 中硝基已經環烷基胺(R²H，例如：哌啶)活化之化合物之脫離基(較佳為氟或氯)，於合適鹼(如：K₂CO₃、N,N-二異丙基乙基胺(DIEA)或 Net₃)之存在下進行親核性芳香系取代反應，產生化合物 1-4，然後如上述還原硝基。

式 1-2 化合物之胺基再與雜環酸 P¹-WCOOH(或其相應鹽 P¹-WCOOM²，其中 M² 為 Li、Na 或 K)(其中 P¹ 為可視需要選用之保護基(例如：2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)，如：當 W 為咪唑、三唑、吡咯或苯并咪唑時)或其中 P¹ 不存在，如：當 W 為咪唑時)偶合。(有關 W 之保護基列表可參見 Theodora W. Greene 與 Peter G. M. Wuts 之”有機合成法之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons, Inc., NY(1991))。該偶合反應可依據形成醯胺鍵之標準方法進行(參見 M. Bodansky 與 A. Bodansky 之”肽合成操作法(The Practice of Peptide), Synthesis, Springer-Verlag, NY(1984))或與醯基氯 P¹-WCOC1 或活化酯

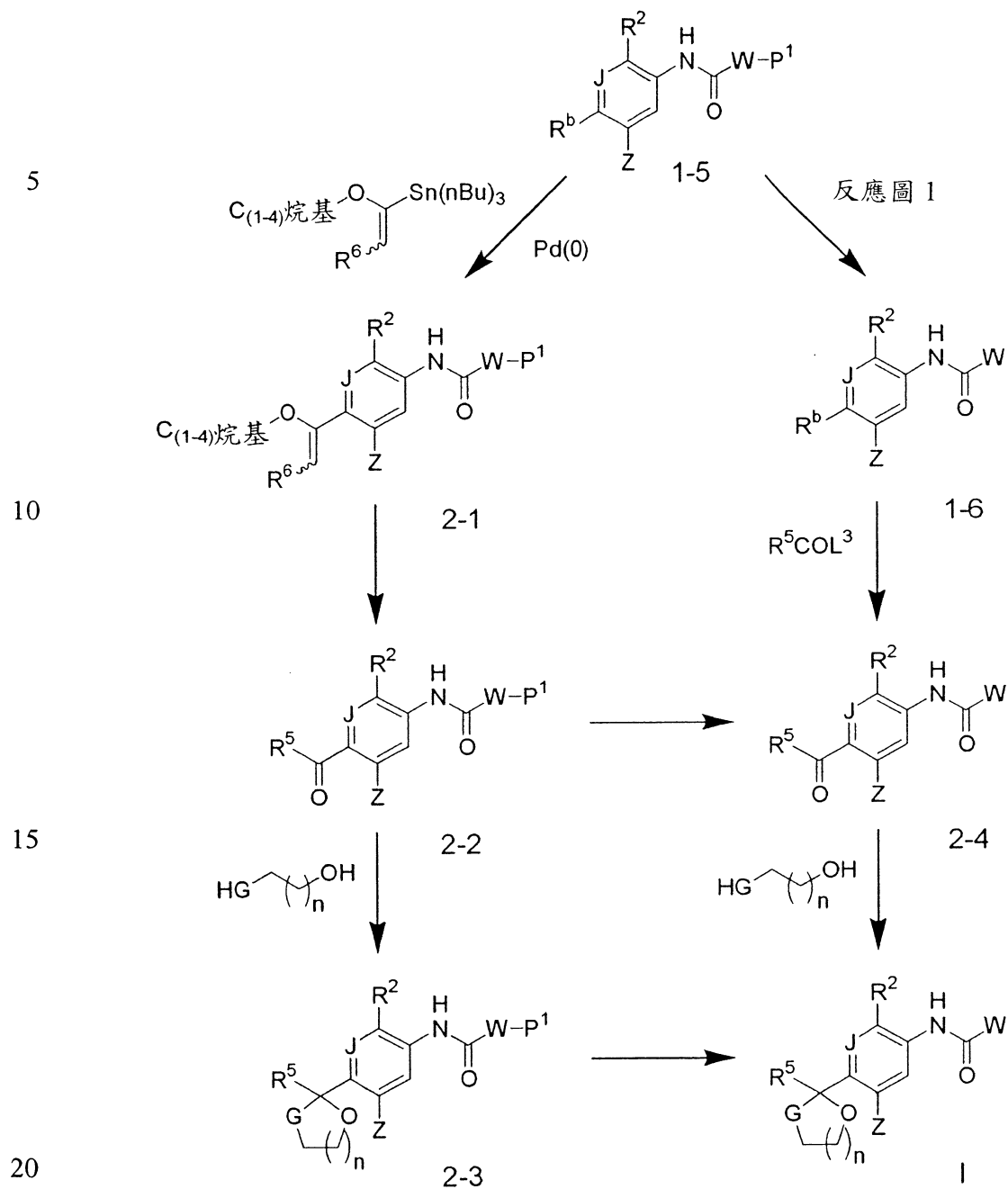
P^1 -WCO₂R^q(其中 R^q 為脫離基，如：五氟苯基或 N-琥珀醯亞胺)反應，形成式 1-5 化合物。與 P^1 -WCOOH 或 P^1 -WCOOM² 進行偶合反應之較佳條件為：當 W 為咪喃(沒有可視需要選用之保護基 P¹)時，由草醯氯於二氯甲烷(DCM)中，使用 DMF 為觸媒進行反應，形成醯基氯 WCOC1，然後於三烷基胺(如：N,N-二異丙基乙基胺(DIEA))之存在下進行偶合反應；當 W 為吡咯(沒有可視需要選用之保護基 P¹)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)與 1-羥基苯并三唑(HOBt)時；及當 W 為咪唑、吡咯或苯并咪唑(出現可視需要選用之保護基 P¹)時，較佳條件為溴三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽(PyBroP)與 DIEA，於如：DCM 或 DMF 之溶劑中進行。

當式 1-5 化合物中之 W 包含如上述可視需要選用之保護基 P¹ 時，可於此時脫除，產生式 1-6 化合物。例如：當 W 為使用 SEM 基團保護氮之咪唑時，該 SEM 基團可使用酸性試劑，如：三氟乙酸(TFA)或氟離子來源(如：四丁基銨化氟(TBAF))脫除(參見如上述 Greene 與 Wuts 之文獻)。

最後咸了解，式 I 化合物(亦即式 1-6 中 R^b 為 X 之化合物)可進一步衍化。進一步衍化反應之實例包括(但不限於)：當式 I 化合物包含羧基時，此基團可於酸性或鹼性條件下水解成醯胺或酸；當式 I 化合物包含酯時，該酯可水解成酸，該酸可依上述形成醯胺鍵之方法轉化成醯胺。醯胺可依庫迪斯(Curtius)或史密特(Schmidt)反應法轉化成胺(參見 *Angew.Chemie Int. Ed.*, 44(33), 5188-5240,(2005))或可還

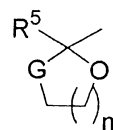
原氰基形成胺(Synthesis, 12, 995-6,(1988)與 Chem. Pharm. Bull., 38(8),2097-101,(1990))。酸可還原成醇，醇可氧化成醛與酮。羧酸在氰基之存在下之較佳還原條件包括氫硼化鈉與氯甲酸乙酯，於四氫呋喃(THF)中進行；且醇氧化法可使用
5 迪斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)試劑進行(Adv. Syn. Catalysis, 346, 111-124(2004))。醛與酮可與一級或二級胺，於還原劑(如：三乙醯氧基氫硼化鈉)之存在下(參見 J. Org. Chem., 61, 3849-3862,(1996))，進行還原性胺化反應，產生胺。烯烴可經催化性氫化反應還原。當式 I 化合物
10 包含硫化物時，不論無環或環狀，該硫化物均可進一步氧化成相應亞碲或碲。亞碲製法可使用適當氧化劑(如：一當量間氯過苯甲酸(MCPBA))氧化或使用 NaIO_4 處理(參見例如：J. Med. Chem., 46：4676-86(2003))，且碲製法可使用 2 當量 MCPBA 製得或使用 4-甲基嗎啉 N-氧化物與觸媒量四
15 氧化鐵處理(參見例如：PCT 申請案 WO 01/47919)。此外，亞碲與碲均可分別使用一當量及 2 當量 H_2O_2 ，於異丙醇鈦(IV)之存在下製備(參見例如：J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1039-1051(2002))。

反應圖 2



反應圖 2 說明式 I 中 X 為

且 G 為 O(其中 n 為 1-2)或 NR^a (其中 n 為 1)之化合物合成法。



為了說明此反應圖中之合成法，以式中 J 為 CH 之受質限定其試劑與條件。咸了解，當 J 為 N 時，可採用類似合成法稍微修改後進行。

5 起始化合物 1-5(R^b 為 Br)係依反應圖 1 之說明進行。若出現可視需要選用之保護基 P^1 時，此時可依反應圖 1 之說明脫除，產生化合物 1-6，其亦可作為此合成順序之起始物。

10 溴化物 1-5 可經史迪爾偶合反應，使用烷氧基乙烯基錫試劑(其中 R^6 為 H、 C_{1-5} 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 NA^3A^4 、 $CH_2NA^3A^4$ 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $CH_2SO_2C_{(1-4)}$ 烷基)，依所示反應(參見例如：J. Org. Chem., 48: 1559-60(1983))，產生化合物 2-1。該化合物 2-1 中乙烯基烷基醚基團($C_{(1-4)}$ 烷基 $OC=CH(R^6)-$)可經酸性試劑(如：三氟乙酸或乙酸)水解，產生酮 2-2(其中 $=CH-R^6$ 轉呈 $-R^5$)。可視需要選用之保護基 P^1 若對水解條件安定時，亦可於此時脫除，產生 2-4，如反應
15 圖 1 所示。

20 或者，2-4 可直接由 1-6 與有機鋰中間物(依反應圖 4 轉化 1-6 形成 4-1 之方法衍化)，使用適當親電子物 R^5COL^3 ，如：醯基氯(其中 L^3 為 Cl；參見例如：J. Med. Chem., 48, 3930-34(2005)) 或溫瑞伯 (Weinreb) 醯胺(其中 L^3 為 $N(OMe)Me$ ；參見例如：Bioorg. Med. Chem. Lett., 14(2): 455-8(2004))反應製備。

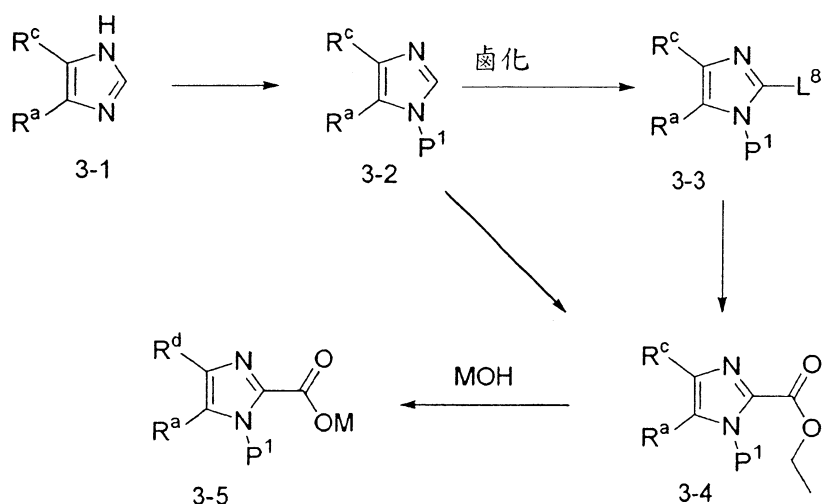
酮 2-4 可轉化成式 I 之 5-或 6-員環縮酮，其中 G 為 O 及 n 為 1-2(參見”有機合成法之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), T. H. Greene and Peter G. M. Wuts, John

Wiley and Sons, NY(1991))或轉化成式 I 之 5-員環胺基醛，其中 G 為 NR^a 且 n 為 1(參見 Bergmann, E. D., Chem. Rev., 309-352(1953)及 Gosain. R. 等人之 Tetrahedron Lett., 40, 6673-6(1999))。5-或 6-員環縮酮(G 為 O)係由 1,2-乙二醇(其中 n 為 1)或 1,3-丙二醇(其中 n 為 2)，使用適當酸觸媒，較佳為對甲苯磺酸，於無水溶劑中，較佳為苯或甲苯中合成。

同樣地，視需要保護之化合物 2-2，當所選擇之 P^1 對形成縮酮-與胺基醛之條件安定時，亦可如上述轉化成縮酮或胺基醛 2-3，然後如反應圖 1 所述脫除保護基，產生式 I 化合物。

咸了解，此反應圖中化合物之官能基可依反應圖 1 所示進一步衍化。

反應圖 3



反應圖 3 說明製備式 3-5 中 R^a 為 H 或 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基，與 R^d 為 H、烷基、-CN 或 $-\text{CONH}_2$ 之 2-咪唑羧酸酯之途徑，其

係作為合成式 I 中 W 為咪唑之化合物之中間物。

式 3-1 中 R^a 為 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基，與 R^c 為 H、 $C_{(1-4)}$ 烷基或 -CN 之化合物可自商品取得或若其中 R^c 為 -CN 時，可由自商品取得之醛(3-1，其中 R^c 為 CHO)與羥基胺反應後，使用合適試劑(如：磷醯氯或乙酸酐)脫水(Synthesis, 677, 2003)。式 3-1 咪唑使用合適基團(P^1)，如：甲氧基甲基胺(MOM)，或較佳為 SEM 基團保護，產生式 3-2 化合物(參見 Theodora W. Greene 與 Peter G.M. Wuts 之”有機合成法之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)”，John Wiley and Sons, Inc., NY(1991))。

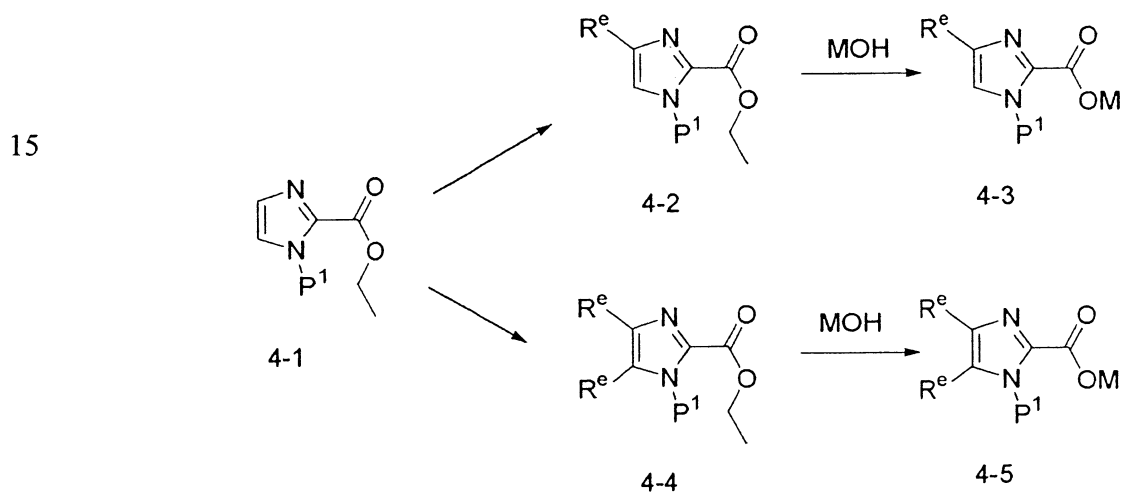
式 3-2 中 R^c 為 -CN 之咪唑使用合適試劑(如：N-溴琥珀醯亞胺或 N-碘琥珀醯亞胺)，於親電子條件下，於溶劑(如：DCM 或 CH_3CN)中，或於自由基條件下，於引發劑(如：偶氮雙(異丁腈)(ABN))之存在下，於溶劑如： CCl_4 中鹵化，產生式 3-3 中 L^8 為脫離基(較佳為溴或碘)之化合物。式 3-3 化合物上之鹵素-鎂交換反應產生有機鎂物質，其再與合適親電子物反應，產生式 3-4 化合物。鹵素-鎂交換反應之較佳條件為使用烷基-鎂試劑，較佳為異丙基鎂化氯，於合適溶劑(如：THF)中，於 $-78^\circ C$ 至 $0^\circ C$ 之溫度間反應。較佳親電子物為氯甲酸乙酯或氰基甲酸乙酯。氰基咪唑上鹵素-鎂交換作用實例可參見 J. Org. Chem. 65, 4618 ,(2000)。

式 3-2 中 R^c 不為 -CN 之化合物可使用合適鹼(如：烷基鋰)脫除質子，直接轉化成式 3-4 咪唑，然後與如上述有機鎂物質說明之親電子物反應。較佳條件為使用正丁基鋰，

於 THF 中，於 -78°C 下，處理咪唑，所得有機鋰物質再經氯甲酸乙酯中止反應(例如：參見 Tetrahedron Lett., 29, 3411-3414,(1988))。

式 3-4 酯可再使用一當量金屬氫氧化物(MOH)水溶液，較佳為氫氧化鉀水溶液，於合適溶劑(如：乙醇或甲醇)中，水解成式 3-5 羧酸(M 為 H)或羧酸鹽類(M 為 Li、Na 或 K)。式 3-5 中 R^d 為 $-\text{CONH}_2$ 之化合物合成法係先由式 3-4 中 R^c 為 $-\text{CN}$ 之化合物使用適當烷醇鹽(如：乙醇鉀)處理，轉化氰基形成亞胺酸酯基團(比諾反應(Pinner reaction))，然後使用 2 當量金屬氫氧化物水溶液同時水解酯與亞胺酸酯基團。

反應圖 4



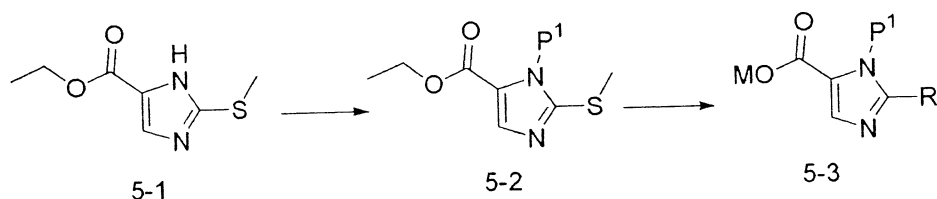
反應圖 4 說明合成式 4-3 或 4-5 中 R^6 為氯或溴，且 M 為 H、Li、K 或 Na 之 2-咪唑羧酸鹽之途徑，其係作為合成式 I 中 W 為咪唑之化合物之中間物。

式 4-1 化合物製法係先由自商品取得之咪唑羧酸乙

酯，依據反應圖 8 所示方法保護，較佳為使用 SEM 基團。

式 4-2 化合物製法係由式 4-1 化合物與一當量適當鹵化劑(如：NBS 或 NCS)，於合適溶劑(如：CH₃CN、DCM 或 DMF)中，於 25°C 下反應。式 4-4 化合物製法係由式 4-1 化合物與 2 當量適當鹵化劑(如：NBS 或 NCS)，於合適溶劑(如：CH₃CN 或 DMF)中，於 30°C 至 80°C 溫度間反應。式 4-3 與 4-5 咪唑製法則由各酯依反應圖 3 說明之方法水解製得。

10 反應圖 5



15 反應圖 5 說明一種製備式 5-3 中 R^f 為 -SCH₃、-SOCH₃ 或 -SO₂CH₃，M 為 H、Li、K 或 Na 之咪唑之方法，其係作為合成式 I 中 W 為咪唑之化合物之中間物。

20 依據反應圖 3 說明之方法保護咪唑 5-1(WO 1996011932)，較佳為使用 SEM 保護基，產生式 5-2 化合物。依據反應圖 3 之方法水解酯，產生式 5-3 中 R^f 為 -SCH₃ 之化合物。式 5-2 之 2-甲基硫代咪唑經一當量適當氧化劑氧化後，依據反應圖 3 之方法水解酯，產生式 5-3 中 R^f 為 -SOCH₃ 之化合物。使用 2 當量適當氧化劑氧化後，依據反應圖 3 之方法水解酯，產生式 5-3 中 R^f 為 -SO₂CH₃ 之化合物。較佳

氧化劑為含 MCPBA 之 DCM。有關硫化物形成亞砷及砷之轉化反應示於反應圖 1。

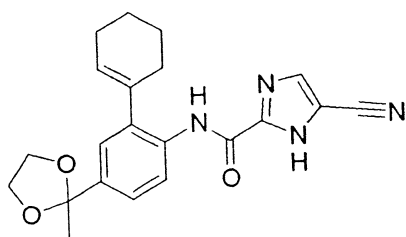
【實施方式】

5 下列實例僅供範例，未以任何方式限制本發明。

實例 1

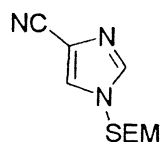
5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苯基]-醯胺

10



a) 1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-腈

15



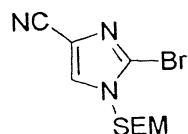
20

在燒瓶中添加咪唑-4-腈(0.50 克, 5.2 毫莫耳)(Synthesis, 677,2003)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(SEMC1)(0.95 毫升, 5.3 毫莫耳)、 K_2CO_3 (1.40 克, 10.4 毫莫耳)與丙酮(5 毫升), 於室溫下攪拌 10 小時。混合物經 EtOAc(20 毫升)稀釋, 以水(20 毫升)、鹽水(20 毫升)洗滌, 有機層經硫酸鎂脫水。自 20-g 固相萃取(SPE)卡管(矽石)中, 使用 30%EtOAc/己烷溶離粗產物, 產生 0.80 克(70%)標題化合物之無色油狀

物。質譜(CI(CH₄), m/z): 計算值 C₁₀H₁₇N₃OSi, 224.1(M+H), 實測值 224.1。

b) 2-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-腈

5



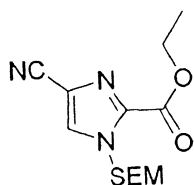
10

在含 1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-腈 (0.70 克, 3.1 毫莫耳)(依前述步驟製備)之 CCl₄(10 毫升)溶液中添加 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)(0.61 克, 3.4 毫莫耳)與偶氮雙(異丁腈)(AIBN)(觸媒量), 混合物於 60°C 下加熱 4 小時。反應經 EtOAc(30 毫升)稀釋, 以 NaHCO₃(2 x 30 毫升)、鹽水(30 毫升)洗滌, 有機層經硫酸鈉脫水後, 濃縮。自 20-g SPE 卡管(矽石)中, 使用 30%EtOAc/己烷溶離標題化合物, 產生 0.73 克(77%)黃色固體。質譜(CI(CH₄), m/z): 計算值 C₁₀H₁₆BrN₃OSi, 302.0/304.0(M+H), 實測值 302.1/304.1。

15

c) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯

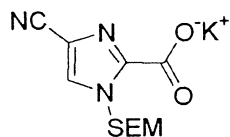
20



在 -40°C 之含 2-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-腈(0.55 克, 1.8 毫莫耳)(依前述步驟製備)之四氫呋

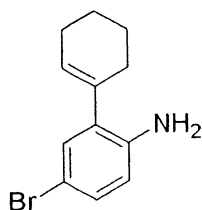
喃(THF)溶液(6 毫升)中滴加含 2M i-PrMgCl 之 THF(1 毫升)溶液。於-40°C 下攪拌反應 10 分鐘後，冷卻至-78°C，添加氰基甲酸乙酯(0.30 克，3.0 毫莫耳)。使反應回升室溫，攪拌 1 小時。以飽和 NH₄Cl 水溶液中止反應，以 EtOAc(20 毫升)稀釋，以鹽水(2 x 20 毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水後，濃縮。自 20-g SPE 卡管(矽石)中，使用 30%EtOAc/己烷溶離標題化合物，產生 0.40 克(74%)無色油狀物。質譜(ESI, m/z):計算值 C₁₃H₂₁N₃O₃Si，296.1(M+H)，實測值 296.1。

d) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀鹽



在含 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.40 克，1.3 毫莫耳)(依前述步驟製備)之乙醇(3 毫升)溶液中添加 6M KOH 溶液(0.2 毫升，1.2 毫莫耳)，攪拌反應 10 分鐘後，濃縮，產生 0.40 克(100 %)標題化合物之黃色固體。¹H-NMR(CD₃OD; 400 MHz)δ7.98(s, 1H), 5.92(s, 2H), 3.62(m, 2H), 0.94(m, 2H), 0.00(s, 9H)。質譜(ESI-neg, m/z):計算值 C₁₁H₁₆KN₃O₃Si，266.1(M-K)，實測值 266.0。

e) 4-溴-2-環己-1-烯基-苯基胺



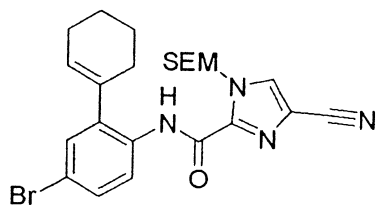
5 在含 4-溴-2-環己-1-烯基-苯基胺(2.00 克, 6.71 毫莫耳)、2-環己-1-烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環(1.40 克, 6.71 毫莫耳)與 Pd(PPh₃)₄(388 毫克, 0.336 毫莫耳)之 40 毫升 1,4-二噁烷溶液中添加 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液(26.8 毫升, 53.7 毫莫耳)。於氫氣與 80°C 下攪拌 5 小時後, 反應冷卻至室溫。

10 混合物經 EtOAc(100 毫升)處理, 以 H₂O(3 x 30 毫升)與鹽水(20 毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水與真空濃縮。殘質經矽膠急驟層析法純化(10-20%EtOAc/己烷), 產生 1.47 克(87%)標題化合物之淺褐色油狀物。質譜(ESI, m/z): 計算值 C₁₂H₁₄BrN, 252.0(M+H), 實測值 252.0。

15

f) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(4-溴-2-環己-1-烯基-苯基)-醯胺

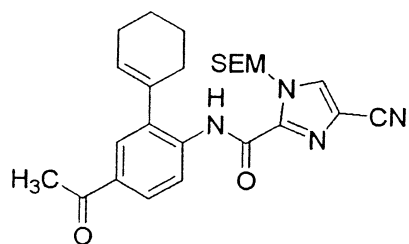
20



在含 4-溴-2-環己-1-烯基-苯基胺(依前述步驟製備, 1.23 克, 4.88 毫莫耳)、4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀(依實例 1 步驟(d)製備, 1.49 克, 4.88

毫莫耳)與 PyBroP(2.27 克, 4.88 毫莫耳)之 25 毫升 DMF 混合物中添加 N,N-二異丙基乙基胺(DIEA)(2.55 毫升, 14.6 毫莫耳)。於室溫下攪拌 16 小時, 混合物經 100 毫升 EtOAc 處理, 以 H₂O(2 x 30 毫升)、鹽水(30 毫升)洗滌, 經硫酸鈉脫水。有機層蒸發, 殘質經矽膠急驟層析法純化(5-10 % EtOAc/己烷), 產生 2.21 克(90%)標題化合物之白色固體。¹H-NMR(CDCl₃; 400 MHz): δ9.70(s, 1H), 8.26(d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.78(s, 1H), 7.36(dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.31(d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.94(s, 2H), 5.86(m, 1H), 3.66(t, 2H, J = 8.3 Hz), 2.19-2.33(m, 4H), 1.75-1.88(m, 4H), 0.97 (t, 2H, J=8.3Hz), 0.00(s, 9H)。

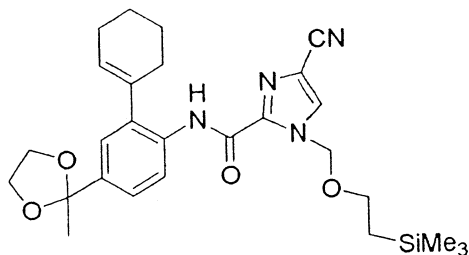
g) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(4-乙醯基-2-環己-1-烯基-苯基)-醯胺



取含 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(4-溴-2-環己-1-烯基-苯基)-醯胺(依前述步驟製備, 100 毫克, 0.199 毫莫耳)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷酸鹽(86.3 毫克, 0.239 毫莫耳)與 Pd(PPh₃)₂Cl₂(10.5 毫克, 0.0149 毫莫耳)之 2 毫升 1,4-二噁烷混合物於 90°C 與氫氣下

攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，以 EtOAc(40 毫升)處理反應，以 15%檸檬酸水溶液(2 x 10 毫升)、H₂O(10 毫升)與鹽水(10 毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水與真空濃縮。殘質經矽膠急驟層析法純化(10-20%EtOAc/己烷)，產生 80.1 毫克(86%)標題化合物之淺褐色油狀物。質譜(ESI, m/z)：計算值 C₂₅H₃₂N₄O₃Si, 465.2(M+H)，實測值 465.1。

h) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸
[2-環己-1-烯基-4-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苯基]-醯
胺



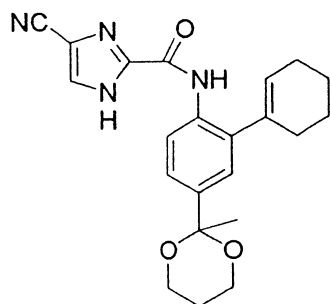
取含 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(4-乙醯基-2-環己-1-烯基-苯基)-醯胺(依前述步驟製備，135 毫克，0.290 毫莫耳)、乙二醇(363 毫克，5.80 毫莫耳)與觸媒量對甲苯磺酸(PTSA)之 21 毫升苯溶液於迪恩-史達克條件(Dean-Stark conditions)下回流 4 小時。以 EtOAc(25 毫升)稀釋反應，以水(3x20 毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水與真空濃縮。殘質經製備性 TLC 純化(10%MeOH-CHCl₃)，產生 100 毫克(68%)標題化合物之白色固體。質譜(ESI, m/z)：計算值 C₂₇H₃₆N₄O₄Si, 509.2(M+H)，實測值 509.0。

i) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苯基]-醯胺

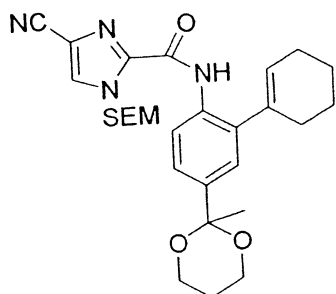
在含 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苯基]-醯胺(依前述步驟製備，45 毫克，0.088 毫莫耳)之 3 毫升 THF 溶液中添加四丁基銨化氟(TBAF)(69 毫克，0.264 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應 14 小時，此時溫度回升至 60°C 15 分鐘後，以 EtOAc(25 毫升)稀釋，以水(3 x 25 毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水與真空濃縮。殘質使用製備性 TLC 純化(10%MeOH-CHCl₃)，產生 31 毫克(93 %)標題化合物之白色固體。¹H-NMR(CDCl₃; 400 MHz)：(9.76(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.97(d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.33(dd, 1H, J=8.3, 2.0 Hz), 7.21(s, 1H, J = 2.0 Hz), 5.77(s, 1H), 3.98(m, 2H), 3.72(m, 2H), 2.20- 2.15(m, 4H), 1.75 - 1.66(m, 4H), 1.56(s, 3H)。質譜(ESI, m/z)：計算值 C₂₁H₂₂N₄O₃，379.1(M+H)，實測值 379.1。

實例 2

4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苯基]-醯胺



- a) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸
[2-環己-1-烯基-4-(2-甲基-[1,3]二噁烷-2-基)-苯基]-醯胺



5

標題化合物係由 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲
基)-1H-咪唑-2-羧酸(4-乙醯基-2-環己-1-烯基-苯基)-醯胺(依
實例 1 步驟(h)製備，0.58 毫莫耳)、1,3-丙二醇(882 毫克，
11.6 毫莫耳)與觸媒量 PTSA，依據實例 1 步驟(h)之方法製
備(147 毫克，49%)。質譜(ESI, m/z): 計算值 $C_{28}H_{38}N_4O_4Si$ ，
523.2(M+H)，實測值 523.3。

10

- b) 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲基-[1,3]二
噁烷-2-基)-苯基]-醯胺

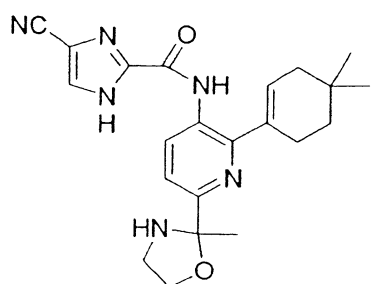
標題化合物係由 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲
基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-環己-1-烯基-4-(2-甲基-[1,3]二噁烷
-2-基)-苯基]-醯胺(依前述步驟製備，145 毫克，0.276 毫莫
耳)與四丁基銨化氟(216 毫克，0.820 毫莫耳)依據實例 1 步
驟(i)之方法製備(69.4 毫克，64%)。 1H -NMR($CDCl_3$; 400
MHz): δ 9.61(s, 1H). 8.36(d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.74(s, 1H),
7.38(dd, 1H. J = 8.4, 1.9 Hz), 7.26(m, 1H), 5.88(s,
1H), 3.92-3.79(m, 4H), 2.34-2.26(m, 4H), 2.13(m, 1H),

20

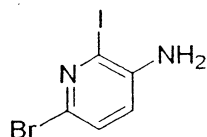
1.87-1.77(m, 4H), 1.52(s, 3H), 1.28(m, 1H)。質譜(ESI, m/z) :
計算值 $C_{22}H_{24}N_4O_3$, 393.1(M+H), 實測值 393.1。

實例 3

5 4-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-6-(2-甲基-哌啶啉-2-基)-吡啶-3-基]-醯胺



a) 6-溴-2-碘-吡啶-3-基胺

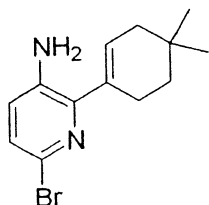


15 在含 6-溴-吡啶-3-基胺(10.2 克, 0.0580 莫耳)與 Ag_2SO_4 (18.1 克, 0.0580 莫耳)之 EtOH(150 毫升)攪拌溶液中
添加 I_2 (7.59 克, 0.0580 莫耳), 使反應攪拌一夜。此時添加
己烷(200 毫升), 所得混合物經矽藻土(Celite)過濾。真空排
20 除溶劑, 溶於 $CHCl_3$ (200 毫升), 以飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(100
毫升)、水(1x100 毫升)洗滌, 經硫酸鈉脫水。真空濃縮溶劑,
殘質溶於熱 EtOAc(100 毫升), 過濾, 以己烷(100 毫升)處
理。過濾, 產生 11.2 克(65%)6-溴-2-碘-吡啶-3-基胺之白色
結晶。 1H -NMR($CDCl_3$; 400MHz): (7.10(d, 1H, J = 8.2 Hz),

6.74(d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.06(br s, 2H)。

b) 6-溴-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-吡啶-3-基胺

5



10

取含 6-溴-2-碘-吡啶-3-基胺(依前述步驟製備, 1.00 克, 3.35 毫莫耳)之甲苯(27 毫升)與 EtOH(13.5 毫升)溶液經 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液(13.4 毫升, 26.8 毫莫耳)與 4,4-二甲基-環己-1-烯基二羥硼酸(567 毫克, 3.68 毫莫耳)處理。混合物經音波處理脫氣, 置於氫氣下, 以 Pd(PPh₃)₄(271 毫克, 0.234 毫莫耳)處理, 加熱至 80°C 5 小時。冷卻之混合物經 EtOAc(100 毫升)稀釋, 以水(2x50 毫升)洗滌。合併之水層

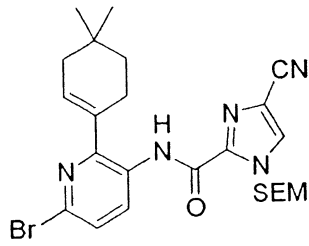
15

經 EtOAc(1x100 毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水與真空濃縮。殘質經 Varian MegaBond Elut 50-g 管柱, 使用 10%EtOAc-己烷進行矽膠層析法, 產生 668 毫克(71%)6-溴-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-吡啶-3-基胺之黃褐色固體。

20

¹H-NMR(CDCl₃; 400 MHz): δ7.06(d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.85(d, 1H, J = 8,3 Hz), 5.95(m, 1H), 3.86(br s, 2H), 2.43-2.39(m, 2H), 1.99-1.97(m, 2H), 1.51(t, 2H, J = 6.4 Hz), 0.99(s, 6H)。

c) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 [6-溴-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-吡啶-3-基]-胺



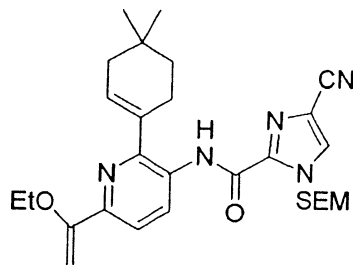
5 標題化合物係由 6-溴-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-吡啶-3-基胺(依前述步驟製備, 60 毫克, 0.21 毫莫耳)、4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸鉀(依實例 1 步驟(d)製備, 91.0 毫克, 0.290 毫莫耳)、PyBroP(157 毫克, 0.330 毫莫耳)與 DIEA(91.0 微升, 0.520 毫莫耳), 依
10 據實例 1 步驟(f)之方法製備(84 毫克, 78%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3; 400 \text{ MHz}) : (9.91(\text{s}, 1\text{H}), 8.64(\text{d}, 1\text{H}, J = 8.6 \text{ Hz}), 7.79(\text{s}, 1\text{H}), 7.38(\text{d}, 1\text{H}, J = 8.6 \text{ Hz}), 6.00(\text{m}, 1\text{H}), 5.92(\text{s}, 2\text{H}), 3.67(\text{m}, 2\text{H}), 2.46(\text{m}, 2\text{H}), 2.14(\text{m}, 2\text{H}), 1.62(\text{t}, 2\text{H}, J = 6.3 \text{ Hz}), 1.12(\text{s}, 6\text{H}), 0.98(\text{m}, 2\text{H})$ 。

15

d) 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-6-(1-乙氧基-乙烯基)-吡啶-3-基]-醯胺

20



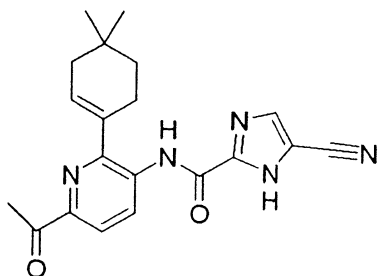
在含 4-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑

-2-羧酸[6-溴-2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-吡啶-3-基]-醯胺
 (依前述步驟製備，32 毫克，0.060 毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄(7 毫
 克，0.006 毫莫耳)與三丁基-(1-乙氧基-乙烯基)-錫烷酸酯(30
 毫克，0.080 毫莫耳)之圓底燒瓶中添加 DMF(0.7 毫升)，使
 5 所得溶液於 100°C 下攪拌一夜。以 EtOAc(25 毫升)稀釋反
 應，以水(2x25 毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水與真空濃縮。殘質
 經製備性 TLC 純化(20%EtOAc-己烷)，產生 12 毫克(43%)
 標題化合物之油狀物。質譜(ESI, m/z)：計算值
 C₂₈H₃₉N₅O₃Si, 522.2(M+H)，實測值 522.3。

10

b) 5-氰基-1H-咪唑-2-羧酸[6-乙醯基-2-(4,4-二甲基-環己-1-
 烯基)-吡啶-3-基]-醯胺

15

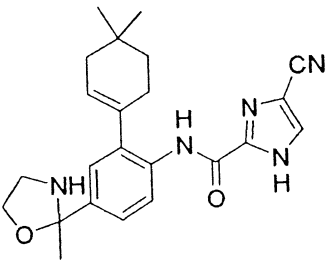
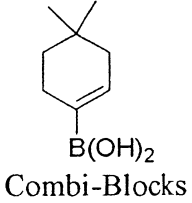
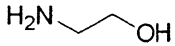
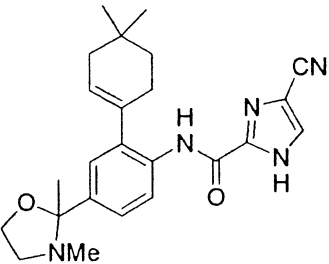
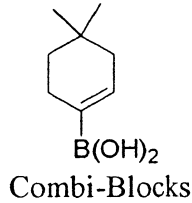
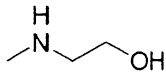


標題化合物係由 5-氰基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲
 基)-1H-咪唑-2-羧酸[2-(4,4-二甲基-環己-1-烯基)-6-(1-乙氧
 20 基-乙烯基)-吡啶-3-基]-醯胺(依前述步驟製備，12 毫克，
 0.023 毫莫耳))之 10 毫升 DCM 溶液，與 0.4 毫升 EtOH 及
 10 毫升 TFA 製備；混合物於室溫下攪拌 1 小時。混合物濃
 縮，與 Et₂O 磨製，產生(4.4 毫克，52%)。質譜(ESI, m/z)：
 計算值 C₂₀H₂₁N₅O₂, 364.1(M+H)，實測值 364.1。

c) 4- 氟基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2-(4,4- 二 甲 基 - 環 己 -1- 烯 基)-6-(2- 甲 基 - 噁 唑 啉 -2- 基)- 吡 啶 -3- 基]- 醯 胺

標 題 化 合 物 係 由 5- 氟 基 -1H- 咪 唑 -2- 羧 酸 [6- 乙 醯 基 -2-(4,4- 二 甲 基 - 環 己 -1- 烯 基)- 吡 啶 -3- 基]- 醯 胺 (依 前 述 步 驟 製 備) 與 2- 胺 基 乙 醇, 依 據 實 例 1 步 驟 (h) 之 方 法 製 備。

下 列 實 例 係 依 據 前 述 實 例, 使 用 下 表 所 示 之 相 應 試 劑 製 備:

實例編號	名稱	結構式	參照製法	試劑
4	4- 氟基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2-(4,4- 二 甲 基 - 環 己 -1- 烯 基)-4-(2- 甲 基 - 噁 唑 啉 -2- 基)- 苯 基]- 醯 胺		實例 1 步 驟 (e-i)	 B(OH) ₂ Combi-Blocks  H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -OH
5	4- 氟基 -1H- 咪唑 -2- 羧酸 [2-(4,4- 二 甲 基 - 環 己 -1- 烯 基)-4-(2,3- 二 甲 基 - 噁 唑 啉 -2- 基)- 苯 基]- 醯 胺		實例 1 步 驟 (e-i)	 B(OH) ₂ Combi-Blocks  H N-CH ₂ -CH ₂ -OH

IV. 結果

螢光極化競爭性免疫分析法

採用自體磷酸化螢光極化競爭性免疫分析法測定特定之式 I 化合物抑制 c-fms 之效力。該分析法係於黑色 96 孔微滴定板上進行(LJL BioSystems)。所採用之分析緩衝液為 100 mM 4-(2-羥乙基)哌啶-1-乙磺酸(HEPES), pH 7.5、1 mM 4-二硫代-DL-蘇糖醇(DTT)、0.01%(v/v)Tween-20。臨分析前,於含 4%二甲亞砜(DMSO)之分析緩衝液中稀釋化合物。在各孔中依序添加 5 微升化合物及 3 微升含 33nM c-fms(Johnson & Johnson PRD 藥廠)與 16.7 mM MgCl₂(Sigma 藥廠)之分析緩衝液混合物。添加 2 微升含 5mM ATP(Sigma 藥廠)之分析緩衝液啟動激酶反應。最終分析濃度為 10 nM c-fms、1 mM ATP、5 mM MgCl₂、2%DMSO。於各分析板上進行對照組反應:陽性對照組與陰性對照組孔中,改用分析緩衝液(於 DMSO 中製成 4%)替代化合物;此外,陽性對照組接收 1.2 微升 50 mM 乙二胺四乙酸(EDTA)。

分析板於室溫下培養 45 分鐘。培養結束時,以 1.2 微升 50 mM EDTA 中止反應(此時不添加 EDTA 至陽性對照組孔中;參見上文)。培養 5 分鐘後,在各孔中分別添加 10 微升 1:1:3 抗磷酸酪氨酸抗體,10X,PTK 綠色追蹤劑,10X(渦轉混合),FP 稀釋緩衝液(均來自 PanVera,目錄#P2837)之混合物。分析板加蓋,於室溫下培養 30 分鐘,於分析儀(Analyst)讀取螢光極化值。儀器設定值為:485 nm 激發光濾光片;530 nm 發射光濾光片;Z 高度:孔中央;G 因數:0.93。在此等條件下,陽性與陰性對照組之螢光極化值分別

為約 300 與 150，且用於定義為 100%與 0%抑制 c-fms 反應。
所出示之 IC₅₀ 值為三次分別獨立測定之平均值。

CSF-1-驅動之小鼠骨髓衍生之巨噬細胞分析法

5 巨噬細胞衍生法為在細菌學培養皿中，於補充 10%FCS
與 50 毫微克/毫升重組小鼠 CSF-1 之 α -MEM 中培養，第 6
天時，自培養皿剝離巨噬細胞，經洗滌，再懸浮於含 10%FCS
之 α -MEM 中，5 萬個細胞/毫升。取 100 微升細胞懸浮液分
10 佈至 96 孔培養板之各孔中。在孔中再補充 50 微升含 15 毫
微克/毫升 CSF-1、3 μ M 吲哚美辛 (Indomethacin) 與試驗化合
物之 3X 稀釋系列之培養基。細胞於 37°C 與 5%CO₂ 下培養
30 分鐘。最後 6 小時期間，在培養物中再補充 30 微升含稀
釋 1:500 之溴去氧嘧啶核苷 (BrDU) 之培養基。培養結束時，
15 分析板於 1000 RPM 下離心 1 分鐘，使用吸管取出 130 微升
培養基，換上 150 微升固定溶液，於室溫下 1 小時。排除
分析板上之固定溶液，風乾分析板。採用專一性 ELISA 定
量已固定且乾燥細胞中所含 BrDU。

表 2 出示本發明代表性化合物之分析結果。

20 表 2

實例編號	1nM c-fms；肽 Pi 分析法 IC ₅₀ (μ M)	mCFS 驅動之增生作用 BMDM (小鼠) IC ₅₀ (μ M)
1	0.0034	0.048
2	0.0039	0.044

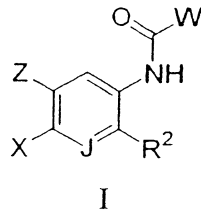
雖然上述說明書已教示本發明之原理，提供實例說明，但咸了解，本發明操作法包括下列申請專利範圍及其同等物之所有常見變化、擷用與/或修飾。

上述說明書揭示之所有文獻揭示內容已以引用方式併入本文中。

5

五、中文發明摘要：

本發明係有關一種抑制蛋白質酪胺酸激酶，尤指 c-fms 激酶之式 I 化合物：



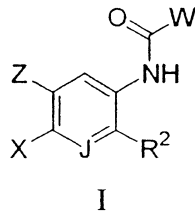
其中 Z、X、J、R² 與 W 如說明書中之定義，及其溶合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。亦提供以醫療有效量之至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物於製造醫藥上之用途，供治療自體免疫疾病；及具有發炎成份之疾病；治療來自卵巢癌、子宮癌、乳癌、攝護腺癌、肺癌、結腸癌、胃癌、毛狀細胞白血病之轉移；與治療疼痛，包括因腫瘤轉移或骨關節炎引起之骨骼疼痛，或內臟、發炎與神經性疼痛；及骨質疏鬆症、帕哲氏症(Paget's disease)與其他因骨再吸收所媒介罹患之疾病，包括類風濕關節炎，與其他型式之發炎性關節炎、骨關節炎、人工支架衰敗、溶骨性肉瘤、骨髓瘤與轉移至骨頭之腫瘤。

10

15

六、英文發明摘要：

The invention is directed to compounds of Formula I:



wherein Z, X, J, R² and W are set forth in the specification, as well as solvates, hydrates, tautomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, that inhibit protein tyrosine kinases, especially c-fms kinase.

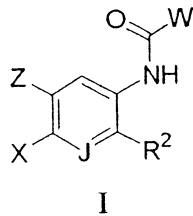
10 Use of a therapeutically effective amount of at least one compound of Claim 1 for the manufacture of medicaments for treating autoimmune diseases; and diseases with an inflammatory component; treating metastasis from ovarian cancer, uterine cancer, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, colon cancer, stomach cancer, hairy cell leukemia;

15 and treating pain, including skeletal pain caused by tumor metastasis or osteoarthritis, or visceral, inflammatory, and neurogenic pain; as well as osteoporosis, Paget's disease, and other diseases in which bone resorption mediates morbidity including rheumatoid arthritis, and other forms of inflammatory arthritis, osteoarthritis, prosthesis failure,

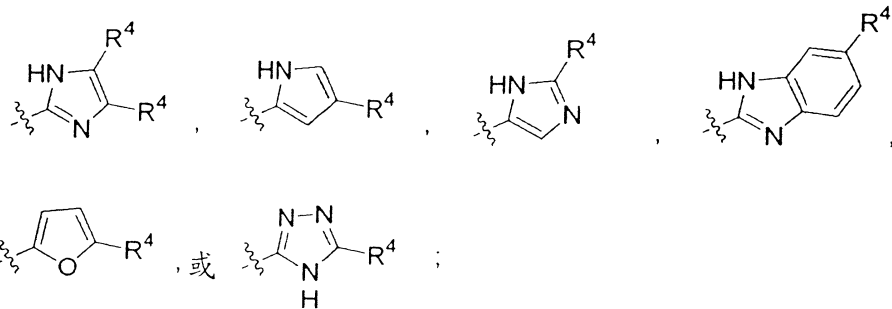
20 osteolytic sarcoma, myeloma, and tumor metastasis to bone, are also provided.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物



或其溶劑合物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中



15 其中各 R^4 分別獨立為 H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 $SOC_{(1-4)}$ 烷基、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 CO_2R^d 、 $CONR^eR^f$ 、 $C\equiv CR^g$ 或 CN；

其中 R^d 為 H 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；

R^e 為 H 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；

R^f 為 H 或 $-C_{(1-3)}$ 烷基；及

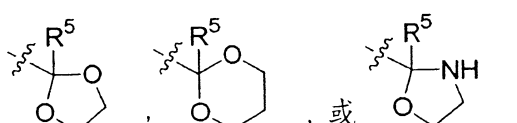
20 R^g 為 H、 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2OH$ ；

R^2 為環烷基、經螺環取代之環烯基、雜環基、經螺環取代之哌啶基、硫苯基、二氫亞硫羧基吡喃基、苯基、呋喃基、四氫吡啶基或二氫吡喃基，其中任一者均可分別獨立經 1 或 2 個下列各基團取代：氯、

氟、羥基、 $C_{(1-3)}$ 烷基與 $C_{(1-4)}$ 烷基；

Z 為 H、F 或 CH_3 ；

J 為 CH 或 N；

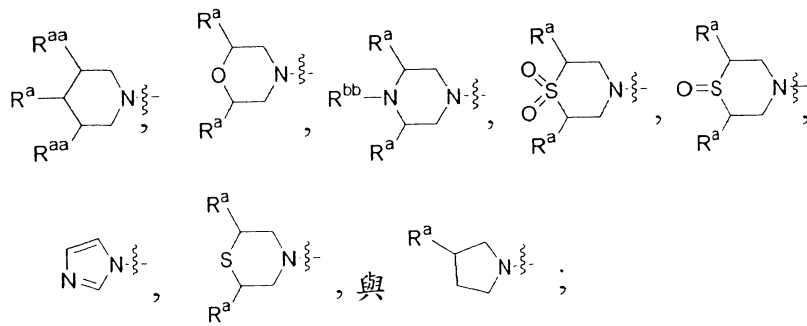
X 為  ;

R^5 為 H、 $-C_{(1-6)}$ 烷基、 $-OC_{(1-4)}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NA^3A^4$ 、
 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $-CH_2-NA^3A^4$ 、
 $-CH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-CONA^3A^4$ 、 $-CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基、 $-OC_{(1-4)}$
 10 烷基 OR^a 、 $-NHCH_2CH_2CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、
 $-NHCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基、 $-N(C_{(1-4)}$ 烷
 基) $CH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-OC_{(1-4)}$ 烷基 NA^3A^4 、
 $-OCH_2CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $-CH_2CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、
 $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $-SO_2CH_2CH_2NA^3A^4$ 、
 15 $-SOCH_2CH_2NA^3A^4$ 、 $-SCH_2CH_2NA^3A^4$ 、
 $-NHSO_2CH_2CH_2NA^3A^4$ 、苯基、咪唑基、噻唑基、
 4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮基、4H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、
 吡啶基、[1,3,4]喹二唑基、4H-[1,2,4]三唑基、四唑
 基、吡唑基、[1,3,5]三吡基與[1,3,4]噻二唑基；

20 A^3 為 $-C_{(1-4)}$ 烷基或 $CH_2CH_2OR^a$ ；

A^4 為 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 COR^a 、 $CH_2CON(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、
 $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ 烷基、 $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ 烷基或
 $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ 烷基；

或者， A^3 與 A^4 可共同形成選自下列之含氮雜環：



5

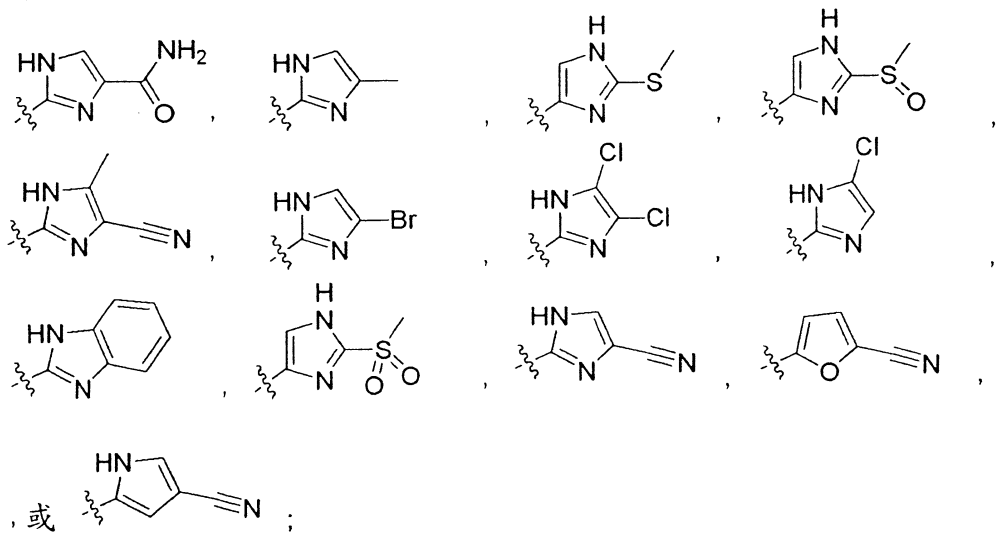
其中 R^a 為 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基；

R^{aa} 為 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基；及

R^{bb} 為 H、 $-C_{(1-4)}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；或 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基。

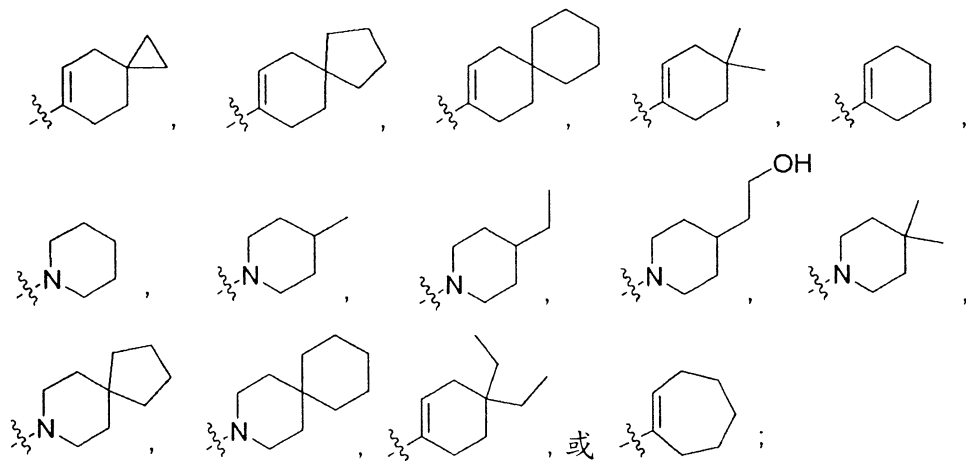
10 2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

W 為

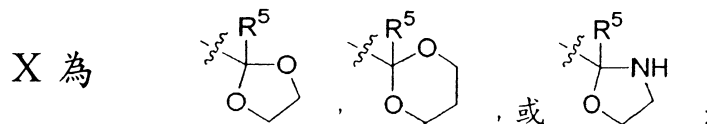


15

R^2 為



20



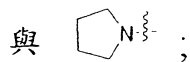
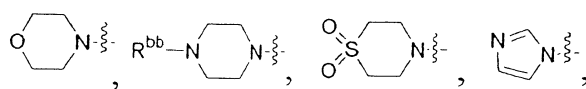
R⁵ 為 H、-C₍₁₋₆₎烷基、苯基、-CH₂CH₂NA³A⁴、
-CH₂CH₂SO₂CH₃、吡啶基、咪唑基、-CH₂NA³A⁴ 或
-CH₂OR^a ;

其中：

A³ 為 -CH₃ ;

A⁴ 為 -COCH₃ 或 -CH₃ ;

或者，A³ 與 A⁴ 可共同形成選自下列之含氮雜環：



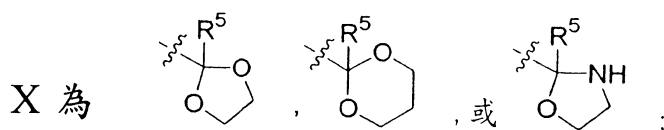
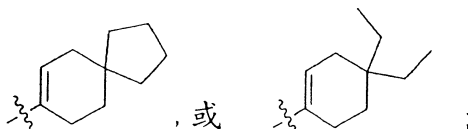
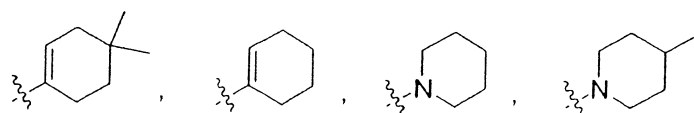
R^a 為 H 或 -C₍₁₋₄₎烷基；

R^{bb} 為 -C₍₁₋₄₎烷基或 -COCH₃；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

R² 為



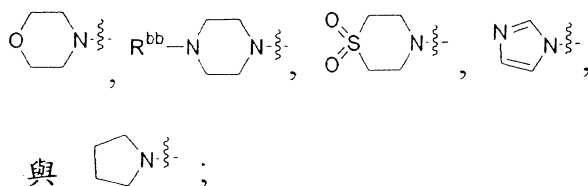
R^5 為 $-C_{(1-3)}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{NA}^3\text{A}^4$ 或 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ ；

其中：

A^3 為 $-\text{CH}_3$ ；

A^4 為 $-\text{COCH}_3$ 或 $-\text{CH}_3$ ；

5 或者， A^3 與 A^4 可共同形成選自下列之含氮雜環：



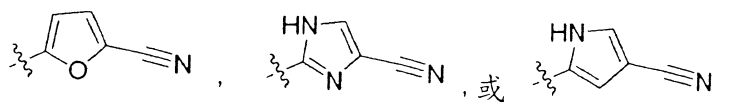
10 R^a 為 H 或 $-C_{(1-4)}$ 烷基；

R^{bb} 為 $-C_{(1-4)}$ 烷基或 $-\text{COCH}_3$ ；

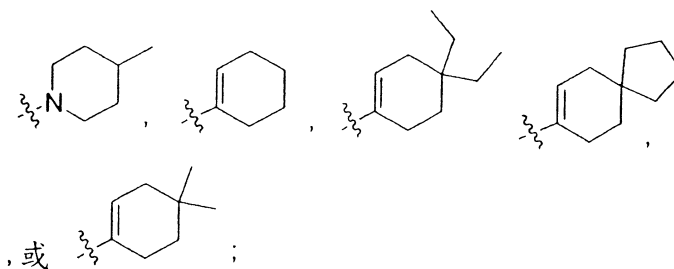
及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

15 W 為

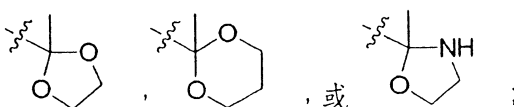


R^2 為



20

X 為

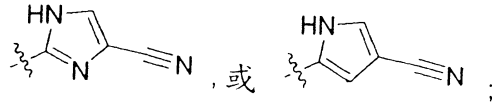


及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之

鹽。

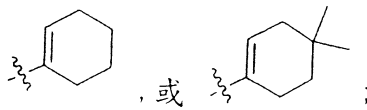
5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中

W 為

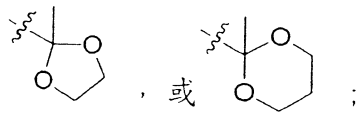


5

R² 為



X 為

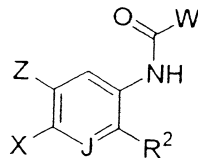


10

及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

6. 一種式 I 化合物

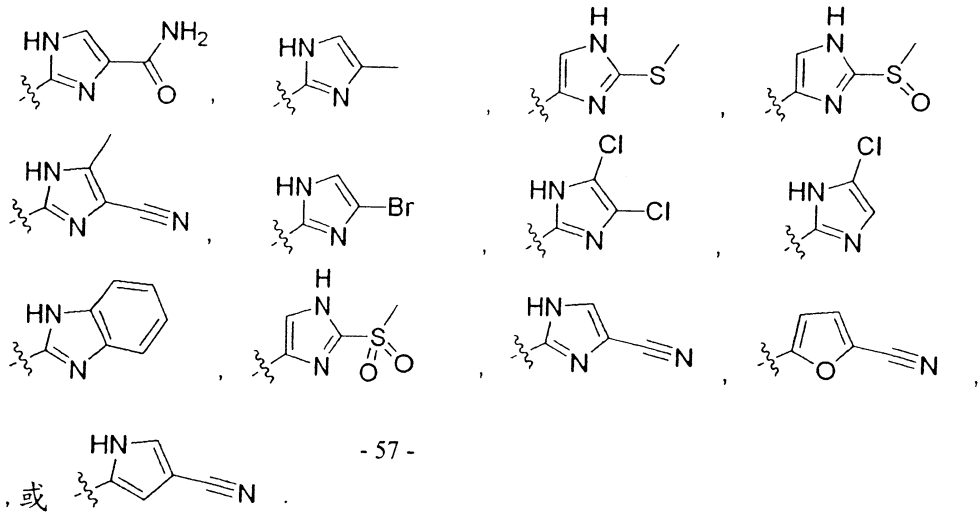
15



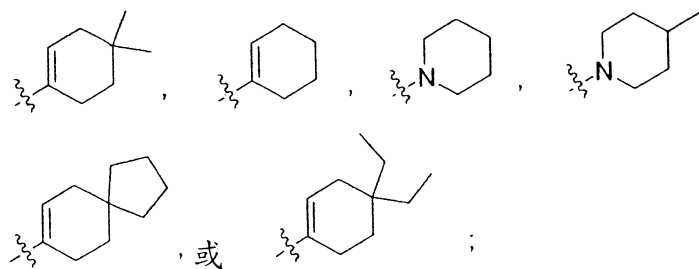
或其溶劑合物、水合物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中：

20

W 為



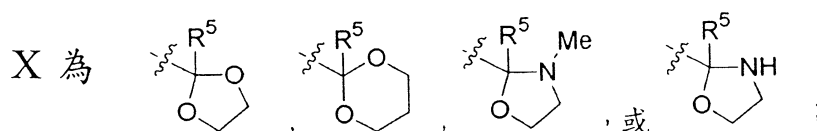
R² 為



5

Z 為 H ;

J 為 CH 或 N ;



10

R⁵ 為 -C₍₁₋₃₎烷基、-CH₂NA³A⁴ 或 -CH₂OR^a ;

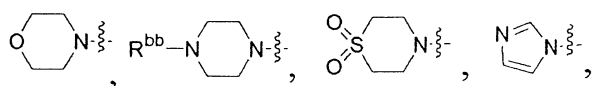
其中 :

A³ 為 -CH₃ ;

A⁴ 為 -COCH₃ 或 -CH₃ ;

15

或者, A³ 與 A⁴ 可共同形成選自下列之含氮雜環 :



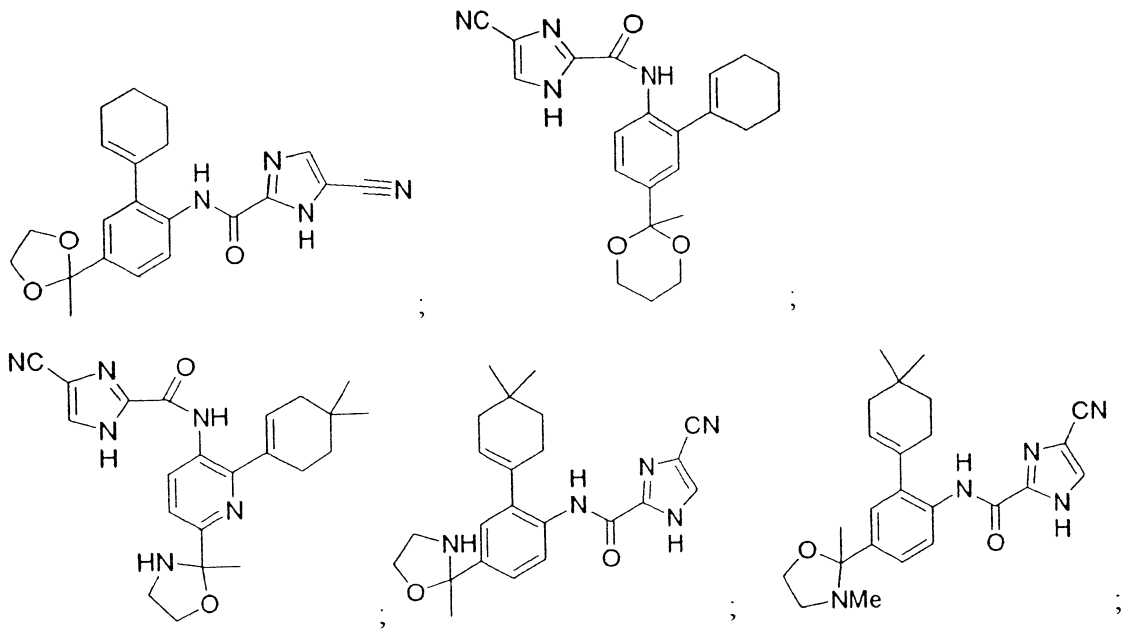
與 ;

20

R^a 為 H 或 -C₍₁₋₄₎烷基 ;

R^{bb} 為 -C₍₁₋₄₎烷基 或 -COCH₃ 。

7. 一種選自下列各物所組成群中之化合物 :



及其溶劑合物、水合物、互變異構物與醫藥上可接受之鹽。

8. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物與醫藥上可接受之載劑。

9. 一種醫藥劑型，其包含醫藥上可接受之載劑與約 0.5 毫克至約 10 克至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之劑型，其係用於非經腸式或經口投藥。

11. 一種抑制蛋白質酪胺酸激酶活性之方法，其包括由該激酶與有效抑制量之至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物接觸。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中該蛋白質酪胺酸激酶為 c-fms。

13. 一種以醫療有效量至少一種根據申請專利範圍第 1 項之

化合物用於製造醫藥供治療哺乳動物發炎上之用途。

14. 一種以醫療有效量至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造醫藥供治療哺乳動物癌症上之用途。

5 15. 一種以醫療有效量至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造醫藥供治療哺乳動物心血管疾病上之用途。

10 16. 一種以醫療有效量至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物於製造醫藥上之用途，其用於供治療哺乳動物具有發炎成份之疾病，包括腎小求腎炎、發炎性腸部疾病、人工支架衰敗、結節病、充血性阻塞性肺病、自發性肺纖維變性、氣喘、胰炎、HIV 感染、乾癬、糖尿病、與腫瘤相關之血管分佈形成作用、與老化相關之黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、術後再狹窄、精神分裂症或阿茲海默氏癡呆症。

15 17. 一種以醫療有效量至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物於製造醫藥上之用途，其用於供治療哺乳動物疼痛，包括因腫瘤轉移或骨關節炎引起之骨骼疼痛，或內臟、發炎與神經性疼痛。

20 18. 一種以醫療有效量至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物於製造醫藥上之用途，其用於供治療骨質疏鬆症、帕哲氏症(Paget's disease)及其他由骨再吸收所媒介罹患之疾病，包括類風濕關節炎與其他型式之發炎關節炎、骨關節炎、人工支架衰敗、溶骨性肉瘤、骨髓瘤與轉移至骨頭之腫瘤。

19. 一種以醫療有效量至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物於製造醫藥上之用途，其用於供治療與預防卵巢癌、子宮癌、乳癌、攝護腺癌、肺癌、結腸癌、胃癌與毛狀細胞白血病之轉移。
- 5 20. 一種以醫療有效量至少一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物於製造醫藥上之用途，其用於供治療自體免疫疾病，如：全身性紅斑狼瘡、類風濕關節炎與其他型式發炎關節炎、乾癬、索忍氏症候群(Sjogren's syndrome)、多發性硬化或葡萄膜炎。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

15

